

**ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»**

**Кафедра онкологии и торакальной хирургии ФУВ
ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф. Владимирского**

На правах рукописи

МОСЬКИН ВАЛЕРИЙ ГЕОРГИЕВИЧ

**Терапевтическая коррекция хронического болевого синдрома у
больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета**

14.01.12 - Онкология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
Когония Л.М.**

Москва – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений, использованных в работе	3
Введение	4
Глава 1. Современные представления о механизме развития костных метастазов и роли бисфосфонатов в их лечении. Обзор литературы.	11
Глава 2. Характеристика клинического материала и методы исследования:	38
2.1 Критерии включения в исследование	38
2.2 Критерии исключения из исследования	38
2.3 Общеклиническая характеристика больных	39
2.4 Критерии оценки полученных результатов	43
Глава 3. Динамика основных параметров контроля при использовании клодроната во 2-й линии терапии костных метастазов РМЖ. Результаты лечения.	51
Обсуждение	62
Заключение	73
Выводы	81
Практические рекомендации	83
Приложение №1.	84
Список литературы	90

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

PMЖ – рак молочной железы

ХБС – хронический болевой синдром

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ШВО – шкала вербальных оценок

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

ASCO – American Society of Clinical Oncology

EORTC – European Organisation for Treatment of Cancer

IASP – International Association for the Study of Pain

SRE – Skeletal-related events

RANK – Receptor activator of nuclear factor kappa B

OPG – остеопротегерин

ВПН – в пределах нормы

ВГН – верхняя граница нормы

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

ЩФ – щелочная фосфатаза

РФП – радиофармпрепарат

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является самой актуальной онкологической проблемой у женщин: ежегодно в мире выявляют около 1 млн. новых случаев РМЖ; за последние десять лет заболеваемость РМЖ увеличилась на треть [5; 7].

В структуре онкологической заболеваемости женщин РМЖ, почти во всех экономически развитых странах в мире, занимает 1-е место [5, 42, 71].

В России доля РМЖ в структуре всех онкозаболеваний составила в 2014 г. 20,3% (по Москве -25,6%). В структуре онкологической заболеваемости женского населения России рак молочной железы занимает 1-е место в возрастной группе 40-69 лет и 85 лет и старше; 2-е – в возрастной группе 15-39 лет.

Кости скелета являются наиболее частой локализацией метастазов при РМЖ. С появлением новых терапевтических подходов медиана выживаемости пациентов с костными метастазами увеличилась. В связи с этим отмечено большее количество осложнений, связанных с проявлениями костных метастазов, таких как хронический болевой синдром, патологические переломы, опухолевая гиперкальциемия, что ведет к ухудшению качества жизни.

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, к хронической относят боль, которая сохраняется более 3-х месяцев без устранения вызвавшей её причины. При этом её выделяют как самостоятельное заболевание – хронический болевой синдром (ХБС) [8].

Перед клиницистами стоит важная проблема – научиться лечить хронический болевой синдром. По данным имеющихся исследований [41] у пациентов с диссеминированными формами РМЖ медиана общей выживаемости при метастазах в кости составила 24 месяца, а при метастазах в печень - 3месяца. По данным American Cancer Society, 2012 5-тилетняя выживаемость больных с метастатическим поражением костей составляет

22%. Относительно продолжительная выживаемость больных РМЖ с метастатическим поражением костей делает высоко актуальным проведение эффективного паллиативного лечения для улучшения качества жизни путем купирования болевого синдрома и укрепления механической прочности костей, профилактики патологических переломов.

В последние годы в комплексном лечении костных метастазов важную роль играет применение препаратов, относящихся к группе бисфосфонатов. Препараты этой группы действуют непосредственно на костную ткань, препятствуя стимуляции остеокластов опухолевыми клетками. Именно применение бисфосфонатов в борьбе с остеолитом позволило добиться прогресса в снижении болевого синдрома, уменьшении риска патологических переломов, контроле над гиперкальциемией, что в конечном итоге приводит к значительному улучшению качества жизни онкологических больных.

Опубликованы два больших плацебоконтролируемых исследования, в которых была изучена эффективность перорального клодроната в предотвращении костных осложнений. В исследовании В. Kristensen и соавт. [86] были включены 100 больных РМЖ с метастазами в кости, получавших противоопухолевую терапию и клодронат. Среди больных, получавших клодронат, наблюдалось статистически значимое уменьшение количества переломов ($p=0,023$).

Препарат клодронат из группы бисфосфонатов разрешен к применению в Российской Федерации с 1993 г. Механизм действия клодроната заключается в ингибировании резорбции кости путем предохранения кристаллов гидроксиапатита от растворения и прямом снижении активности остеокластов.

Рекомендуемая схема применения клодроната: по 300 мг/сутки в виде ежедневных внутривенных инфузий в течение 5 дней (максимально до 10 дней); далее (сразу после завершения 1 этапа) клодронат 1600 мг/сутки ежедневно перорально в течение не менее 4-6 месяцев.

Tubiana-Hulin и соавт. [123] сообщили о результатах плацебоконтролируемого исследования, в котором 144 больных РМЖ с остеолитическими костными метастазами получали противоопухолевую терапию и клодронат. В этом исследовании анализировались такие костные осложнения, как гиперкальциемия, патологические переломы (включая компрессию спинного мозга), появление и усиление болей в костях, а также смерть из-за костных метастазов. Среди 137 оцененных больных среднее время до появления первого неблагоприятного события, обусловленного метастатическим поражением костей, было значительно дольше в группе с использованием клодроната (244 дня vs. 180 дней для плацебо; $p=0,05$). Больные, получавшие клодронат, отмечали значительно менее интенсивные боли и требовали меньшего количества болеутоляющих средств, чем больные группы плацебо ($p=0,01$ и $p=0,02$ соответственно).

В одной из первых работ 1993 г. O'Rourke и соавт. было показано, что однократная инфузия препарата в дозе 1500 мг эквивалентна введению 300 мг ежедневно в течение 5 суток [103]. Длительность инфузии должна составлять не менее 2-3 часов, так как при быстром введении может наблюдаться внутрисосудистое связывание кальция с развитием острой почечной недостаточности. Данных об аналогичных исследованиях в дальнейшем в опубликованной литературе не найдено. Это и послужило поводом для выполнения данной работы.

Цель работы:

Оценка влияния клодроната на динамику хронического болевого синдрома и уровень качества жизни во второй линии терапии бисфосфонатами у больных раком молочной железы с метастатическим поражением костей скелета после предшествующего лечения препаратами золедроновой кислоты.

Задачи

1. Оценить динамику хронического болевого синдрома с использованием визуально-аналоговой шкалы при применении двух режимов внутривенного введения клодроната во второй линии терапии бисфосфонатами рака молочной железы с метастазами в кости после предшествующего применения препаратов золедроновой кислоты.

2. Оценить динамику качества жизни больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета на фоне проведения терапии бисфосфонатами во второй линии после предшествующего применения препаратов золедроновой кислоты с использованием данных анкет-опросников.

3. Оценить на основании данных клинико-инструментального контроля эффективность и токсичность лечения при применении различных режимов внутривенного введения клодроната во второй линии терапии бисфосфонатами метастазов в кости рака молочной железы после предшествующего использования препаратов золедроновой кислоты .

4. Провести фармакоэкономический анализ применения различных схем терапевтической коррекции хронического болевого синдрома во второй линии терапии бисфосфонатами (клодронат, препараты золедроновой кислоты).

Научная новизна:

1. Доказана возможность плановой замены препаратов золедроновой кислоты на клодронат во второй линии терапии бисфосфонатами.

2. Оценено влияние различных режимов введения внутривенной формы клодроната на характер костной боли, частоту и количество приема анальгетиков и качество жизни у пациентов с метастазами рака молочной железы в кости после терапии препаратами золедроновой кислоты. Показана равная эффективность и безопасность при применении однократной

внутривенной инфузии клодроната и режима дробного введения препарата в терапии костных метастазов рака молочной железы.

3.Продемонстрирована фармакоэкономическая целесообразность использования клодроната во 2-й линии терапии бисфосфонатами костных метастазов РМЖ после предшествующего применения препаратов золедроновой кислоты с возможностью экономии более 60% материальных затрат.

Практическая значимость:

На основании полученных данных доказано, что назначение клодроната во 2 линии терапии бисфосфонатами после применения препаратов золедроновой кислоты эффективно, и позволяет проводить как вынужденную, так и плановую замену препаратов при длительном применении ингибиторов костной деструкции в лечении метастазов рака молочной железы в кости скелета. Использование однократной дозы клодроната 1500мг при внутривенной инфузии, в сравнении с дробным 5-дневным режимом введения, безопасно, равноэффективно и экономически выгодно. Это позволяет уменьшить трудозатраты персонала по сравнению с 5-тидневным режимом его введения и быть экономически выгодным для учреждений практического здравоохранения.

Положения, выносимые на защиту

1. Плановая замена ранее используемых препаратов золедроновой кислоты на клодронат при длительном лечении пациентов с костными метастазами рака молочной железы является равноэффективной и фармакоэкономически выгодной .
2. Режим однократного внутривенного введения клодроната в дозе 1500 мг 1 раз в 28 дней в сравнении с дробным 5-дневным введением эффективен,

безопасен, фармакоэкономически обоснован и может быть рекомендован для амбулаторного применения.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты и рекомендации внедрены в практическую деятельность диспансеров первичного звена (ГУ ОД №2 САО г. Москвы, районные и городские онкодиспансеры г. Подольск, г. Коломна,

г. Раменское Московской области). Данные, полученные в результате исследования, используются в лекционном курсе на базе кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Материалы диссертации опубликованы в Тезисах XVI Российского онкологического конгресса, Москва, 13-15 ноября 2012г.; использованы в докладе «Лучевая диагностика метастазов рака молочной железы в многопрофильном лечебном учреждении» на Международной конференции «Современные аспекты диагностики и лечения онкологических заболеваний в рамках высокотехнологичной медицинской помощи» в г.Элисте 15-17 октября 2013г.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась на совместной конференции сотрудников хирургического торакального отделения, рентгенологического отделения, радиологического отделения, сотрудников кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского 22 сентября 2016г. Протокол №14 от 22.09.2016г.

Список, опубликованных работ по теме диссертации:

1. Когония Л.М., Моськин В.Г. Оптимизация методов лечения хронического болевого синдрома (ХБС) у больных с метастазами в кости диссеминированного рака молочной железы.//Современная онкология.- 2010.- Т.12, № 4.- С.42-44.
2. Моськин В.Г., Когония Л.М., Мазурин В.С. Анализ фармакоэкономических затрат при применении бисфосфонатов во второй

линии терапии остеолитических метастазов рака молочной железы в кости скелета.//Эффективная фармакотерапия.Онкология, гематология и радиология.-2014.-№4(57).-С.28-32.

3. Моськин В.Г., Когония Л.М. Возможные варианты применения бисфосфонатов в лечении диссеминированного рака молочной железы с метастазами в кости скелета. //Паллиативная медицина и реабилитация.- 2015.- № 2.- С. 30-34

4. Моськин В.Г., Когония Л.М., Мазурин В.С. Терапевтическая коррекция хронического болевого синдрома (ХБС) у больных с метастазами рака молочной железы в кости скелета.// Материалы XVI Российского онкологического конгресса.- Москва, 13-15 ноября 2012. – С. 130-131

5. Степанова Е.А., Сташук Г.А., Дуброва С.Э., Моськин В.Г. Лучевая диагностика метастазов рака молочной железы в многопрофильном лечебном учреждении.// Тезисы доклада международной конференции « Современные аспекты диагностики и лечения онкологических заболеваний в рамках высокотехнологичной медицинской помощи» .-г. Элиста, 2013.- С. 32-40.

6. Когония Л.М., Моськин В.Г. Применение бисфосфонатов в лечении костных метастазов рака молочной железы.// Биомедицина XXI века: достижения и перспективные направления развития. Сборник научных трудов РАЕН,-2016.- С.174-181.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, трех глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 101 листах машинописного текста, содержит 20 таблиц, 7 рисунков, 1 приложение. Список литературы включает 22 отечественные и 104 зарубежные публикации.

Глава 1. Современные представления о механизме развития костных метастазов и роли бисфосфонатов в их лечении. Обзор литературы.

Рак молочной железы в силу широкой распространенности и неуклонного роста заболеваемости в большинстве стран мира является одной из важнейших проблем современной онкологии. Ежегодно в мире выявляют около 1 млн. новых случаев рака молочной железы (РМЖ) [35,47,56]. В 2014г. в России зарегистрированы 52469 новых больных раком молочной железы, по сравнению с 2003г. прирост составил 13,4% [5]. С 1990г заболеваемость ежегодно увеличивается на 1,5 % в год [79,105].

В структуре онкологических заболеваний у женщин РМЖ почти во всех экономически развитых странах занимает 1-е место [5,42,72].

Анализ основных закономерностей распространения РМЖ показывает, что наиболее высокая заболеваемость в индустриально развитых странах [9,36,42,66]. Так, в странах ЕС риск заболевания РМЖ в 6-10 раз выше, чем в государствах Азии [125].

Эпидемиологические исследования обнаружили ряд факторов риска, способствующих возникновению РМЖ [3,24,70]. Это:

- семейный (наследственный) рак молочной железы в молодом возрасте. Рак молочной железы чаще возникает у женщин, близкие родственники которых болели РМЖ, а также раком эндометрия или яичников;
- раннее начало менструаций;
- раннее и позднее (после 50 лет) наступление менопаузы [45];
- нерегулярная половая жизнь ;
- позднее начало половой жизни, поздняя первая беременность и роды (после 25 лет);
- небольшое число родов (менее 3-х);
- короткий (менее года) период лактации;

- большое количество аборт (зависимость подтверждена экспериментами на крысах);
- риск заболеть РМЖ наиболее высокий в пременопаузальном периоде (согласно теории Пьера Денуа доклинический период роста опухоли длится около 10 лет, а пик заболеваемости по обращаемости приходится на возраст 55 лет, то фактически, наиболее часто РМЖ возникает у женщин в возрасте 45 лет [120];
- продолжительная гормональная заместительная терапия;
- доброкачественные пролиферативные заболевания молочной железы;
- гормональные факторы;
- курение [89];
- неадекватное применение антибиотиков [83].

