

# Применение ибандроната в профилактике скелетных событий при метастатическом раке молочной железы

**М**етастатическое поражение костей часто встречается при раке поздних стадий. Как правило, у 65-75% больных раком молочной железы (РМЖ) развиваются скелетные метастазы, способные значительно ухудшать качество жизни и функциональный статус (Diel et al., 2004). Костные метастазы проявляются тяжелыми симптомами, такими как боль в костях, нарушения подвижности, патологические переломы, сдавление нервных корешков и спинного мозга (Body et al., 2000; Coleman, 2001). Выживаемость пациентов с РМЖ и метастазами в костях составляет в среднем 2,5 года (Diel et al., 2000), поэтому терапевтические стратегии при их длительном использовании должны хорошо переноситься.

Прочность и целостность кости поддерживаются благодаря балансу между действием и активностью остеокластов и остеобластов. Скелет взрослого человека непрерывно remodelируется; старая кость удаляется остеокластами, после чего остеобласты формируют новую костную ткань. Метастатические клетки РМЖ высвобождают гормоны, вызывающие деструкцию кости путем индукции активации остеокластов, что приводит к образованию литических метастазов. К этим гормонам относятся паратиреоид-ассоциированный пептид, простагландин, фактор некроза опухоли и макрофагальный колониестимулирующий фактор, которые действуют путем повышения экспрессии рецептора-активатора лиганда ядерного фактора  $\kappa$ B (RANKL) (Grano et al., 2000). Кость, резорбируемая активированными остеокластами, является богатым источником неактивных факторов роста. Высвобождаясь в микроокружение кости, эти факторы роста стимулируют близлежащие клетки РМЖ (Pfeilschifter, Mundy, 1987).

Традиционно основным лечением костных метастазов РМЖ была химио- и гормонотерапия. Внешняя лучевая терапия показана при болезненных локализованных очагах. Новым методом лечения стали бисфосфонаты. Этот класс препаратов эффективно снижает риск скелетных осложнений метастатической болезни кости и в настоящее время рассматривается как стандартная терапия у большинства пациентов с костными метастазами РМЖ (Hultborn et al., 1999; Rosen et al., 2001; Pavlakis, Stockler, 2002; Hillner et al., 2003; Lipton, 2003). У пациентов с метастатическим РМЖ терапия бисфосфонатами не влияет на выживаемость (Pavlakis, Stockler, 2002).

Бисфосфонаты селективно концентрируются в кости, где с помощью различных механизмов подавляют костную резорбцию. Одним из таких механизмов является avidное связывание с минералами кости в местах активного метаболизма, что ингибирует растворение кристаллов гидроксиапатита (Russell et al., 1999). Клодронат является не содержащим азот бисфосфонатом и действует путем данного механизма. Азотсодержащие бисфосфонаты,

к которым относятся памидронат, ибандронат, ризедронат и золедроновая кислота, также ингибируют активность остеокластов и уменьшают их продолжительность жизни путем ряда других механизмов. Азотсодержащие бисфосфонаты поступают в остеокласты, где подавляют ключевой фермент, ответственный за выживание, пролиферацию клеток и формирование цитоскелета (Zhang, Casey 1996; Luckman et al., 1998; Oliff, 1999; Russell et al., 1999). Ингибирование этого фермента также вызывает морфологические изменения в остеокластах, в результате чего эти клетки теряют способность формировать зубчатый край на поверхности кости, что является важным этапом опосредованной остеокластами резорбции кости (Luckman, Hughes et al., 1998). Недавно было установлено, что азотсодержащие бисфосфонаты непосредственно вызывают апоптоз остеокластов (Moukoko et al., 2006). Доклинические исследования указывают на то, что, помимо антиостеокластной активности, бисфосфонаты могут проявлять прямое противоопухолевое действие. Механизмы этого эффекта продолжают изучаться. В исследованиях *in vitro* и на животных было установлено, что лечение бисфосфонатами снижает опухолевую нагрузку на кость (Hiraga et al., 2001; Daubine et al., 2007). Результаты исследований, изучавших влияние терапии бисфосфонатами на метастазы во внутренних органах, были противоречивыми; в одних было показано снижение опухолевой нагрузки, в других, наоборот, повышение активности метастазов (Nobuyuki, 2001; Michigami et al., 2002). Данный эффект на опухолевые клетки не коррелировал с улучшением выживаемости.

Для лечения метастазов в костях при метастатическом РМЖ применяются четыре бисфосфоната: клодронат, памидронат, золедроновая кислота и ибандронат. В клинических исследованиях все эти препараты эффективно уменьшали боль, снижали риск скелетных событий и улучшали качество жизни. Консensusное руководство Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) рекомендует начинать терапию бисфосфонатами у пациентов с костными метастазами и признаками

деструкции кости по данным обычной рентгенографии, компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Целесообразность назначения бисфосфонатов при наличии только отклонений на сканограммах скелета в настоящее время не доказана (Hillner et al., 2003). Бисфосфонаты, используемые в лечении костных метастазов РМЖ, различаются по дозам, пути введения и кратности приема (табл.). Оптимальная длительность терапии бисфосфонатами при метастатическом РМЖ не установлена; в руководствах рекомендуется продолжать ее пожизненно. Оптимальная периодичность назначения длительной терапии бисфосфонатами также не известна. Консensusные руководства рекомендуют придерживаться стандартной дозировки бесконечно долго при отсутствии токсичности.

Несмотря на то что внутривенные бисфосфонаты эффективны у пациентов с метастазами в костях, внутривенный путь введения сопряжен с рядом проблем, особенно при долгосрочной терапии; в частности, пациент вынужден периодически посещать клинику или вызывать медсестру на дом. В многочисленных исследованиях было установлено, что пациенты предпочитают пероральный путь приема вместо внутривенной терапии (Liu et al., 1997; Paley et al., 2005). Такие бисфосфонаты, как памидронат и золедроновая кислота, могут оказывать нефротоксическое действие, особенно если они вводятся слишком быстро и/или в чрезмерных дозах (Ali et al., 2001; Vanerjee et al., 2003; Chang et al., 2003). Перед их инфузией необходим контроль креатинина сыворотки, что увеличивает потребности в ресурсах здравоохранения. Пероральные бисфосфонаты, такие как клодронат, удобнее в применении по сравнению с внутривенной терапией; в то же время эффективность таких бисфосфонатов часто считается уступающей таковой внутривенных препаратов (Major et al., 2000). Кроме того, пероральный клодронат может ассоциироваться с гастроинтестинальными побочными эффектами, а также с субоптимальным compliance вследствие большого размера таблеток и сложных схем приема (Pateron et al., 1993; Atula et al., 2003).

**Таким образом, идеальная паллиативная бисфосфонатная терапия должна сочетать удобство перорального введения с максимальной безопасностью. Ибандронат (ибандроновая кислота) является единственным азотсодержащим бисфосфонатом, доступным в обеих лекарственных формах — пероральной и внутривенной.**

## Эффективность ибандроната

Эффективность ибандроната в снижении скелетных событий изучалась в трех плацебо контролируемых исследованиях III фазы у пациентов с костными метастазами и метастатическим РМЖ. Во всех трех исследованиях ибандронат снижал относительный риск скелетных событий примерно на 40% (Body et al., 2003, 2004).

В исследовании с внутривенным введением препарата 466 пациентов рандомизировали для получения либо плацебо, либо ибандроната 2 или 6 мг через каждые 3-4 нед длительностью до 2 лет. Первичной конечной точкой было количество 12-недельных периодов с новыми костными осложнениями, выраженное как показатель периода скелетной заболеваемости (ППСЗ). Новые костные осложнения определялись как вертебральные переломы, патологические неverteбральные переломы, лучевая терапия или операция по поводу костных осложнений (боли или угрожающих переломов). Вторичными конечными точками были боль в кости и безопасность. У пациентов группы ибандроната 6 мг наблюдалось снижение ППСЗ на 20% по сравнению с плацебо (1,19 vs 1,48;  $p=0,004$ ). Кроме того, было отмечено статистически значимое снижение количества новых костных событий (2,65 события на 1 пациента vs 3,64;  $p=0,032$ ) и времени до первого костного события с момента рандомизации (50,6 нед vs 33,1;  $p=0,018$ ) в группе ибандроната 6 мг по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших ибандронат 6 мг, происходило быстрое и значительное уменьшение боли, которое сохранялось на протяжении всего исследования. Ибандронат хорошо переносился, профиль его безопасности соответствовал таковому плацебо. Случаев нефротоксичности не отмечено (Body et al., 2003).