РМЖ отличается склонностью к раннему метастазированию: около 6% больных уже на момент установления диагноза имеют метастатическую форму заболевания. Наиболее частой мишенью при этом являются кости (костная система): по частоте метастазирования в кости РМЖ занимает 2-е место среди злокачественных опухолей, а по удельному весу – 1-е [2,15,52, 96].

Костная ткань характеризуется динамичностью и постоянной перестройкой, имеет высокую васкуляризацию (до 10% сердечного выброса проходит через неё) и не является «мертвой», как это было принято считать раньше. Главная функциональная особенность костной ткани – её опорная функция, которая осуществляется за счет экстрацеллюлярного компонента (остеонов).

Структура кости представлена органическим матриксом (35%), минеральной частью (65%) и клетками. Органический матрикс на 90-95% состоит из коллагена типа 1, на 5-10% из протеинов сыворотки (альбумины и др.) и ряда других белков (остеокальцин, остонектин и др.). Минеральная часть матрикса содержит гидроксиапатит, в котором отмечается большое

количество кальция и фосфора [55,76]. Кость формируется клетками мезенхимального происхождения - остеобластами, синтезирующими и секретирующими органический матрикс [27,54]. Минерализация матрикса, особенно в остеонах (haversian system), начинается вскоре после его секреции и продолжается несколько недель. Так как остеобласты продуцируют матрикс, который затем минерализуется, клетки остаются окруженными вновь созданным матриксом и становятся остеоцитами, сохраняя связь с кровоснабжением посредством канальцев.

Резорбция кости осуществляется остеокластами, являющимися многоядерными клетками, формирующимися изначально из гемопоэтических стволовых клеток [54,101].

Этот процесс происходит в «гребешковых» пространствах, где остеокласты прикрепляются к костному матриксу (clear zone) и формируют специальную фестончатую линию. Минеральные составляющие и органический матрикс элиминируются именно в этом месте. В области фестончатой линии обнаружены протеины, ответственные за создание особой кислой среды в прилежащем экстрацеллюлярном пространстве, которая обеспечивает растворение минеральной части костной ткани. Органическая часть костного матрикса резорбируется также в кислой среде, прилежащей к фестончатой линии, с помощью кислых гидролаз вслед за растворением минеральной части. На дифференцировку остеобластов и остеокластов из клеток предшественников, а также на активность уже дифференцированных клеток, оказывает ряд факторов [76,80]. В том числе на остеобласты – трансформирующие факторы роста бета I и II, фибробластный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста; на остеокласты – интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, интерферон-гамма, колониестимулирующие факторы. Установлено, что регулирующее влияние этих факторов на остеокласты опосредуется остеобластами или прилежащими стромальными фибробластами костного мозга. Например, паратгормон увеличивает резорбцию кости, обусловленную остеокластами,

первоначально воздействуя на остеобласты, содержащие рецепторы к этому гормону, которые не выявлены у остеокластов.

Перестройка (разрушение и образование) костной ткани является циклическим процессом, постоянно и одновременно происходящим в тысячах мест скелета и в среднем полное обновление скелета у человека отмечается каждые 10 лет [82,91]. У взрослых, в связи с прекращением роста костей в длину, около 95% костного обмена связано именно с перестройкой этого органа, которой в любое время подвергается приблизительно 10-15% всей костной поверхности. Процесс перестройки предполагает определенную последовательность циклических событий, при которых фаза костной резорбции обязательно предшествует фазе костеобразования [62,63,76,104]. Циклические процессы происходят на поверхности как кортикальной (компактной), так и трабекулярной части кости.

Фаза активизации остеокластов с последующей резорбцией кости завершается образованием эрозивной полости. Появление в ней мононуклеарных клеток означает переход к следующей фазе цикла перестройки. Эти клетки обладают способностью перемещаться из эрозивной полости и, вероятно, передавать сигнал, который привлекает остеобласты в зону резорбции [25,45]. Остеобласты направляются к этой области и начинают синтезировать остеоидный матрикс, который затем минерализуется [82,100].

Регуляция процесса ремоделирования кости осуществляется целым рядом местных и системных факторов. Причем основной точкой приложения большинства регуляторных воздействий является процесс резорбции, осуществляемый остеокластами. Ключевым механизмом контроля дифференцировки и функции остеокластов является каскад, включающий рецептор активатора фактора транскрипции каппа В (RANK), его лиганд (RANKL) и остеопротегерин (OPG) [75]. RANKL активирует RANK на поверхности остеокластов и их предшественников, что приводит к увеличению пула этих клеток и усилению резорбции кости. OPG является

секретируемым рецептором, связывающим RANKL и блокирующим его функцию, и, таким образом, оказывающим негативное воздействие на резорбцию [84]. RANKL и OPG экспрессируются остеобластами и стромальными клетками костного мозга, причем баланс между двумя этими факторами находится под контролем множества гормонов и цитокинов. Так, эстрогены стимулируют экспрессию RANKL и снижают экспрессию OPG в остеобластах, сдвигая баланс в сторону формирования кости [101]. Этим объясняется развитие остеопороза в постменопаузе, связанное со снижением уровня эстрогенов, сопровождающееся усилением резорбции [84,115].

С другой стороны, паратиреоидный гормон, 1,25-дигидроксивитамин-Д₃, простагландин E, интерлейкины 1 и 6 стимулируют экспрессию RANKL [84,93,101].

У здорового взрослого человека, у которого ни нарастает, ни теряется костная ткань, скорость резорбции кости примерно соответствует скорости образования нового матрикса и его минерализации. Около 500 мг кальция резорбируется из кости ежедневно, что соответствует количеству, участвующему в процессе минерализации. Поэтому, суммарные потери кальция в экстрацеллюлярную жидкость приближаются к нулю. В среднем во взрослом человеческом организме содержится около 1-2 кг кальция, 98% которого находится в скелете в виде нерастворимого гидроксиапатита. Содержание кальция в межтканевой жидкости является важной константой, так как имеет критическое значение для ряда функций. В норме у взрослых уровень кальция в плазме колеблется от 2,2 до 2,6 ммоль/л.

Костная ткань является объектом метастазирования, как и все другие ткани. Частота метастазирования в кости РМЖ колеблется от 47-85% [48,65].

При этом метастазами преимущественно поражается поясничный отдел позвоночника в 59% случаев; грудной отдел позвоночника - 57%; кости таза - 49%; ребра - 30%; бедренная кость - 24%; череп - 20%; шейный отдел позвоночника - 17%; плечевая кость - 13%; другие - 3% [112,122].

При РМЖ чаще всего встречаются остеолитические метастазы, при которых разрушение кости происходит двумя путями:

1) вследствие повышенной активности остеокластов, стимулированных опухолевой тканью (простогландами, прокатепсином Д, трансформирующими факторами роста) [34,77,98, 99,102,116].

2) путем прямого разрушения опухолью костной ткани с помощью секреции коллагеназы и других ферментов [41,50].

Результаты гистологических исследований [121] свидетельствуют, что при раке молочной железы костная резорбция, в основном обусловлена первым механизмом и сопровождается увеличением числа остеокластов с повышением их активности, то есть практически кость разрушается собственными нормальными клетками. Прямой остеолит опухолью клетками имеет место редко, преимущественно на поздних стадиях [67,114].

При развитии остеобластических метастазов новая костная ткань образуется остеобластами, также активизированными веществами, выделяемыми опухолевыми клетками [71,82]. Причем в результате этого процесса костеобразование носит «ненормальный» характер и плотность образующейся костной ткани может быть выше нормальной.

Остеолитические метастазы с деструкцией костного матрикса могут сопровождаться гиперкальциемией, гиперкальциурией и увеличением экскреции гидроксипролин-содержащих пептидов. При этом уровень в сыворотке щелочной фосфатазы бывает нормальным или слегка повышенным.

Остеобластические метастазы вызывают выраженное повышение щелочной фосфатазы и могут сопровождаться гипокальциемией. Необходимо помнить, что при РМЖ часто наблюдается чередование фаз: остеолит сменяется появлением склеротических очагов.

Клиническая картина метастазов в кости при злокачественных опухолях включает в себя болевой синдром, деформацию и патологические переломы,

а также синдром гиперкальциемии. На ранних стадиях метастатическое поражение костей бывает бессимптомным [82, 87].

Боль является одним из наиболее значимых признаков метастатического поражения костей. Боль-эволюционно выработанный типовой процесс, возникающий в результате действия на организм ноцицептивных (повреждающих) факторов или ослабления антиноцицептивной системы. Это физиологический процесс, необходим для нормальной жизнедеятельности, информирующий нас о вредных воздействиях, представляющих потенциальную опасность для организма [10].

В настоящее время наиболее распространено определение боли, предложенное Международной ассоциацией по изучению боли (IASP, 1994): «Боль- это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое терминами такого повреждения».

Боль всегда субъективна, её конечная оценка определяется локализацией и характером повреждения, природой повреждающего фактора, психологическим состоянием человека и его индивидуальным жизненным опытом. Особенное значение данный аспект приобретает при хронической боли, которая продолжается длительный период времени и приобретает статус самостоятельной болезни - ХБС, если причина этой боли неустранима (как у больных с метастатическим поражением костей). Хроническая боль снижает физическую и социальную активность, вызывает психоэмоциональные расстройства, приводит к регионарным и системным нарушениям микроциркуляции, является причиной вторичной иммунологической недостаточности и нарушения деятельности органов и систем, представляя опасность для организма в биологическом смысле.

В зависимости от патогенеза боль можно подразделить на ноцицептивную (соматогенную), нейропатическую (нейрогенную) и психогенную. Данная классификация весьма условна из-за тесного сочетания

патогенетических механизмов при хронической боли онкологического генеза.

Клинически соматогенные болевые синдромы проявляются наличием постоянной болезненности и/или повышением болевой чувствительности в зоне повреждения. Такая боль, как правило, локализована, имеет определенную интенсивность и характер.

Со временем зона болевой чувствительности может расширяться и выходить за пределы поврежденных тканей. Участки с повышенной болевой чувствительностью к повреждающим стимулам называют зонами гипералгезии. Выделяют первичную гипералгезию, которая охватывает поврежденные ткани, и вторичную гипералгезию, локализирующуюся вне зоны повреждения. По современным представлениям, периферическое повреждение запускает целый каскад патофизиологических процессов, затрагивающих всю ноцицептивную систему от тканевых рецепторов до корковых нейронов.

В связи с этим для лечения ноцицептивной боли целесообразно применение средств, направленных на подавление синтеза медиаторов воспаления, на ограничение поступления ноцицептивной импульсации из зоны повреждения и активацию антиноцицептивной системы.

Развитие нейропатической боли обусловлено структурными и/или функциональными изменениями периферической или центральной нервной системы. Такая боль имеет ряд особенностей, отличающих её от ноцицептивной боли. Развитие нейропатической боли в настоящее время связывают с пластическими изменениями, объединяющими гиперактивированные ноцицептивные структуры в новую патодинамическую организацию – патологическую алгическую систему, результатом деятельности которой является хронический болевой синдром (ХБС).

Ведущее значение в механизме развития психогенных болевых синдромов отводится психологическим факторам. Любой онкологический процесс сам по себе, а также сопровождающийся стойкими болевыми

ощущениями, влияет на эмоции и поведение личности. ХБС значительно снижает качество жизни пациентов и является важным клиническим признаком прогрессирования болезни.

Важную роль в правильном выборе тактики лечения хронического болевого синдрома онкологического генеза играет диагностика причин, патогенетического типа и интенсивности боли, а также контроль эффективности проводимых мероприятий. Диагностику следует проводить простыми неинвазивными методами, оценивая интенсивность боли, показатели качества жизни пациента и переносимость применяемых лекарственных средств. Учитывая тяжесть контингента больных, осложненных метастатическим поражением костей, из гуманных соображений, сложные и инвазивные инструментальные, лабораторные методы исследования применяются только по специальным показаниям. На основе данных литературы оптимальным считается следующий комплекс диагностических критериев: анамнез хронической боли, оценка интенсивности боли, оценка качества жизни пациента, оценка переносимости терапии боли, оценка физического статуса пациента.

Анамнез боли включает критерии давности, интенсивности, локализации, типа боли; факторов усиливающих или уменьшающих боль, ранее применявшиеся средства для лечения и их эффективность.

Оценка интенсивности боли проводится наиболее просто и удобно с применением ШВО-шкалы вербальных (словесных) оценок: 0-боли нет, 1-слабая, 2-умеренная, 3-сильная, 4-самая сильная боль.

Нередко применяют ВАШ – визуально-аналоговую шкалу, на которой пациент отмечает степень своих болевых ощущений от 0 до 10. Эти шкалы позволяют количественно оценить динамику болевого синдрома в процессе лечения.

В настоящее время существует три основных подхода к оценке боли:

- оценка физиологических изменений;
- оценка поведения больного;

- метод самооценки.

Физиологический метод подразумевает проведение электромиографии и электроэнцефалографии, определение уровня стрессорных гормонов в крови и др. Вызванные болью изменения физиологических показателей гомеостаза используются в качестве физиологического коррелята боли и служат косвенным показателем её интенсивности.

Метод оценки поведения состоит в анализе изменений, наблюдающихся у пациентов, испытывающих боль. Персонал оценивает дневную активность пациента, количество времени, проводимого в постели, продолжительность сна, потребность в медикаментах и др. Однако информация, полученная с помощью данных методов, характеризуется узкой направленностью и не отражает многокомпонентную природу болевого феномена [12].

Возможность многомерной оценки болевого синдрома обеспечивает метод самооценки. В современной онкологической практике такой подход является единственно адекватным. Взаимовлияние психофизиологических составляющих боли критически усиливается в условиях incurable заболевания и обуславливает формирование сложных резистентных к лечению феноменов. Недооценка хотя бы одного из компонентов болевого синдрома может стать причиной неэффективного обезболивания и обречь пациента на физические и душевные страдания [10].

Метод самооценки позволяет оценить интенсивность боли, её характер, степень влияния боли на настроение, сон и другие функции, эффективность противоболевого лечения, а также многие другие характеристики, причем эти параметры оценивает больной на основе собственного восприятия.

Метод самооценки позволяет:

- получить многомерную информацию о боли;
- унифицировать и систематизировать сбор информации о болевом синдроме, предоставляя удобный формат общения между больным и медперсоналом;

- обеспечить универсальность языка общения между всеми участниками процесса лечения;
- вовлечь пациента в процесс борьбы с болью, сделать его активным помощником;
- документировать результаты.