Пероральный ибандронат оценивался с использованием объединенных данных двух клинических исследований с идентичным дизайном, предварительно заданных в протоколах каждого исследования. Пятьсот сорок шесть пациентов получали пероральную терапию ибандронатом 20 мг, 50 мг или плацебо ежедневно длительностью до 2 лет. Были сообщены только результаты применения дозы 50 мг по сравнению с плацебо (в настоящее время это рекомендованная доза препарата). Первичной конечной точкой был ППСЗ. У пациентов, получавших ибандронат перорально, наблюдалось значительное снижение ППСЗ по сравнению с больными, которые принимали плацебо (0,95 vs 1,18;  $p=0,004$ ), с одновременным уменьшением среднего количества скелетных событий на 1 пациента (1,15 vs 1,85;  $p=0,008$ ) (Body et al., 2004).

Исследование III фазы, в котором сравнивали пероральную терапию ибандронатом с внутривенным введением золедроновой кислоты, проводилось с использованием маркеров костного метаболизма в качестве косвенного показателя эффективности бисфосфонатов

Таблица. Дозы, путь введения и схемы назначения бисфосфонатов, применяющихся в лечении костных метастазов РМЖ

Бисфосфонат	Стандартная доза, мг	Путь назначения	Длительность инфузии	Периодичность назначения
Клодронат	1600-3200	пероральный	–	2 р/сут
Ибандронат	50	пероральный	–	1 р/сут
Ибандронат	6	внутривенный	1-2 ч	каждые 3-4 нед
Памидронат	90	внутривенный	2 ч	каждые 3-4 нед
Золедроновая кислота	4	внутривенный	15 мин	каждые 3-4 нед

(Body et al., 2007). Двести семьдесят пять пациентов с костными метастазами и метастатическим РМЖ получали либо золедроновую кислоту 4 мг каждые 4 нед, либо ибандронат 50 мг/сут на протяжении 12 нед. Первичной конечной точкой было среднее процентное изменение сывороточных уровней поперечно связанного С-терминального телопептида коллагена I типа (S-CTX) после 12 нед, которое отражает скорость резорбции кости. Оба бисфосфоната значительно снижали S-CTX по сравнению с исходным показателем, и было доказано, что препараты не уступают друг другу по эффективности. Ибандронат лучше переносился, реже вызывал гипертермию и боль в костях. На сегодня нет опубликованных исследований, в которых бы проспективно сравнивалась эффективность памидроната или золедроновой кислоты с таковой ибандроната в снижении частоты скелетных событий при метастатическом РМЖ. Тем не менее продолжаются исследования III фазы, посвященные данному вопросу.

#### Облегчение симптомов с помощью ибандроната

Убедительно доказано, что применение ибандроната как внутривенно, так и перорально является эффективной терапией для облегчения боли, вызванной костными метастазами. По сравнению с плацебо ибандронат, назначаемый в дозе 6 мг внутривенно каждые 3-4 нед, значительно уменьшал боль в костях, улучшал качество жизни и функциональный статус ( $p < 0,05$ ) на период до 96 нед после начала терапии. Это улучшение было статистически значимым по всем оцениваемым доменам, включая физическое, социальное и эмоциональное функционирование и общее состояние здоровья (Diel, Body et al., 2004). С данным пролонгированным положительным эффектом ибандроната контрастирует памидронат, который при долгосрочном применении не оказывал достоверного влияния на уменьшение боли в костях после 1-2 лет терапии (Hortobagyi et al., 1998). Пероральный ибандронат также уменьшал костную боль и улучшал качество жизни по сравнению с плацебо (Body et al., 2004). В похожем исследовании с участием 435 пациентов, в котором сравнивался пероральный ибандронат 50 мг с плацебо, была показана тенденция к улучшению оценок боли и снижению использования анальгетиков ( $p = 0,074$ ), не достигшая статистической значимости (Tripathy et al., 2004).

Для достижения максимального обезболивающего эффекта бисфосфонатов может потребоваться до 12 нед. Проведены исследования, в которых изучалось, могут ли более высокие дозы бисфосфонатов обеспечить более раннее облегчение боли. Ибандронат идеально подходит для этих целей благодаря более благоприятному профилю безопасности по сравнению с памидронатом и золедроновой кислотой. Восемнадцать пациентов с различными злокачественными опухолями, включая метастатический РМЖ, и средней тяжести и тяжелой опиоидрезистентной костной болью в анамнезе получили нестандартную терапию ибандронатом 4 мг в виде внутривенной двухчасовой инфузии на протяжении 4 последовательных дней (суммарная доза 16 мг). Интенсивная терапия ибандронатом значительно уменьшила боль в костях в пределах 7 дней ( $p < 0,001$ ), и этот

эффект сохранялся на протяжении 6-недельного периода исследования. Общее качество жизни, функционирование пациентов и функциональный статус также улучшались ( $p < 0,05$ ). Каких-либо признаков нефротоксичности у пролеченных 18 пациентов не отмечено (Mancini et al., 2004).

В недавнем исследовании III фазы изучали роль второй линии терапии ибандронатом у больных, у которых на фоне лечения клодронатом или памидронатом произошло скелетное событие или прогрессирование метастатического заболевания. Пациенты получали ибандронат перорально в дозе 50 мг на протяжении 12 нед. Паллиативный ответ определялся а priori как снижение оценки боли на 2 единицы. Исследование завершили 30 больных метастатическим РМЖ. Через 12 нед у этих пациентов было достигнуто значительное улучшение контроля боли (относительный риск 0,41;  $p = 0,028$ ), при этом у 46% из них был получен паллиативный ответ, что означает клинически значимый эффект (Clemens et al., 2008). Эти результаты требуют дальнейшего изучения в условиях рандомизированного исследования.

#### Безопасность ибандроната

Лечение бисфосфонатами при метастатическом РМЖ применяется в качестве паллиативной терапии, поэтому большее значение уделяется токсичности и переносимости. Эти показатели зависят от пути введения и используемого препарата. Наиболее частыми побочными эффектами, сопровождающими прием бисфосфонатов, являются острофазные реакции, гастроинтестинальная токсичность, нефротоксичность и, редко, остеонекроз челюсти.

Гриппоподобные симптомы, боль в суставах и гипертермия представляют собой транзиторные острофазные реакции, которые могут развиваться после инфузий бисфосфонатов. В двух исследованиях сравнивали безопасность ибандроната с таковой золедроновой кислоты. В одном лечение ибандронатом начинали с внутривенной инфузии с последующим переходом на пероральный прием, в другом использовали только пероральный ибандронат по сравнению с внутривенным введением золедроновой кислоты каждые 3-4 нед. У пациентов, получавших ибандронат внутривенно, гриппоподобные симптомы развивались реже, чем у больных, которым вводили золедроновую кислоту (13 vs 26% соответственно) (Bergstrom et al., 2006). Частота гриппоподобных симптомов была еще ниже у пациентов, получавших ибандронат перорально, — 2% по сравнению с 27% при лечении золедроновой кислотой (Body et al., 2006).

Считается, что пероральные бисфосфонаты ассоциируются с гастроинтестинальной токсичностью. Клодронат вследствие низкой биодоступности назначается в виде больших по размеру таблеток, которые необходимо принимать два раза в день. При назначении в течение 2 лет пациентам с РМЖ этот препарат ассоциировался с повышенной частотой гастроинтестинальной токсичности по сравнению с плацебо (57 vs 45% соответственно;  $p < 0,05$ ). Эта токсичность была значимой в отношении побочных эффектов со стороны как верхних отделов пищеварительного тракта (эзофагит, мукозит и тошнота), так и нижних его отделов (диарея) (Powles et al., 2002). Объединенный

анализ исследований с применением ибандроната перорально показал, что у пациентов, получавших этот препарат, гастроинтестинальные побочные эффекты встречались в два раза чаще по сравнению с больными, которые принимали плацебо (14,6 vs 7,6% соответственно) (Body et al., 2004). В целом пероральный ибандронат считается менее токсичным для пищеварительного тракта, чем клодронат; в то же время прямые сравнительные исследования этих препаратов не проводились.

Клинически значимое повышение креатинина сыворотки является редким побочным эффектом у пациентов, получающих бисфосфонаты внутривенно. Как памидронат, так и золедроновая кислота ассоциируются с острой и хронической нефротоксичностью (Chang et al., 2003; Szeto, Chow, 2005). Клинические руководства рекомендуют контролировать креатинин сыворотки перед каждой инфузией этих препаратов, что увеличивает как экономические, так и временные затраты на проведение терапии (Hillner et al., 2003). Следует отметить, что нефротоксичность не является классовым эффектом внутривенных бисфосфонатов. В исследовании, изучавшем безопасность внутривенного ибандроната, который назначался длительно до 4 лет, клинически значимые побочные эффекты со стороны почек и случаи изменения креатинина сыворотки по сравнению с исходным уровнем не наблюдались (Pecherstorfer et al., 2006). У пациентов, получавших ибандронат перорально длительно до 4 лет, побочные эффекты со стороны почек также отсутствовали и уровень креатинина сыворотки оставался стабильным на протяжении всего периода терапии (McLachlan et al., 2006).