Метод самооценки пациентом своих болевых ощущений и их влияния на жизнедеятельность является в настоящий момент основным в оценке болевого синдрома. Это положение содержится в современных руководствах по оценке и лечению боли у онкологических больных Всемирной организации здравоохранения [19,128].

Успешное купирование боли требует обязательного измерения её интенсивности как основного критерия, определяющего тактику обезболивания и эффективность противоболевой терапии.

Основные принципы оценки боли в клинической практике:

- верить жалобам пациента на боль, уделять первостепенное внимание и документировать каждую из них;
- внимательно собирать болевой анамнез и соотносить его с основным онкологическим анамнезом;
- оценивать характеристики боли определенного вида и локализации;
- четко определить временные аспекты боли: острая, подострая, хроническая, постоянно беспокоящая больного (фоновая), прорыв боли на фоне подобранного лечения («пробивающая боль»);
- оценивать ответ на предшествующую противоопухолевую и противоболевую терапию;
- оценивать психологический статус больного;
- учитывать факт предшествующего злоупотребления лекарственными препаратами;
- учитывать возраст, вес больного и другие клинические показатели;

- назначать диагностические процедуры, учитывая индивидуальную клиническую и психосоциальную ситуацию больного;
- начинать обезболивание уже на этапе оценки: неадекватное обезболивание может стать причиной неадекватной оценки боли и невозможности её провести;
- обеспечивать преемственность помощи от оценки к лечению с целью снижения уровня тревоги больного и установления конструктивного контакта с ним;
- регулярно (как можно чаще) оценивать эффект противоболевой терапии;
- обсуждать план лечения боли с пациентом и его семьей [11; 34].

Для оценки уровня болевого синдрома можно использовать шкалу физической активности, разработанной в МНИОИ им. Герцена: 1- нормальная физическая активность, 2 - незначительно снижена (больной способен самостоятельно посещать врача), 3 - умеренно снижена (постельный режим менее 50% дневного времени), 4 - значительно снижена (постельный режим более 50% дневного времени), 5 - минимальная (полный постельный режим).

Оценка переносимости терапии боли включает определение выраженности побочных эффектов средств и методов лечения. Оценивают побочные эффекты по их характеру, выраженности и частоте развития. Выраженность побочных эффектов оценивается по шкале: 0 - нет побочных эффектов, 1- слабо, 2 - умеренно, 3 - сильно выражены. Частота тех или иных побочных эффектов определяется в процентах, что позволяет сравнивать разные методы по их переносимости пациентами.

Болевой синдром может иметь место у 70% больных при наличии метастазов в кости [29,64,118]. Патогенез болевого синдрома у больных с метастазами в кости остается недостаточно понятным. Следует учитывать, что кортикальный слой и костный мозг не имеют чувствительных

рецепторов, поэтому болевая импульсация может исходить только из nociceptors (механорецепторов) надкостницы [23,38,57].

В специальной литературе существует несколько возможных механизмов развития болевого синдрома [94, 97]:

- 1) боль может быть следствием опухолевой инфильтрации нервных окончаний;
- 2) механическая стимуляция рецепторов из-за растяжения тканей вследствие повышения внутрикостного давления растущим метастазом, субклинического или клинического перелома и т.д. (этот механизм, вероятно, не является ведущим, так как при метастазах в кости черепа боли бывают относительно редко);
- 3) имеет значение химическая стимуляция рецепторов биологически активными пептидами, в первую очередь, простагландинами (PGE1 и PGE2), высвобождаемыми в больших количествах при остеоллизе.

Последний механизм, вероятно, является доминирующим.

У некоторых больных болевой синдром может быть одновременно обусловлен несколькими причинами, как следствие увеличения внутрикостного давления из-за роста метастатического узла и стимуляции соответствующих рецепторов, так и за счет выброса определенных медиаторов, в том числе простагландинов [39,117].

Эффективное купирование боли может быть достигнуто приблизительно у 95% больных с генерализованной раковой болезнью с помощью доступных лекарственных средств и других методов [4].

Гиперкальциемия является вторым важнейшим симптомокомплексом метастазов в кости, характерным, однако, преимущественно для остеолитического варианта [26,82]. Гиперкальциемия, по данным литературы, наблюдается у 10-15% больных с метастатическим поражением костей. Истинная частота этого состояния может быть значительно выше в связи с тем, что электролитный мониторинг у больных с множественными костными метастазами на практике проводится редко, а характерный для

гиперкальциемии симптомокомплекс у терминальных больных часто расценивается как «прогрессирование основного заболевания». Клиническая картина гиперкальциемии включает слабость, депрессию, психические нарушения, мышечную слабость, атаксию, анорексию, тошноту, рвоту, гипотонию, полиурию, нарушение на ЭКГ (укорочение интервала QT) и у некоторых больных-аритмии [74,76,110].

Гиперкальциемия и гиперкальциурия оказывают негативное влияние на почечную функцию и приводят, в первую очередь, к нарушению способности концентрировать мочу. Вследствие этого уменьшается объем внеклеточной жидкости (дегидратация), что в свою очередь усугубляет нарушенную клубочковую фильтрацию и завершается развитием выраженных морфологических изменений [51,88,90, 92]. Если не производится коррекция гиперкальциемии последовательно развиваются дегидратация, почечная недостаточность, кома и смерть. В случае адекватного лечения этого осложнения и последующей профилактики рецидивов больные могут жить в течение многих месяцев и даже лет [31,53,81,107,126].

Гиперкальциемия может быть вследствие: 1) локальной метастатической деструкции кости; 2) генерализованного остеолита, обусловленного выделением опухолью некоторых гуморальных факторов. В обоих случаях наблюдается усиление костной резорбции.

По мнению J.Kanis et al (1994), деление гиперкальциемии на обусловленную преимущественно локальными и гуморальными факторами относительно, т.к. патогенез этого состояния может быть комплексным и наряду с усиленной костной резорбцией у больных с метастазами в ряде случаев может быть обнаружена также и повышенная канальцевая реабсорбция кальция [32,109,113,117].

Показано, что опухолевые клетки рака молочной железы с экспрессией PTHrP (parathyroid hormone-related protein) чаще метастазируют в кости, чем в другие органы и ткани [85,111]. Этот интересный факт подтверждает необходимость «соответствующих» условий в виде местного повышения

обмена в кости для инициации метастазов. Поэтому, уровень экспрессии РТНгР может быть использован для прогнозирования метастазов в кости и, следовательно, выделения групп больных, для которых необходима профилактика.

Деформация и патологические переломы наряду с болевым синдромом и гиперкальциемией являются характерными для клинической картины метастазов в кости. Приблизительно у 25% больных раком молочной железы с метастазами в кости наблюдаются патологические переломы длинных трубчатых костей [28,29,65].

Наличие в костях метастазов сопровождается выраженными функциональными нарушениями и, в конечном счете, является главной причиной значительного ухудшения качества жизни онкологических больных, более того, может стать причиной смерти. Наиболее часто встречающимся патологическим переломом является перелом тел и дужек позвонков [23,65].

При тщательном поиске переломы позвонков могут быть выявлены у 46% больных метастатическим раком молочной железы [69,95]. Риск патологических переломов длинных трубчатых костей коррелирует со степенью деструкции кортикального слоя. Перелом становится вероятным при разрушении кортикального слоя более чем на 50% [59, 78].

Больные солидными опухолями с метастазами в кости имеют плохой прогноз. Например, при немелкоклеточном раке легкого медиана выживаемости не превышает 3 месяцев. Однако, при некоторых формах рака молочной железы, показатели выживаемости при метастазах в кости значительно более высокие и являются благоприятным прогностическим признаком по сравнению с поражением висцеральных органов. В исследовании R.Coleman and R.Rubens (1987), основанном на анализе 489 больных раком молочной железы, медиана выживаемости при метастазах в кости составила 24 месяца, а при метастазах в печень – лишь 3 месяца. Относительно продолжительная выживаемость этих больных делает

высокоактуальным проведение эффективного паллиативного лечения, имеющего целью улучшение качества жизни.

Качество жизни – это совокупность параметров, отражающих измерение течения жизни с оценкой физического состояния, психологического благополучия, социальных отношений, функциональных способностей в период развития заболевания и его лечения [6]. Качество жизни - это динамическое состояние, функция, изменяющаяся во времени, поэтому и оцениваться оно должно на определенном протяжении как меняющийся параметр, зависящий от вида и течения заболевания, процесса лечения и системы оказания медицинской помощи. Введению понятия «качество жизни» исторически способствовало определение здоровья, принятое ВОЗ в 1948 году, и оценка статуса больного человека по шкале Карновского (1949 г.).

Для оценки качества жизни создано множество анкет, которые зачастую создаются соответственно задачам и условиям каждого нового или группы новых протоколов исследований. Стандартными анкетами-вопросниками являются: FACT-функциональная оценка противоопухолевой терапии; EORTC- QLQ- C30 – вопросник Европейской организации исследований в лечении рака, содержащий 30 вопросов, 5 параметров + параметры общего качества жизни; RSQL – Роттердамская шкала оценки качества жизни, включающая 38 вопросов, 3 параметра и оценку общего качества жизни; CARES- SF – система оценки после раковой реабилитации- 59 вопросов, 5 параметров + оценка общего качества жизни, и многие другие.

В клинической онкологии оценка качества жизни исследуется в нескольких направлениях: 1) контроль симптомов, обусловленных как заболеванием, так и лечением; 2) при лечении злокачественных заболеваний с плохим прогнозом; 3) при изучении режимов с одинаковой выживаемостью; 4) при изучении влияния поддерживающего лечения; 5) для оценки прогноза выживаемости.

Сегодня необходимо обсуждать использование инструментов определения качества жизни в повседневной практике врача онколога.

Чтобы достичь максимального обезболивающего эффекта и улучшения качества жизни пациентов, дополнительно к основным анальгетикам назначаются коанальгетики. Адьювантные анальгетики (коанальгетики) – это разнородная группа лекарственных средств, которые имеют другие основные показания к применению, отличные от боли, но могут использоваться с целью обезболивания при определенных обстоятельствах. Они сами могут действовать как анальгетики, как, например, трициклические антидепрессанты, и могут использоваться в дополнение к анальгетикам для обезболивания на каждой ступени анальгезии. Коанальгетики обычно применяются для лечения хронического нейропатического болевого синдрома в сочетании с опиоидными и неопиоидными анальгетиками.

Коанальгетики можно разделить на несколько основных групп:

- трициклические антидепрессанты;
- антиконвульсанты;
- антиаритмические препараты;
- кортикостероиды;
- психотропные средства;
- агонисты α 2-рецепторов;
- бисфосфонаты.

Несомненные перспективы в паллиативном лечении и улучшении качества жизни больных с метастазами в кости открывает использование бисфосфонатов. Бисфосфонаты, некогда называвшиеся дифосфонатами, использовались со второй половины XIX века для устранения жесткости воды. Их способность влиять на костную ткань была обнаружена намного позднее, в 60-х годах прошлого века, благодаря работам Н.Fleisch [61]. Все бисфосфонаты являются аналогами пирофосфата, однако в отличие от

последнего, имеющего в своей химической структуре Р-О-Р связь, все бисфосфонаты характеризуются наличием Р-С-Р связи. Эта структурная модификация позволяет избежать ферментного гидролиза соединения, обеспечивает химическую резистентность и не препятствует специфическому связыванию и депонированию бисфосфонатов в кальцифицированном костном матриксе [44,77,82]. Бисфосфонаты обладают уникальной способностью ингибировать активность остеокластов, уменьшать их количество в зонах остеолиза и, вследствие этого, снижать резорбцию костной ткани [82]. Очень важно также то, что все бисфосфонаты характеризуются продолжительной активностью, которая сохраняется длительное время даже после прекращения лечения и обусловлена их депонированием в минеральной части матрикса [60,61,106].

В зависимости от особенностей химического строения бисфосфонаты подразделяют на 3 группы:

- 1) не содержащие азота (клодронат);
- 2) содержащие 1 атом азота (паминдронат, бондронат);
- 3) содержащие 2 атома азота (золедронат).

Механизм действия бисфосфонатов многообразен и различается для азотсодержащих и азотнесодержащих препаратов, однако, в конечном счете, все они концентрируются вокруг остеокластов, нарушают формирование цитоскелета, необходимого для прикрепления остеокласта к костной ткани, индуцируют апоптоз остеокластов и тормозят процесс дифференцировки и созревания клеток-предшественников остеокластов, снижают синтез остеокластостимулирующих факторов, а также способны оказывать прямой противоопухолевый эффект за счет разрыва порочного круга путем прекращения подпитки опухолевых клеток факторами роста и цитокинами, вырабатываемыми костной тканью.

Одним из основных механизмов стимуляции активности остеокластов является активация рецептора ядерного фактора Каппа В (RANK-Receptor Activator of Nuclear factor Каппа В) его природным лигандом RANK-L. RANK и остеопротегерин конкурируют за связь с RANK-L, что в физиологических условиях модулирует активность остеокластов и обеспечивает нормальное костеобразование. При избыточной активности остеокластов без соответствующей активации остеобластов происходит избыточная резорбция кости и реализация костных метастазов.

Антирезорбционная способность бисфосфонатов *in vitro* различается весьма существенно, однако в клинике различия оказались не столь впечатляющими.

Основные бисфосфонаты, применяемые на практике, существуют в пероральных и парентеральных формах. Недостатком применения таблетированных форм бисфосфонатов следует считать плохую абсорбцию из ЖКТ [51,108,124]. Доза и время внутривенного введения бисфосфонатов лимитируются возможной почечной недостаточностью, и соответственно рекомендуется определение креатинина сыворотки крови перед началом применения, а также перед каждым введением препарата. В случае повышения уровня креатинина очередная инфузия откладывается до тех пор, пока показатели креатинина не снизятся до цифр, лишь на 10% превосходящих исходный уровень. Применение бисфосфонатов не рекомендуется у больных с показателем креатинина выше 3 mg/dl за исключением случаев жизненной необходимости, когда возможная польза превышает риск (например, при оказании экстренной помощи в случае гиперкальциемии).

По данным литературы [13], на опыте лечения более 3000 больных, получавших бисфосфонаты (паминдронат, ибандронат, клодронат, золедронат) в течение двух лет, было показано, что существенное повышение креатинина сыворотки крови возникает не более чем у 10% больных.

Ретроспективный анализ 10000 больных, получавших терапию бисфосфонатами, выявил другое редкое, но серьезное осложнение, встречающееся менее чем у 1% больных – остеонекроз челюсти. По опыту M.D. Anderson Cancer Center, где бисфосфонаты систематически получали более 4000 больных, остеонекроз челюсти отмечен у 1,2% больных с костными метастазами рака молочной железы. Природа этого осложнения остается неясной. Современные рекомендации сводятся к обязательной санации полости рта до начала терапии бисфосфонатами, тщательному соблюдению гигиены у больных, получавших бисфосфонаты, и исключению во время лечения проведения инвазивных стоматологических процедур.

К другим побочным проявлениям при введении бисфосфонатов относят гриппоподобный синдром, который чаще всего наблюдается только после первого введения препарата.

Эффективность бисфосфонатов у больных с костными метастазами рака молочной железы доказана в рандомизированных исследованиях, в которых сравнивались результаты применения бисфосфонатов и плацебо. В качестве критериев эффективности в этих исследованиях использовался показатель частоты скелетных осложнений, обозначаемых как скелетные события (SRE-skeletal related events)-возникновение патологического перелома, компрессии спинного мозга, развитие гиперкальциемии, усиление болевого синдрома или ортопедическая операция по показаниям. Снижение числа скелетных осложнений и более позднее их возникновение у больных с костными метастазами рака молочной железы получено при использовании внутривенных бисфосфонатов по сравнению с контрольными группами больных, получавших плацебо.

В обзоре Pavlakis et al проведен анализ 21 рандомизированного исследования по оценке роли бисфосфонатов при костных метастазах рака молочной железы. Показано, что при всех типах костных метастазов (остеолитические и смешанные остеолитические / остеобластические) внутривенные бисфосфонаты снижают риск скелетных осложнений в

большей степени, чем пероральные. Стандарты ASCO по использованию бисфосфонатов при метастазах рака молочной железы рекомендуют именно внутривенное использование современных бисфосфонатов с момента обнаружения костных метастазов в течение длительного времени одновременно с химио- и гормонотерапией. В то же время определенному контингенту больных показано преимущественное использование пероральных форм бисфосфонатов, изучается их использование в адьювантной терапии рака молочной железы. Оптимальное время начала и продолжительности терапии бисфосфонатами не определено, при метастатическом поражении костей рекомендуется продолжать её длительно (не менее 2 лет), при этом прогрессирование болезни за счет костных метастазов не является показанием для их отмены.

В связи с вышесказанным, нам представлялось интересным изучить вопрос последовательного применения различных препаратов из группы бисфосфонатов.

Как и другие бисфосфонаты клодроновая кислота является аналогом естественного пирофосфата, обладающим высоким сродством к минеральным компонентам костной ткани. Механизм действия клодроната заключается в ингибировании резорбции кости путем предохранения кристаллов гидроксиапатита от растворения и прямом снижении активности остеокластов.

Показаниями для применения клодроната в Российской Федерации являются:

- остеолитические метастазы злокачественных опухолей в кости;
- миеломная болезнь;
- гиперкальциемия, обусловленная костными метастазами злокачественных опухолей.

Противопоказаниями для применения препарата являются:

- повышенная чувствительность к клодроновой кислоте;
- беременность и кормление грудью;

- сопутствующая терапия другими препаратами из группы бисфосфонатов;
- детский возраст.

Рекомендуемая схема применения клодроната: по 300 мг/сутки в виде ежедневных внутривенных инфузий в течение 5 дней (максимально до 10 дней); далее (сразу после завершения 1 этапа) – клодронат 1600 мг/сутки ежедневно в течение не менее 4-6 месяцев.

В 1993 г. O'Rourke и соавт. было показано, что однократная инфузия препарата в дозе 1500 мг эквивалентна введению 300 мг ежедневно в течение 5 суток [103]. Длительность инфузии должна составлять не менее 2-3 часов, так как при быстром введении может наблюдаться внутрисосудистое связывание кальция с развитием острой почечной недостаточности. В дальнейшем в медицинской литературе не найдено ссылок на возможность применения в лечебной практике нестандартного режима введения внутривенной формы клодроната в виде однократной инфузии с интервалом 4 недели, хотя нам представляется интересным применение именно данного режима.

Учитывая длительность применения бисфосфонатов у больных с костными метастазами, немаловажным аспектом лечения становится экономический анализ. В настоящее время проблема фармакоэкономического анализа медицинских технологий является одной из наиболее актуальных.

Фармакоэкономический анализ требует комплексной оценки данных о сравниваемых альтернативах. Комплексный подход к оценке целесообразности применения медицинских технологий предполагает взаимосвязанную оценку последствий (результатов) и стоимости медицинских вмешательств. Наиболее принципиальным в данном определении является именно взаимосвязанная оценка, т.е. речь идет не просто о сравнении затрат, а об оценке соотношения между затратами и полученными результатами [22].

Наиболее широко на сегодняшний день используются следующие основные методы фармакоэкономического анализа:

- 1) анализ «стоимости болезни»;
- 2) анализ «минимизации затрат»;
- 3) анализ «затраты – эффективность»;
- 4) анализ «затраты – полезность»;
- 5) анализ «затраты – выгода»;
- 6) моделирование
- 7) анализ «влияния на бюджет»

При проведении фармакоэкономического анализа учитываются затраты (расходы) на проведение той или иной лекарственной терапии, которые включают прямые, непрямые и неосязаемые затраты. Прямые расходы – это затраты на лекарственную терапию, визиты к врачу, лабораторные и диагностические исследования, лечебные манипуляции (прямые медицинские расходы), а также содержание пациента в лечебном учреждении, лечебное питание, транспортировка пациента в стационар и обратно, оплата труда медицинского персонала и т.д. (прямые немедицинские расходы) [20,21].

Подсчет прямых расходов в отечественном здравоохранении порой представляет трудность из-за сложной системы взаиморасчетов между лечебными учреждениями и страховыми компаниями, неодинаковой стоимостью медицинских услуг в разных стационарах и в различных регионах РФ. Еще более сложным представляется определение непрямых затрат, которые также должны учитываться во время проведения фармакоэкономического анализа. Эти расходы включают затраты за период отсутствия пациента на рабочем месте, «стоимость» отсутствия на работе членов семьи, ухаживающих за больным, наступление инвалидности и т.д. Третий вид расходов – неосязаемые расходы, связанные, например, с болью, страхом, стрессом, моральными страданиями больного и членов его семьи, -

на сегодняшний день зачастую не имеют денежного выражения и сложны для подсчета. Выбор метода фармакоэкономического анализа находится в зависимости от имеющихся результатов, полученных в ходе клинических исследований.

Наиболее выгодным представляется амбулаторное применение таблетированных форм бисфосфонатов, так как позволяют избежать расходов, связанных с госпитализацией больного. Интересными нам представляются результаты, полученные в результате следующего фармакоэкономического исследования. В исследовании М.В. Авксентьевой [1] проанализирована клиническая и экономическая целесообразность применения клодроната (Бонефос) по сравнению с отсутствием терапии бисфосфонатами у женщин с раком молочной железы и метастазами в кости скелета с использованием моделирования и метода «затраты-эффективность». Данные о клинической эффективности были получены на основании аналитического обзора клинических исследований, после чего в модели были рассчитаны прогностические затраты на достижение клинического эффекта (снижение частоты осложнений). Рассчитывался показатель приращения эффективности затрат – добавочная стоимость эффекта, полученного за счет применения бонефоса по сравнению с отсутствием терапии бисфосфонатами – по формуле:

$$CER = \Delta C / \Delta Ef,$$

где ΔC – разница в затратах на ведение больных с применением бонефоса и без него (равна стоимости лечения бонефосом в течение исследуемого периода;

исследуемый период соответствовал длительности лечения в исследовании, послужившем основой для построения модели);

ΔEf – разница в эффективности при лечении больных с применением бонефоса и без него (разница в вероятности развития скелетного события при

применении бонифоса и без него, принята равной полученной в исследовании, послужившем основой для построения модели).

Основой для построения модели было выбрано исследование M. Tubiana-Hulin [123]. Клодронат использовался у 69 пациенток с раком молочной железы и метастазами в кости скелета в дозе 1600 мг/сутки в течение 1 года (по сравнению с плацебо), а качестве критерия эффективности выступала вероятность развития скелетных событий. Модель была построена на следующих допущениях:

- пациентка с метастатическим раком молочной железы получает клодронат перорально в дозе 1600 мг в сутки в течение 1 года; затраты составляют 106.020,33 руб. в год на одну больную;
- вероятность развития скелетного события в группе клодроната 0,61, в группе контроля – 0,72 (разница в эффективности 0,11 или 11%).

Рассчитанный показатель приращения затрат был равен 964085,28 руб. на предотвращение одного скелетного случая в течение одного года (от 873 тыс. руб. до 1,3 млн. руб. с учетом вариаций цены на бонифос).

Опубликованы два больших плацебоконтролируемых исследования, в которых была изучена эффективность перорального клодроната в предотвращении костных осложнений. В исследование V.Kristensen и соавт. [86] были включены 100 больных РМЖ с метастазами в кости, получавших противоопухолевую терапию, которые были рандомизированы на получение плацебо или клодроната (перорального в течение 2-х лет). Среди 99 обследованных пациентов лечение клодронатом ассоциировалось с меньшим количеством осложнений, связанных с метастатическим поражением костей (гиперкальциемия, патологические переломы), по сравнению с плацебо и значительно большей длительностью времени до появления первого костного осложнения ($p=0,015$). Среди больных, получавших клодронат,

наблюдалось статистически значимое уменьшение количества переломов ($p=0,023$). Наиболее частыми побочными реакциями, послужившими причинами прекращения приема клодроната, были тошнота и диарея.

Tubiana-Hulin и соавт. [123] сообщили о результатах плацебоконтролируемого исследования, в котором 144 больные РМЖ с остеолитическими костными метастазами, получавших противоопухолевую терапию, были рандомизированы в группы перорального клодроната - 1600 мг/сутки в течение 12 месяцев ($n=73$) или плацебо ($n=71$). В этом исследовании анализировались такие костные осложнения, как гиперкальциемия, патологические переломы (включая компрессию спинного мозга), появление и усиление болей в костях, а также смерть из-за костных метастазов. Среди 137 оцененных больных среднее время до появления первого неблагоприятного события, обусловленного метастатическим поражением костей, было значительно больше в группе клодроната (244 дня vs. 180 дней для плацебо; $p=0,05$). Больные, получавшие клодронат, имели значительно менее интенсивные боли и требовали меньшего количества болеутоляющих средств, чем больные группы плацебо ($p=0,01$ и $p=0,02$ соответственно). Не выявлено существенных различий в частоте неблагоприятных побочных эффектов между группами клодроната и плацебо.

В одной из первых работ 1993 г. O'Rourke и соавт. было показано, что однократная инфузия препарата в дозе 1500 мг эквивалентна введению 300 мг ежедневно в течение 5 суток [103]. Длительность инфузии должна составлять не менее 2-3 часов, так как при быстром введении может наблюдаться внутрисосудистое связывание кальция с развитием острой почечной недостаточности.

Таким образом, использованием бисфосфонатов при костных метастазах на фоне введения цитостатиков, приема гормональных препаратов, облучения стало современным международным стандартом лечения больных. Продолжается разработка новых препаратов этой группы и

внедрение их в клиническую практику. Иногда в клинической практике мы можем вернуться к уже отработанным схемам химиотерапевтического лечения и получить эффект. Возможен ли такой же подход в отношении бисфосфонатов? В литературе не приведено достоверных данных о практической значимости такой замены. В нашей работе мы попытаемся ответить на этот вопрос, как с точки зрения эффективности лечения, так и с позиции фармакоэкономических аспектов.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 70 пациенток с диагнозом рак молочной железы и метастатическим поражением костей, получавших лечение на клинических базах кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и ГУЗ ОД №2 САО г. Москвы в период с 2009 по 2012гг.

2.1. Критерии отбора больных для исследования:

В исследование включались пациенты:

- в возрасте от 18 до 77 лет, с морфологически верифицированным раком молочной железы и, как минимум, одним рентгенографически подтвержденным очагом поражения костной ткани литического характера ;
- прогнозируемой продолжительностью жизни более 6 месяцев, отсутствием признаков раковой кахексии;
- нормальной функцией почек (допустимый уровень превышения верхнего предела референсных значений креатинина не более 2,5) и печени (биохимические показатели билирубина, АЛТ, АСТ не превышающие верхнего предела нормы более чем в 2,5 раза);
- общесоматическим статусом по шкале Карновского не ниже 50%;
- нормокальциемией или бессимптомной гиперкальциемией.

2.2. Критерии исключения больных из исследования:

- тяжелое состояние больного (индекс Карновского ниже 50%);
- наличие в анамнезе психических заболеваний;
- признаки почечной или печеночной недостаточности (уровень АЛТ/АСТ более 100 ед/л; креатинин более 220 мкмоль/л);
- низкие гематологические показатели (гемоглобин ниже 90 г/л; исходное число лейкоцитов менее 3,0 тысяч и тромбоцитов менее 50,0 тысяч в периферической крови);
- наличие активного инфекционного процесса;

- клинические признаки недостаточности кровообращения (периферические отеки, выраженная одышка вследствие декомпенсации хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы), нарушения ритма сердца;
- метастазы в ЦНС;
- пациенты, использующие для обезболивания наркотические анальгетики.

Всем пациенткам на этапе диагностики метастатического поражения костей начато введение бисфосфонатов в виде золедроновой кислоты (зомета) в течение 3-х месяцев. Далее больные были рандомизированы:

Группа А – 25 пациентов, у которых после введения золедроновой кислоты в течение 3-х месяцев начато введение клодроната 300мг внутривенно капельно в течение 30 минут с 1 по 5-ый дни 1 раз в 28 дней.

Группа В – 25 пациентов, у которых после применения золедроновой кислоты на первом этапе, на 2 этапе начато введение клодроната 1500мг внутривенно капельно в течение 2-3 часов 1 раз в 28 дней.

Группа С – 20 больных, которым на протяжении всего исследования вводилась золедроновая кислота 4 мг внутривенно капельно 1 раз в 28 дней.

Оценка эффективности лечения производилась каждые 3 месяца в течение 1 года.

Возраст больных, включенных в исследование, варьировал от 31 до 75 лет, большинство пациенток были старше 40 лет (77,1%). При сравнении групп по возрастному составу достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1.