Остеонекроз челюсти — редкое, но хорошо изученное осложнение, ассоциируемое со всеми классами бисфосфонатов. Более высокий риск развития остеонекроза челюсти отмечался у пациентов, которые получали сильные бисфосфонаты или подвергались терапии в течение длительного периода времени (Bamias et al., 2005). Современные руководства рекомендуют до начала терапии бисфосфонатами провести осмотр полости рта и при необходимости выполнить экстракцию зубов. После начала приема сильных бисфосфонатов пациенты должны избегать плановых стоматологических операций (Hillner et al., 2003).

В недавнем австралийском исследовании проводилась оценка ожидаемой частоты остеонекроза челюсти, ассоциированного с бисфосфонатами. У больных раком с метастазами в костях относительная частота этого осложнения составила 1 на 87-114 (0,88-1,14%); при выполнении экстракции зубов данный показатель резко увеличивался до 1 на 11-15 (6,67-9,1%). Среднее время до развития остеонекроза челюсти составило 12 мес для золедроновой кислоты, 24 мес для памидроната и алендроната (Mavrokokki et al., 2007). Международный фонд миеломы (International Myeloma Foundation) проводил сбор подобных данных в США с участием 1203 респондентов: у 904 была миелома и у 288 — РМЖ. Анализ полученных за 36 мес результатов показал, что остеонекроз челюсти развился у 10% из 211 пациентов, получавших золедроновую кислоту, и у 4% из 413 больных, которые получали памидронат ( $p = 0,002$ ; логранговый тест) (Durie, Crowley, 2005).

Вследствие дизайна этих исследований в обоих случаях частота развития остеонекроза челюсти могла быть преувеличена; тем не менее данный побочный эффект не следует недооценивать как клиницистам, так и пациентам.

Пероральные бисфосфонаты ассоциируются с более низким риском остеонекроза челюсти по сравнению с внутривенными препаратами. В исследовании, использовавшем операцию на полости рта в качестве косвенного маркера остеонекроза челюсти, не было установлено связи между приемом перорального бисфосфоната и операциями на челюсти (Pazianas et al., 2007). Malden и Pai в 2007 г. опубликовали серию случаев развития остеонекроза, ассоциированного с пероральными бисфосфонатами, включая ибандронат.

#### Показатель «стоимость/эффективность»

В устранении потребности в госпитализации и регулярном мониторинге безопасности пероральные бисфосфонаты могут иметь фармакоэкономические преимущества по сравнению с внутривенными препаратами (экономия времени для медсестер и пациентов, уменьшение использования ресурсов клиники) (Navarro et al., 2002). Показатель «стоимость/эффективность» перорального ибандроната и внутривенных бисфосфонатов в условиях здравоохранения Великобритании изучали De Cock и соавт. (2005). Данный анализ показал, что у пациентов с метастатическим РМЖ пероральный ибандронат является фармакоэкономически более выгодным препаратом по сравнению с золедроновой кислотой и памидронатом, вводимыми внутривенно.

#### Выводы

Клодронат, ибандронат, памидронат и золедроновая кислота являются эффективными в снижении скелетных событий и улучшении качества жизни пациентов с метастатическим РМЖ. На сегодня этот класс препаратов рассматривается как стандартная терапия для больных с костными метастазами РМЖ (Hillner et al., 2003). Учитывая, что ни один из бисфосфонатов не влияет на выживаемость, на первый план при выборе препарата выходят эффективность (снижение скелетных событий и уменьшение боли), удобство применения и благоприятный профиль безопасности. Ибандронат является сильным бисфосфонатом, по эффективности в снижении маркеров костной резорбции соответствующим золедроновой кислоте, и сочетает преимущества перорального и внутривенного пути назначения. Профиль безопасности ибандроната превосходит таковой памидроната и золедроновой кислоты, характеризуется минимальной нефротоксичностью и менее выраженными острофазными реакциями. В отличие от памидроната ибандронат эффективно облегчает боль, вызванную костными метастазами, с сохранением эффекта до 2 лет, благодаря чему значительно улучшает качество жизни пациентов. Перспективными и требующими дальнейшего изучения в клинических исследованиях являются направления, касающиеся использования ибандроната в качестве бисфосфоната второй линии и в более высоких дозах с целью облегчения опиоидрезистентной боли.

Therapeutics and Clinical Management 2008; 4 (2): 453-458

Перевел с англ. Алексей Терещенко