Распределение больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета по возрасту в группах

<i>Группы</i>	<i>Средний возраст</i>	<i>Кол-во больных</i>	<i>Ошибка</i>	<i>Медиана</i>
<i>Группа А</i>	58,2	25	1,18	60
<i>Группа В</i>	55,0	25	1,04	56
<i>Группа С</i>	56,8	20	2,2	60,5
<i>Всего</i>	56,7	70	0,75	58,0

Характеристика первичного лечения пациенток представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Распределение пациенток раком молочной железы с метастазами в кости скелета по методу первичного лечения рака молочной железы.

<i>Вид лечения</i>	<i>Группы</i>			<i>Всего</i>
	<i>А</i>	<i>В</i>	<i>С</i>	
<i>Только хирургическое</i>	7 (28%)	9 (36%)	4 (20%)	20 (28,6%)
<i>Комбинированное (операция+ХТ/ЛТ)</i>	8 (32%)	9 (36%)	8 (40%)	25 (35,7%)
<i>Комплексное (операция+ ХТ+ЛТ)</i>	10 (40%)	7 (28%)	8 (40%)	25 (35,7%)
<i>Всего</i>	25 (100%)	25 (100%)	20 (100%)	70

В комплексное лечение входило выполнение оперативного вмешательства, химиотерапии и лучевой терапии. Как правило, хирургическое вмешательство характеризовалось выполнением одного из видов радикальной мастэктомии. Неoadъювантная и/или адъювантная химиотерапия в группе А проведена у 15 (60%) больных, в группе В – у 12 (48%) в группе С – у 10 (50%), чаще всего использовались различные варианты схемы CAF, реже применялась комбинация CMF, в 10,8% случаев в схемы лечения были включены препараты таксанового ряда.

Лучевая терапия на послеоперационный рубец и зоны регионарного метастазирования выполнена в группе А в 18 (72%), в группе В в 14 (56%), в группе С – в 11 (55%) случаях, при этом СОД составила 30-50Гр на послеоперационный рубец, 34-50 Гр – на зоны регионарного

метастазирования. Имеющиеся данные говорят о сопоставимости групп по методу лечения опухоли, достоверных различий не получено ($p>0,05$).

Прогрессирование заболевания после радикального лечения было зарегистрировано в сроки от 3-х до 36 месяцев. Достоверных различий в сроках отдаленного метастазирования не получено ($p>0,05$). В исследование были включены пациенты только с костными метастазами.

Данные о локализации и количестве метастатических очагов в костях представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Распределение пациенток раком молочной железы с метастазами в кости скелета по характеристике отдаленных метастазов.

<i>Локализация костных метастазов</i>	<i>Группы</i>			<i>Всего</i>
	<i>А</i>	<i>В</i>	<i>С</i>	
<i>Верхние конечности</i>	2 (5,7%)	2 (5,7%)	4 (10,5%)	8
<i>Нижние конечности</i>	4 (11,4%)	3 (8,6%)	5 (13,2%)	12
<i>Плоские кости (ребра, грудина)</i>	10 (28,6%)	10 (28,6%)	9 (23,7%)	29
<i>Кости черепа</i>	2 (5,7%)	2 (5,7%)	3 (7,9%)	7
<i>Шейный отд. позвоночника</i>	1(2,9%)	1 (2,9%)	2 (5,3%)	4
<i>Грудной отд. позвоночника</i>	7 (20%)	7 (20%)	5 (13,2%)	19
<i>Поясничный отд. позвоночника</i>	4 (11,4%)	5 (14,3%)	4 (10,5%)	13
<i>Крестец</i>	2 (5,7%)	2 (5,7%)	3 (7,9%)	7
<i>Кости таза</i>	3 (8,6%)	3 (8,6%)	3 (7,9%)	9
<i>Всего</i>	35	35	38	108
<i>Количество костных метастазов на одного пациента</i>				
<i>≤ 3 очагов</i>	19	21	18	58
<i>➤ 3 очагов</i>	6	4	2	12

Преимущественно метастатические очаги локализовались в ребрах, грудине, грудном и поясничном отделах позвоночника, костях таза.

На момент включения в исследование у пациенток произведена оценка уровня болевого синдрома, его влияние на общую и двигательную активность, оценено качество жизни, уровень принимаемых ненаркотических анальгетиков. Эти данные представлены в таблице 4 .

Таблица 4.

Распределение больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета по характеристике болевого синдрома и уровню принимаемых анальгетиков до начала лечения.

<i>Показатели</i>	<i>Группы</i>		
	<i>А</i>	<i>В</i>	<i>С</i>
<i>Среднее значение болевого синдрома (0-10 баллов)</i>	6,8±0,2	7,0±0,18	6,75±0,23
<i>Влияние боли на общ акт-ть (0-10 баллов)</i>	7,2±0,22	7,0±0,10	7,0±0,18
<i>Влияние боли на двигат. акт-ть (0-10 баллов)</i>	7,6±0,14	7,0±0,10	7,2±0,17
<i>Качество жизни (0-100 баллов)</i>	52,01±1,73	58,0±1,63	58,0±1,01
<i>Использование анальгетиков</i>			
<i>Таблетированные формы ненаркотических анальгетиков таб/сут</i>	4,36±0,17	4,0±0,15	4,0±0,22
<i>Инъекционные формы ненаркотических анальгетиков ин/сут</i>	2,8±0,11	3,21±0,08	3,0±0,13

Данные, представленные в таблице 4 получены при помощи опросников качества жизни, заполняемых пациентами.

При анализе уровня болевого синдрома средний его балл в группах составил 6,8; 7,0; 6,75 баллов соответственно, в группах А, В, С при диапазоне значений от 4-х до 8-ми баллов, достоверных различий не выявлено. Уровень влияния боли на двигательную активность – 7,6; 7,0; 7,2 балла, соответственно, при диапазоне значений от 5-ти до 9-ти баллов, различия статистически недостоверные. Влияние боли на общую активность – 7,2; 7,0; 7,0 баллов, соответственно ($p>0,05$), при диапазоне значений 6-9 баллов. Уровень качества жизни, оцениваемый по 100-бальной шкале, составил 52,01; 58,0; 58,0, соответственно, при диапазоне значений 30-80 баллов ($p>0,05$).

Таким образом, при анализе уровня болевого синдрома, его влияния на общую и двигательную активность, по уровню качества жизни достоверных различий между группами не получено.

Нами оценен уровень использования пациентами ненаркотических анальгетиков в каждой группе: среднее количество таблетированных анальгетиков в сутки в группах А, В, и С равно 4,36; 4,0; 4,0 таблеток, соответственно ($p>0,05$). Среднее количество инъекций ненаркотических анальгетиков в сутки составило – 2,8; 3,2; 3,0, соответственно ($p>0,05$). По уровню использования ненаркотических анальгетиков достоверных различий между группами также не получено.

Параллельно с введением бисфосфонатов пациенты получали первую линию химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов. Данные по системной терапии представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Распределение больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета в зависимости от вариантов системного лечения.

<i>Схемы лечения</i>	<i>Группы</i>			<i>Всего</i>
	<i>А</i>	<i>В</i>	<i>С</i>	
<i>Комбинации с антрациклинами</i>	17 (77,3%)	17 (77,3%)	14 (70%)	48 (68,5%)
<i>Комбинации с таксанами</i>	5 (20%)	5 (20%)	4 (20%)	14 (20%)
<i>Таксаны + антрациклины</i>	3 (12%)	3 (12%)	2 (10%)	8 (11,5%)
<i>Всего</i>	25	25	20	70

Мы сравнили группы по схемам химиотерапевтического лечения. Комбинации с антрациклинами назначали в группах А, В и С в 77,3%; 77,3%; 70% случаев, соответственно ($p>0,05$). Также статистически значимых различий между группами не получено ни по применению комбинаций с таксанами, ни по назначению схемы таксаны + антрациклины.

2.4. Критерии оценки полученных результатов

Всем пациенткам на момент включения в работу были выполнены следующие обследования: рентгенография органов грудной клетки, Ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов, Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, Остеосцинтиграфия, Рентгенография зон костного метастазирования.

Данных за метастатическое поражение внутренних органов получено не было. Обследования проводились 1 раз в 3 месяца, остеосцинтиграфия – 1 раз в 6 месяцев. Биохимический, общий анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ повторяли каждые 4 недели. При очередном плановом обращении пациента до введения препарата проводился клинический осмотр, оценка уровня болевого синдрома, оценка качества жизни.

Диагностика рака молочной железы и/или прогрессирования заболевания проводилась посредством комплексного обследования пациентов, которое включало в себя:

1. Ультразвуковую томографию (УЗТГ) брюшной полости.

Чаще всего в нашей работе ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось для оценки состояния печени, забрюшинных лимфатических узлов.

2. УЗТГ мягких тканей и лимфатических узлов. Ультразвуковое исследование мягких тканей и лимфатических узлов производилось для оценки состояния зон регионарного метастазирования.

3. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Обычная рентгенография осуществлялась в прямой и боковой проекциях при положении больного стоя. Дополнительно делались рентгенограммы в косых проекциях, снимки повышенной жесткости. Томография проводилась для получения послойных изображений. Расположение и границы затемнений часто оказывались более четкими на томограммах, чем на стандартных рентгенограммах, что часто позволяло лучше оценить структуру корней вблизи средостения.

4. Остеосцинтиграфия костей.

Для выполнения исследования использовался технеций – 99m. При введении радиофармпрепарата в результате повышенной деятельности остеобластов отмечается повышенное накопление изотопа в костной ткани в области метастатических поражений. При помощи этого метода

обследования выявляются бессимптомные метастатические поражения костей, что важно для определения тактики ведения больного.

5. Рентгенологическое исследование костей скелета.

Этот метод обследования позволяет выявить деструктивные изменения костей, что важно для определения стадии заболевания и, соответственно, тактики лечения. Рентгенологические снимки выполняются в прямой и боковой проекциях. В спорных случаях при исследовании костных поражений применялась компьютерная томография.

Методика введения бисфосфонатов.

Клодронат (бонефос) назначали по 300 мг в/в капельно не менее 2 часов в течение 5 дней, повторное введение препарата осуществлялось через 28 дней.

Второй режим введения клодроната - 1500 мг внутривенно капельно в течение 2-3 часов 1 раз в 28 дней.

Золедронат (зомета) вводился в дозе 4 мг в/в капельно в 100 мл раствора для инфузий не содержащего кальция (0.9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы). Длительность инфузии - не менее 15 мин, кратность назначения - каждые 4 недели.

Доза и время введения бисфосфонатов лимитировались риском развития почечной недостаточностью, следовательно, до начала лечения, а также перед каждым введением препарата определялся уровень креатинина сыворотки крови. В случае повышения креатинина очередная инфузия откладывалась до тех пор, пока показатели его не снижались до исходного уровня или до цифр лишь на 10% его превосходящих. Также менее чем у 1% больных встречается остеонекроз челюсти. Природа этого осложнения остается неясной, поэтому всем пациентам, получающим бисфосфонаты, рекомендовалось тщательно следить за состоянием полости рта у больных и избегать во время лечения инвазивных стоматологических вмешательств.

Общее состояние пациентов оценивалось по шкале Карновского, которая представлена в таблице 6.

Оценка токсических реакций после химиотерапии проводилась по критериям CTC – NCIC (Clinical Trial Center National Cancer Institute Canada), лучевой терапии по критериям RTOG/EORTC.

Таблица 6.

Шкала Карновского

100%	Нормальное состояние, нет признаков заболевания
90%	Может сохранять обычную активность, минимальные признаки или симптомы заболевания
80%	Может сохранять обычную активность с некоторым усилением, имеют место некоторые признаки и симптомы заболевания
70%	Может себя обслуживать, но не может сохранять обычную активность или выполнять обычную работу
60%	Необходима иногда посторонняя помощь, однако в основном может себя обслуживать
50%	Необходима помощь и медикаментозное лечение
40%	Недееспособен, необходима специальная помощь постоянно
30%	Состояние тяжелое, необходима госпитализация

2.4. Критерии оценки полученных результатов

Оценка клинического эффекта проводилась на основании изменений, наблюдаемых при контрольной рентгенографии скелета через 3, 6, 9, 12 месяцев от начала терапии бисфосфонатами; данных сцинтиграфии костей скелета через 6, 12 месяцев, а также анализа частоты возникновения костных осложнений SRE (общее число костных осложнений, деленное на время исследования).

Полный клинический эффект регистрировался при исчезновении или полной рекальцификации всех зарегистрированных остеолитических метастазов. Частичный клинический эффект характеризовался исчезновением некоторых или более чем 50% уменьшением размеров измеряемых метастатических очагов, или, как минимум, неполной рекальцификацией, а также отсутствием появления новых очагов. Прогрессирование регистрировалось при появлении новых очагов или увеличении размеров уже имеющихся, а также при возникновении костных осложнений.

Оценка интенсивности боли и качества жизни проводилась в ходе динамического наблюдения пациентов каждые 3, 6, 9, 12 месяцев, путем определения процента больных с изменениями дозы и кратности приема анальгетиков, кроме того определялись показатели среднего изменения интенсивности болевого синдрома и среднего изменения показателей качества жизни в процентах.

Для оценки качества жизни была использована анкета-опросник, составленная на основе EORTC- QLQ- C30 – вопросника Европейской организации исследований в лечении рака, содержащего 30 вопросов, 5 параметров + параметры общего качества жизни и RSQL – Роттердамская шкала оценки качества жизни. Данная анкета включала в себя оценку физического состояния больного, психосоматический и социальный статус

пациента. Для изучения боли использовались шкала оценки хронического болевого синдрома (визуально-аналоговая шкала (ВАШ)) с диапазоном от 0 (отсутствие болей) до 10 (максимальная интенсивность боли, влияющая на общую активность), динамика влияния анальгетиков на характер и интенсивность болевого синдрома, степень влияния болевого синдрома на определенные виды деятельности: общую активность, способность к передвижению, работоспособность, настроение и удовлетворенность жизнью, социальные и семейные взаимоотношения, отношения с другими людьми, сексуальная активность. Суммируя субъективные оценки болевого синдрома и социально-психологического состояния пациента, в конце опроса предлагалось указать окончательную оценку качества жизни по 100-бальной шкале. Образец анкеты-опросника представлен в приложении №1.

Фармакоэкономический анализ в рамках данного исследования, т.е. сравнение затрат на лечение с применением клодроната и препаратов золедроновой кислоты, проводился с применением метода «минимизации затрат». Обязательным условием, которое неукоснительно должно было при этом соблюдаться, – это одинаковая эффективность сравниваемых альтернатив. Критериями оценки эффективности использовались время до первого скелетного события, а также степень воздействия препарата на динамику болевого синдрома и уровень качества жизни пациента. Результаты выражены в денежном эквиваленте, рассчитанном на всех пациентов в каждой группе. Расчет проводился по формуле:

$$CMA = DC1 - DC2$$

где: CMA – разница затрат сравниваемых вмешательств;

DC1 – прямые затраты при применении препаратов золедроновой кислоты в течение 1 года;

DC2 – прямые затраты при применении препарата Бонефос в течение 1 года.

В качестве затрат при проведении клинико-экономического анализа учитывались только затраты на лекарственную терапию. Учесть иные

затраты без проспективного исследования не представлялось возможным из-за дефицита информации, необходимой для расчетов, в опубликованных исследованиях. Источником информации о ценах препаратов был сайт <http://www.medlux.ru> («Поиск лекарств в московских аптеках»), на котором были представлены розничные цены в аптеках Москвы. Учитывалась средняя цена упаковки из всех предложений, представленных на сайте.

Статистический анализ основывался на выборе центральных характеристик исследуемых данных, который осуществлялся после изучения формы их распределения. Оценку различия распределения от распределения Гаусса проводили по критерию согласия Колмогорова-Смирнова.

Рассчитывали среднее значение и его 95% доверительные границы, ошибку среднего, а также медианы и пределы колебания показателя.

Анализ сравнения наблюдаемых изменений показателя в исследуемых группах проводили параметрическим дисперсионным анализом с учетом множественности сравнений (Scheffe test). При малом числе наблюдений и при распределении, отличном от распределения Гаусса, применяли непараметрические критерии (Mann-Whitney U-test при числе групп, равном двум, и Kruskal-Wallis test при большем числе сравниваемых групп). Рассчитывали точное значение p (различия считали достоверными при $p < 0.05$).

Достоверность различий частот изучаемых признаков оценивалась с помощью критерия χ^2 , для малых выборок рассчитывали точный критерий Фишера.

Меру линейной связи качественных признаков качества жизни оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона, коэффициента корреляции рангов Spearman. Рассчитывали их 95% доверительные интервалы, а также достоверность отличия корреляционных коэффициентов от нуля.

Рассчитывали абсолютные и относительные частоты. Оценку различий частот проводили непараметрическим критерием χ^2 , для малых выборок –

точным критерием Фишера. Расчет доверительных интервалов для малых долей проводился с учетом биномиального распределения.

При выборе статистических процедур учитывались методологические требования международного конгресса по гармонизации GGP “Статистические принципы для клинических исследований” (1998).

Все вычисления проводили с помощью математических пакетов “Statistica for Windows, Release 10.0” (STARSOFT Inc.) и SAS.

Глава 3. Оценка эффективности различных бисфосфонатов при лечении метастазов в кости рака молочной железы.

Результаты лечения костных метастазов оценивались по клиническим данным (динамика болей, динамика общей и двигательной активности, качества жизни, общего состояния, уровня приема анальгетиков), которые регистрировались при осмотрах пациентов и заполнении непосредственно больными анкет-опросников, а также по рентгенологическим данным и данным остеосцинтиграфии.

На 1 этапе лечения всем больным, с выявленными и рентгенографически подтвержденными литическими метастазами рака молочной железы в кости скелета, назначались препараты золедроновой кислоты в стандартных дозах: 4 мг внутривенно капельно каждые 28 дней в течение не менее 3-х месяцев. Клинически отмечалась удовлетворительная переносимость инфузий препарата у всей группы пациентов, токсических реакций в ходе наблюдения на первичном этапе не отмечено. Также в ходе опроса пациентов не отмечено значимых диспептических реакций.

Первая оценка эффективности лечения произведена через 3 месяца от начала терапии бисфосфонатами. Эти данные приведены в таблице 7.

При анализе данных рентгенологического обследования эффект лечения оценивался по следующим критериям: улучшение, без динамики, прогрессирование. Под термином улучшение понималось уплотнение или уменьшение линейных размеров литического очага (то есть репарация) при литических и смешанных метастазах. Прогрессирование определялось как увеличение деформации кости, увеличение размеров литического очага, возникновение патологических переломов. Данные рентгенологической эффективности через 3 месяца лечения представлены в таблице 8.

Таблица 7.

Распределение больных раком молочной железы с метастазами в кости по характеристике болевого синдрома и уровню принимаемых анальгетиков через 3 месяца лечения.

<i>Показатели боли на момент включения в исследование / через 3 месяца от начала</i>	<i>Группа А n=25</i>	<i>Группа В n=25</i>	<i>Группа С n=20</i>
<i>Средняя оценка болевого синдрома (0-10баллов)</i>	6,80±0,20/ 5,20±0,15 p=0.02	7,00±0,18/ 5,00±0,17 p=0.01	6,75±0,23/ 4,90±0,19 p=0.02
<i>Влияние боли на общую активность (0-10 баллов)</i>	7,20±0,22/ 5,21±0,17 p=0.01	7,00±0,10/ 5,44±0,14 p=0.01	7,00±0,18/ 5,30±0,21 p=0.01
<i>Влияние боли на двигательную активность (0-10 баллов)</i>	7,60±0,14/ 6,00±0,13 p=0.01	7,00±0,10/ 6,16±0,09 p=0.02	7,20±0,17/ 6,00±0,18 p=0.02
<i>Средние показатели качества жизни (0-100 баллов)</i>	52,01±1,73/ 70,00±1,15 p=0.01	58,00±1,63/ 76,00±1,41 p=0.01	58,00±2,13/ 71,00±1,01 p=0.02
Использование анальгетиков:			
<i>Таблетированные формы ненаркотических анальгетиков, средняя кратность за сутки</i>	4,36±0,17/ 2,17±0,08 p =0.001	4,00±0,15/ 2,32±0,13 p =0.002	4,00±0,22/ 2,10±0,21 p =0.003
<i>Инъекционные формы ненаркотических анальгетиков, средняя кратность за сутки</i>	2,80±0,11/ 1,60±0,10 p=0.02	3,21±0,08/ 1,80±0,08 p=0.01	3,00±0,13/ 1,70±0,10 p=0.01

При сравнении характеристик болевого синдрома (средняя оценка болевого синдрома, влияние боли на общую и двигательную активность), качества жизни больных, а также по количеству употребляемых анальгетиков получено достоверное улучшение всех показателей по сравнению с данными до начала лечения в группах. При сравнении показателей между группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 8.

Характеристика рентгенологической эффективности лечения у больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета по группам через 3 месяца.

<i>Эффективность лечения (рентгенологические данные)</i>	<i>Группы</i>			<i>Всего</i>
	<i>А</i>	<i>В</i>	<i>С</i>	
<i>Полная репарация</i>	1 (2,9%)	2 (5,7%)	2 (5,3%)	5
<i>Частичная репарация</i>	5 (14,3%)	5 (14,3%)	5 (13,2%)	15
<i>Стабилизация</i>	29 (82,8%)	28 (80%)	31 (81,5%)	88
<i>Общая эффективность</i>	6 (17,2%)	6 (20%)	7 (18,5%)	
<i>Всего</i>	35	35	38	108

При контрольном рентгенологическом обследовании пациенток на начальном этапе выявлено всего 108 метастатических очагов в костях (в группе А – 35, в группе В – 35, в группе С – 38). После проведения химиотерапии и терапии золедроновой кислотой различий в показателях полной и частичной репарации по рентгенологическим данным не получено, она составляет от 17,2% до 20% ($p > 0,05$).

Следующая оценка эффективности лечения произведена через 6 месяцев от начала терапии. Эти данные представлены в таблице 9. При сравнении результатов, полученных через 3 и 6 месяцев лечения отмечено, что на фоне назначения клодроната в разных режимах, в группах А и В и золедроновой кислоты в группе С выявлено достоверное снижение уровня болевого синдрома, увеличения общей и двигательной активности улучшения качества жизни в группах.

Уменьшение уровня болевого синдрома, соответственно, повлияло на уменьшение количества употребляемых таблетированных и инъекционных форм ненаркотических анальгетиков. Так достоверные различия в количестве употребляемых анальгетиков выявлены в группах А и В ($p < 0,05$), в группе С достоверные различия выявлены только в подгруппе пациентов, получавших инъекционные анальгетики.

Таблица 9.

Распределение больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета по характеристике болевого синдрома и уровню принимаемых анальгетиков через 6 месяцев лечения.

<i>Показатели через 3 месяца от начала лечения / через 6 месяцев от начала лечен.</i>	<i>1 группа n=25</i>	<i>2 группа n=25</i>	<i>3 группа n=20</i>
<i>Средняя оценка болевого синдрома (0-10 баллов)</i>	5,20±0,15/ 4,40±0,13 p=0,04	5,00±0,17/ 4,00±0,11 p=0,04	4,90±0,19/ 4,00±0,13 p=0,04
<i>Влияние боли на общую активность (0-10 баллов)</i>	5,21±0,17/ 4,80±0,08 p=0,04	5,44±0,14/ 5,04±0,09 p=0,05	5,30±0,21/ 4,65±0,20 p=0,04
<i>Влияние боли на двигательную активность (0-10 баллов)</i>	6,00±0,13/ 5,00±0,13 p=0,04	6,16±0,09/ 5,00±0,11 p=0,04	6,00±0,18/ 5,00±0,19 p=0,05
<i>Средние показатели качества жизни (0-100 баллов)</i>	70,00±1,15/ 80,00±0,82 p=0,02	76,00±1,41/ 80,00±1,82 p=0,05	71,00±1,01/ 82,00±1,57 p=0,03
<i>Использование анальгетиков:</i>			
<i>Таблетированные формы ненаркотических анальгетиков, средняя кратность за сутки</i>	2,17±0,08/ 1,87±0,07 p=0,05	2,32±0,13/ 2,08±0,08 p=0,09	2,10±0,21/ 2,00±0,24 p=0,1
<i>Инъекционные формы ненаркотических анальгетиков, средняя кратность за сутки</i>	1,60±0,10/ 1,20±0,13 p=0,05	1,80±0,08/ 1,32±0,011 p=0,05	1,70±0,10/ 1,30±0,13 p=0,05

Таким образом, при сравнении оцениваемых показателей через 6 месяцев лечения между группами достоверных различий не выявлено ($p < 0,05$).

Результаты рентгенологической оценки эффективности через 6 месяцев лечения представлены в таблице 10.

Таблица 10.

Характеристика рентгенологической эффективности лечения у больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета в зависимости от вводимых бисфосфонатов через 6 месяцев.

Эффективность лечения (рентгенологические данные)	Группы			Всего
	А	В	С	
Полная репарация	4 (11,4%)	4 (1,4%)	4 (10,5%)	12
Частичная репарация	5 (14,3%)	4 (11,4%)	4 (10,5%)	13
Стабилизация	26 (74,3%)	27 (77,1%)	30 (78,9%)	83
Общая эффективность	9 (25,7%)	8 (22,8%)	8 (21,1%)	
Всего	35	35	38	108

Как видно из таблицы, после проведения химиотерапии и терапии бисфосфонатами – клодронатом в различных режимах в течение 3-х месяцев и золедроновой кислотой в течение 6 месяцев различий в показателях полной и частичной репарации по рентгенологическим данным не получено, она составляет от 21,1% до 25,7% ($p > 0,05$).

В эти же сроки выполнена контрольная сцинтиграфия костей скелета, выявлено 96 очагов накопления радиофармпрепарата против 108 очагов на начальном этапе обследования, то есть на 12 (11%) очагов меньше. Полученные результаты остеосцинтиграфии совпадают с рентгенологическими данными, где в 12 случаях зарегистрирована полная регрессия литических и смешанных очагов. Выявленные очаги накопления радиофармпрепарата соответствовали ранее диагностированным, появления новых метастатических очагов не отмечено.

Очередное контрольное обследование пациентов проведено через 9 месяцев от начала терапии бисфосфонатами. Выполнена оценка клинических и рентгенологических данных, которые представлены в таблице 11.

Таблица 11.

Распределение больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета по характеристике болевого синдрома и уровню принимаемых анальгетиков через 9 месяцев лечения.

<i>Показатели через 6 месяцев от начала лечения / через 9 месяцев от начала лечен.</i>	<i>Группа А n=25</i>	<i>Группа В n=25</i>	<i>Группа С n=20</i>
<i>Средняя оценка болевого синдрома (0-10 баллов)</i>	4,40±0,13/ 4,81±0,18 p=0,08	4,00±0,11/ 4,28±0,12 p=0,09	4,00±0,13/ 4,20±0,14 p=0,1
<i>Влияние боли на общую активность (0-10 баллов)</i>	4,80±0,08/ 4,68±0,23 p=0,08	5,04±0,09/ 5,25±0,18 p=0,08	4,65±0,20/ 5,05±0,27 p=0,07
<i>Влияние боли на двигательную активность (0-10 баллов)</i>	5,00±0,13/ 4,61±0,13 p=0,08	5,00±0,11/ 5,20±0,11 p=0,1	5,00±0,19/ 5,20±0,21 p=0,1
<i>Средние показатели качества жизни (0-100 баллов)</i>	80,00±0,82/ 72,00±3,16 p=0,05	80,00±1,82/ 68,00±2,51 p=0,04	82,00±1,57/ 69,00±3,97 p=0,04
Использование анальгетиков:			
<i>Таблетированные формы ненаркотических анальгетиков, средняя кратность за сутки</i>	1,87±0,07/ 2,12±0,07 p=0,05	2,08±0,08/ 2,07±0,08 p=0,1	2,00±0,24/ 2,44±0,20 p=0,5
<i>Инъекционные формы ненаркотических анальгетиков, средняя кратность за сутки</i>	1,20±0,13/ 1,4±0,14 p=0,05	1,32±0,11/ 1,32±0,11 p=0,1	1,30±0,13/ 1,40±0,13 p=0,1

При анализе полученных данных за период с 6-го по 9-ый месяц от начала лечения бисфосфонатами отмечено недостоверное увеличение среднего уровня болевого синдрома во всех группах, что было обусловлено появлением первых случаев скелетных осложнений: в группе А – 1 случай компрессионного перелома поясничного позвонка; в группе В – 1 случай перелома седалищной кости; в группе С – 2 случая компрессионного перелома позвонков. Время появления первого скелетного осложнения в группе А составило 7,3 месяца, в группе В – 8,4 месяца, в группе С – 7,9 месяцев. В дальнейшем эти подверглись хирургическому вмешательству и/или лучевой терапии. пациенты были выведены из исследования,

При анализе данных опросника о влиянии боли на общую активность отмечена разнонаправленная динамика в группах, так в группе А отмечено увеличение уровня общей активности, в группах В и С некоторое его снижение. Все полученные результаты по сравнению с данными оценки через 6 месяцев терапии бисфосфонатами статистически недостоверные ($p > 0,05$). Аналогичная тенденция отмечена при оценке двигательной активности пациентов. Анализ качества жизни больных выявил достоверное снижение его уровня во всех трех группах ($p < 0,05$), что связано с некоторым увеличением уровня болевого синдрома и, возможно, психоэмоциональной усталостью пациентов.

Усиление болевого синдрома обусловило недостоверное увеличение употребления таблетированных и инъекционных форм ненаркотических анальгетиков в группах А и С ($p > 0,05$).

Также произведена оценка рентгенологической эффективности лечения через 9 месяцев введения бисфосфонатов в исследуемых группах (таблица 12).

Таблица 12.

Характеристика рентгенологической эффективности лечения у больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета в зависимости от вводимых бисфосфонатов через 9 месяцев .

<i>Эффективность лечения (рентгенологические данные)</i>	<i>Группы</i>			<i>Всего</i>
	<i>А</i>	<i>В</i>	<i>С</i>	
<i>Полная репарация</i>	5 (14,3%)	5 (14,3%)	5 (13,2%)	15
<i>Частичная репарация</i>	5 (14,3%)	4 (1,4%)	5 (13,2%)	14
<i>Стабилизация</i>	24 (68,6%)	25 (71,4%)	26 (68,4%)	75
<i>Общая эффективность</i>	10 (28,6%)	9 (25,7%)	10 (26,4%)	
<i>Прогрессирование</i>	1 (2,9%)	1 (2,9%)	2 (5,3%)	4
<i>Всего</i>	35	35	38	108

При проведении рентгенологического контроля через 9 месяцев от начала лечения количество выявляемых метастатических очагов составило 93, при анализе показателей полной и частичной репарации отмечено некоторое

увеличение уровня этих показателей в группах, однако достоверных различий по уровню общей эффективности лечения между группами не получено ($p>0,05$), она колеблется от 25,7% до 28,6%.

Очередное обследование пациентов проведено через 12 месяцев от начала терапии бисфосфонатами. Также выполнена оценка клинической и рентгенологической эффективности лечения. Сравнение проводилось с результатами 9-месячной терапии. Эти данные представлены в таблице 13.

Таблица 13.

Распределение больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета по характеристике болевого синдрома и уровню принимаемых анальгетиков через 12 месяцев лечения.

<i>Показатели через 9 месяцев от начала лечения / через 12 мес. от начала лечен.</i>	<i>1 группа n=24</i>	<i>2 группа n=24</i>	<i>3 группа n=18</i>
<i>Средняя оценка болевого синдрома(0-10)</i>	4,81±0,18/ 4,63±0,18 p=0,09	4,28±0,12/ 4,29±0,16 p=0,1	4,20±0,14/ 4,50±0,23 p=0,09
<i>Влияние боли на общую активность(0-10)</i>	4,68±0,23/ 4,33±0,27 p=0,09	5,28±0,18/ 4,91±0,16 p=0,09	5,05±0,27/ 4,33±0,28 p=0,06
<i>Влияние боли на способность к передвижению (0-10)</i>	4,61±0,18/ 4,42±0,24 p=0,09	5,20±0,11/ 4,62±0,15 p=0,09	5,20±0,21/ 4,61±0,23 p=0,07
<i>Средние показатели качества жизни, оцениваемые по итоговой шкале (0-100)</i>	72,00±3,16/ 70,01±3,53 p=0,08	68,00±2,51/ 72,50±2,71 p=0,08	69,00±3,97/ 77,78±4,39 p=0,07
<i>Использование анальгетиков:</i>			
<i>Таблетированные формы ненаркотических анальгетиков, средняя кратность за сутки</i>	2,12±0,07/ 2,00±0,15 p=0,007	2,08±0,08/ 1,81±0,14 p=0,09	2,44±0,20/ 2,00±0,22 p=0,07
<i>Инъекционные формы ненаркотических анальгетиков, средняя кратность за сутки</i>	1,40±0,14 1,4±0,13 p=0,003	1,32±0,11/ 0,80±0,10 p=0,06	1,40±0,13/ 1,09±0,12 p=0,07

Из таблицы видно, что достоверных изменений показателей болевого синдрома, влияния боли на общую и двигательную активность, качества жизни, потребности в таблетированных и инъекционных формах ненаркотических анальгетиков не выявлено ($p>0,05$). Достоверные различия

получены в группе А при анализе количества употребляемых в сутки таблетированных и инъекционных ненаркотических анальгетиков ($p < 0,05$).

В процессе наблюдения отмечено появление в группах новых случаев скелетных осложнений, в группе А – у 2-х пациенток компрессионные патологические переломы позвонков, в группе В – 1 случай патологического перелома ветви лонной кости, в группе С – 2 случая патологических переломов позвонков. Данные пациенты также выведены из исследования и направлены на хирургическую коррекцию и/или паллиативную лучевую терапию.

Была произведена оценка данных рентгенологического исследования костей по отслеживаемым очагам метастазирования (таблица 14).

Таблица 14.

Характеристика рентгенологической эффективности лечения у больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета в зависимости от вводимых бисфосфонатов через 12 месяцев.

<i>Эффективность лечения (рентгенологические данные)</i>	<i>Группы</i>			<i>Всего</i>
	<i>А</i>	<i>В</i>	<i>С</i>	
<i>Полная репарация</i>	5 (14,7%)	5 (14,7%)	5 (13,9%)	15
<i>Частичная репарация</i>	5 (14,7%)	5 (14,7%)	5 (13,9%)	15
<i>Стабилизация</i>	22 (64,7%)	23 (67,6%)	24 (66,7%)	69
<i>Общая эффективность</i>	10 (29,4%)	10 (29,4%)	10 (27,8%)	
<i>Прогрессирование</i>	2 (5,9%)	1 (2,9%)	2 (5,6%)	5
<i>Всего</i>	34	34	36	104

Из таблицы видно, что количество выявляемых метастатических очагов составило 89 (четыре пациентки выбыли из исследования по причине прогрессирования заболевания). При сравнении данных обследования через 9 и 12 месяцев лечения, уровень полной и частичной репарации достоверно не изменился, показатели общей эффективности составляют от 27,8% до 29,4%, различия между группами статистически незначимые ($p > 0,05$).

При сцинтиграфии костей скелета количество выявленных очагов накопления радиофармпрепарата не изменилось – 89 (с учетом выбывших из исследования пациентов).

Таким образом, при оценке эффективности лечения через 12 месяцев от начала терапии бисфосфонатами выявлено достоверное улучшение всех показателей: уменьшение среднего уровня болевого синдрома, увеличение общей и двигательной активности, улучшение качества жизни. Отмечено статистически значимое уменьшение употребления таблетированных и инъекционных форм ненаркотических анальгетиков. Полученные различия между группами недостоверны. При анализе рентгенологических данных общая эффективность лечения (полная + частичная репарация) колебалась от 17,1% до 29,4%, прогрессирование в виде появления случаев скелетных осложнений составило в группе А – 3 (8,6%), в группе В – 2 (5,7%), в группе С – 4 (10,5%), полученные различия недостоверные ($p > 0,05$).

В нашей работе были оценены токсические проявления, связанные с введением бисфосфонатов. Известно, что профиль переносимости бисфосфонатов довольно благоприятный. Токсичность проявляется обычно в случаях введения препаратов в дозах больше тех, которые необходимы для блокады костной резорбции или в том случае, если инфузия осуществляется слишком быстро. Одним из осложнений является некроз нижней челюсти, в нашей работе ни одного случая некроза не зарегистрировано. На фоне введения препаратов этой группы возможно повышение уровня креатинина и развития гипокальциемии. При анализе биохимических показателей в группах отмечено колебание уровня кальция крови в пределах референсных значений (2,22 – 2,65 мкмоль/л), ни одного случая гипо – или гиперкальциемии зарегистрировано не было. При оценке уровня креатинина выявлено его повышение у 15,9% рассматриваемой популяции пациентов ($n=70$), при этом величина повышения составила менее 10%. Клинических проявлений нефротоксичности не отмечалось. Полученные данные

подтверждают, что введение бисфосфонатов хорошо переносится пациентами и не вызывает каких-либо значимых токсических проявлений.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, всего в исследование было включено 70 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом рак молочной железы и подтвержденными инструментальными методами обследования метастатическими поражениями костей скелета. За период лечения и наблюдения 9 пациенток выбыли из исследования в связи с прогрессированием заболевания и развитием костных осложнений, требующих хирургических и/или лучевых методов коррекции.

Одной из целей нашей работы было оценить эффективность применения клодроната во 2 линии терапии бисфосфонатами при лечении метастазов в кости рака молочной железы. Нами была прослежена динамика изменения болевого синдрома в течение 12 месяцев. Эти данные представлены в таблице 15 и на рисунке 1.

Таблица 15.

Динамика изменений болевого синдрома у пациентов раком молочной железы с метастазами в кости скелета на фоне терапии бисфосфонатами

<i>Группы</i>	<i>Средняя оценка болевого синдрома (0-10)</i>				
	<i>Начало лечения</i>	<i>3 месяца</i>	<i>6 месяцев</i>	<i>9 месяцев</i>	<i>12 месяцев</i>
<i>Группа А</i>	6,80±0,20	5,20±0,15	4,40±0,13	4,81±0,18	4,63±0,18
<i>Группа В</i>	7,00±0,18	5,00±0,17	4,00±0,11	4,28±0,12	4,29±0,16
<i>Группа С</i>	6,75±0,23	4,90±0,19	4,00±0,13	4,20±0,14	4,50±0,23

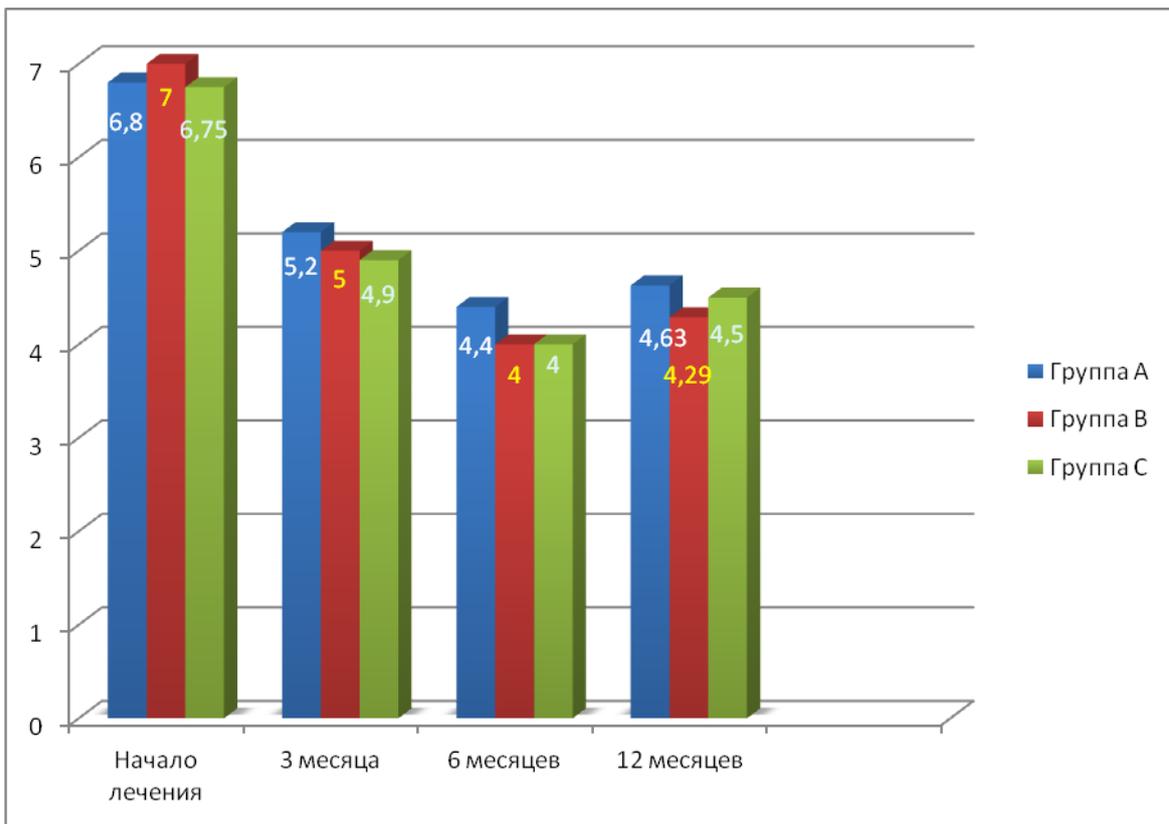


Рисунок 1. Динамика изменений болевого синдрома у больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета в течение 1 года лечения.

Как видно из таблицы 15 и на рисунке 1 через 3 и 6 месяцев лечения бисфосфонатами отмечено снижение интенсивности болевого синдрома во всех трех группах ($p < 0,05$). При анализе данных через 9 и 12 месяцев терапии уровень болевого синдрома значительно не меняется ($p > 0,05$). При сравнении показателей между группами достоверных различий не получено во всех сроках наблюдения.

Также мы оценили динамику влияния боли на общую активность пациенток за весь период наблюдения. Эти данные представлены в таблице 16 и на рисунке 2.

Таблица 16.

Динамика изменения общей активности пациентов раком молочной железы с метастазами в кости скелета на фоне терапии бисфосфонатами.

Группы	Динамика общей активности пациентов				
	Начало лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев	Через 12 месяцев
A	7,2±0,22	3,2±0,17*	4,8±0,08*	4,68±0,23	4,33±0,27
B	7,00±0,1	5,44±0,14*	5,04±0,09*	5,25±0,18	4,91±0,16
C	7,0±0,18	5,3±0,21*	4,65±0,2*	5,05±0,27	4,33±0,28

p<0,05

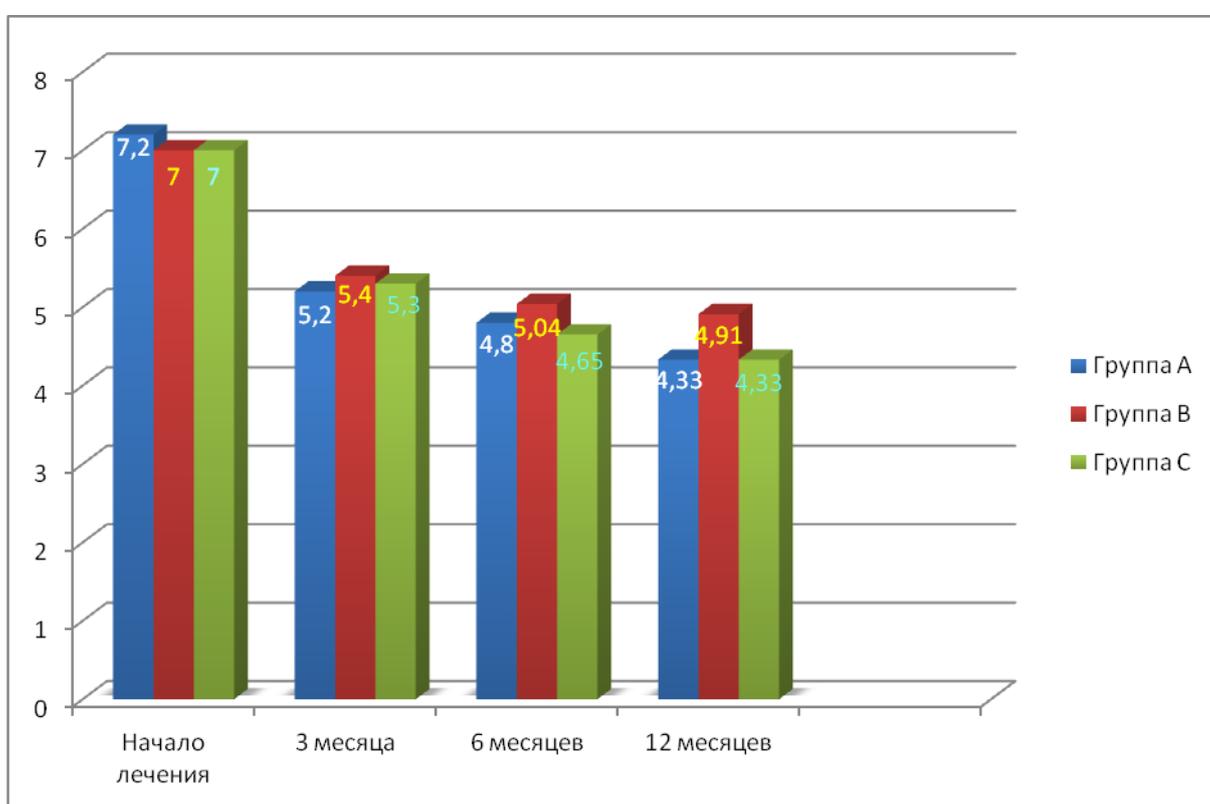


Рисунок 2. Динамика изменений общей активности пациентов раком молочной железы с метастазами в кости скелета на фоне терапии бисфосфонатами.

Оценка динамики влияния боли на двигательную активность представлена в таблице 17 и на рисунке 3.

Таблица 17.

Динамика изменения двигательной активности пациентов раком молочной железы с метастазами в кости скелета на фоне терапии бисфосфонатами.

Группы	Динамика общей активности пациентов				
	Начало лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев	Через 12 месяцев
A	7,6±0,14	6,16±0,09*	5,0±0,13*	4,61±0,13	4,42±0,24
B	7,0±0,1	6,16±0,09*	5,0±0,11*	5,2±0,11	4,62±0,15
C	7,2±0,17	6,0±0,18*	5,0±0,19*	5,2±0,21	4,61±0,23

$p < 0,05$

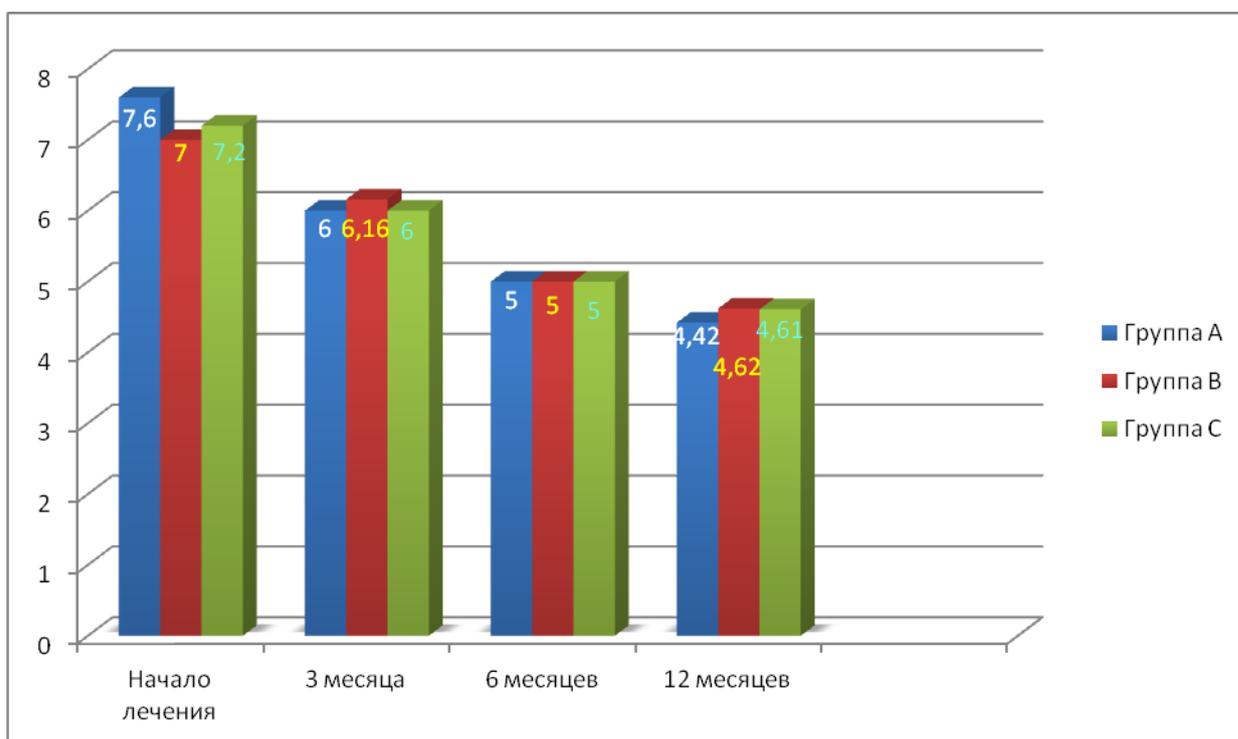


Рисунок 3. Динамика изменений двигательной активности пациентов раком молочной железы с метастазами в кости скелета на фоне терапии бисфосфонатами.

При оценке динамики влияния боли на общую и двигательную активность за весь период наблюдения отмечено уменьшение болевого синдрома через 3 и 6 месяцев лечения бисфосфонатами и, соответственно, увеличение общей и двигательной активности пациентов ($p < 0,05$). Через 9 и 12 месяцев лечения достоверных изменений данных показателей в группах

не выявлено, что расценено нами как стабилизация ($p>0,05$). При сравнении показателей между группами достоверных различий не получено во всех сроках наблюдения.

Оценка динамики показателей качества жизни по данным опросника представлена в таблице 18 и на рисунке 4.

Таблица 18.

Динамика изменений уровня качества жизни пациентов раком молочной железы с метастазами в кости скелета на фоне терапии бисфосфонатами.

Группы	Сводная оценка уровня качества жизни (0-100)				
	Начало лечения	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
A	52,01±1,73	70,00±1,15*	80,00±0,82*	72,00±3,16	70,01±3,53
B	58,00±1,63	76,00±1,41*	80,00±1,82*	68,00±2,51	72,50±2,71
C	58,00±2,13	71,00±1,01*	82,00±1,57*	69,00±3,97	77,78±4,39

$p<0,05$

Как видно из таблицы 18 и на рисунке 4 в группе А (лечение проводилось клодронатом в стандартном режиме в течение 5 дней), в группе В (лечение проводилось клодронатом в дозе 1500мг 1 раз в 28 дней) и в группе С (лечение проводилось золедроновой кислотой) отмечено достоверное улучшение среднего уровня качества жизни на фоне терапии бисфосфонатами через 3 месяца ($p<0,05$), через 6 месяцев ($p<0,05$) и через 9 месяцев ($p<0,05$) от начала лечения. При оценке среднего уровня качества жизни через 12 месяцев выявлено недостоверное его улучшение во всех трех группах ($p>0,05$). Статистически значимых различий между группами не получено.

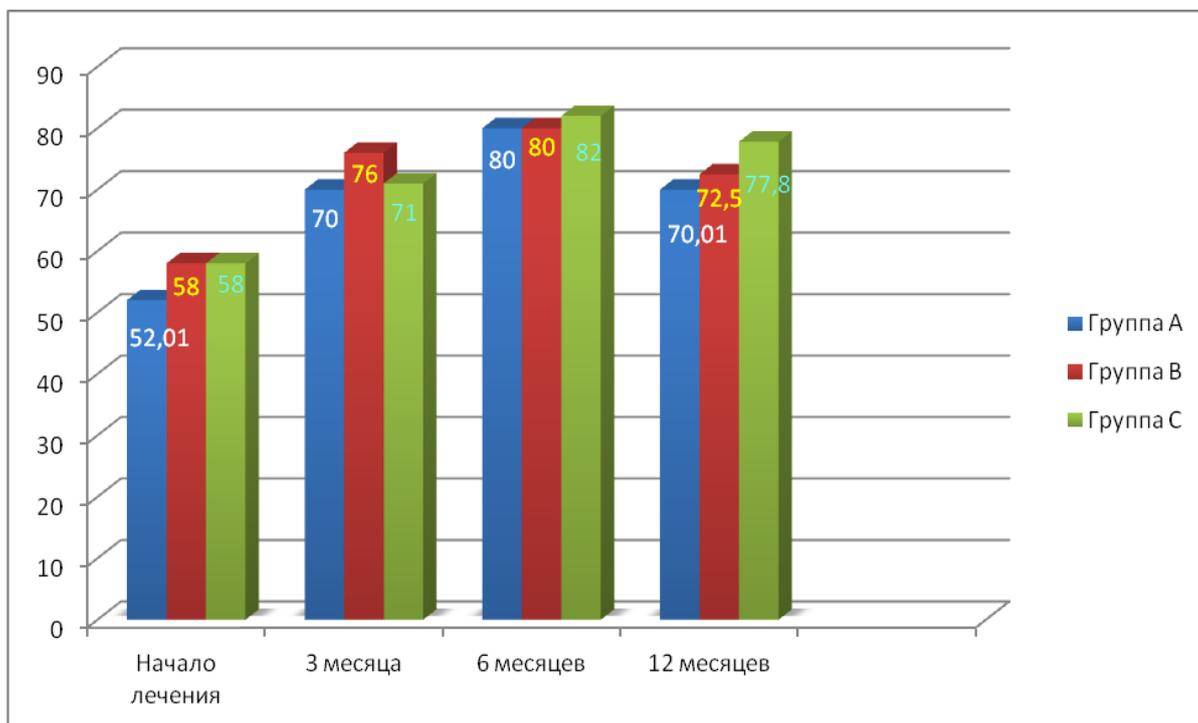


Рисунок 4. Динамика показателей качества жизни пациентов раком молочной железы с метастазами в кости скелета на фоне терапии бисфосфонатами.

Одним из критериев эффективности терапии бисфосфонатами являлось определение количества используемых анальгетиков, динамика изменений которых отображена на рисунке 5 (таблетированные формы) и на рисунке 6 (инъекционные формы).

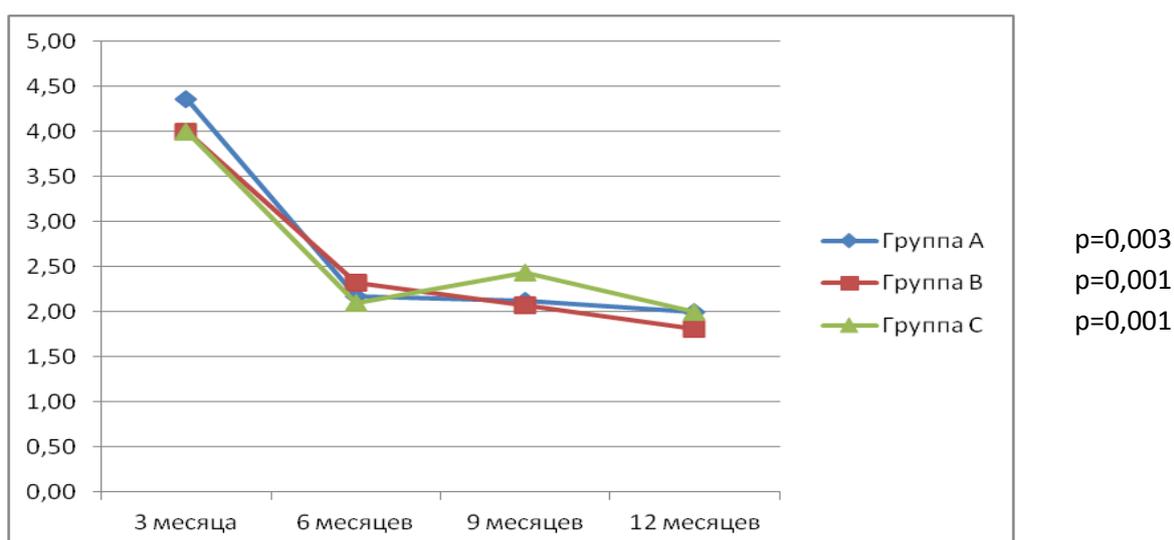


Рисунок 5. Динамика количества таблетированных форм анальгетиков за 12 месяцев терапии бисфосфонатами у больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета.

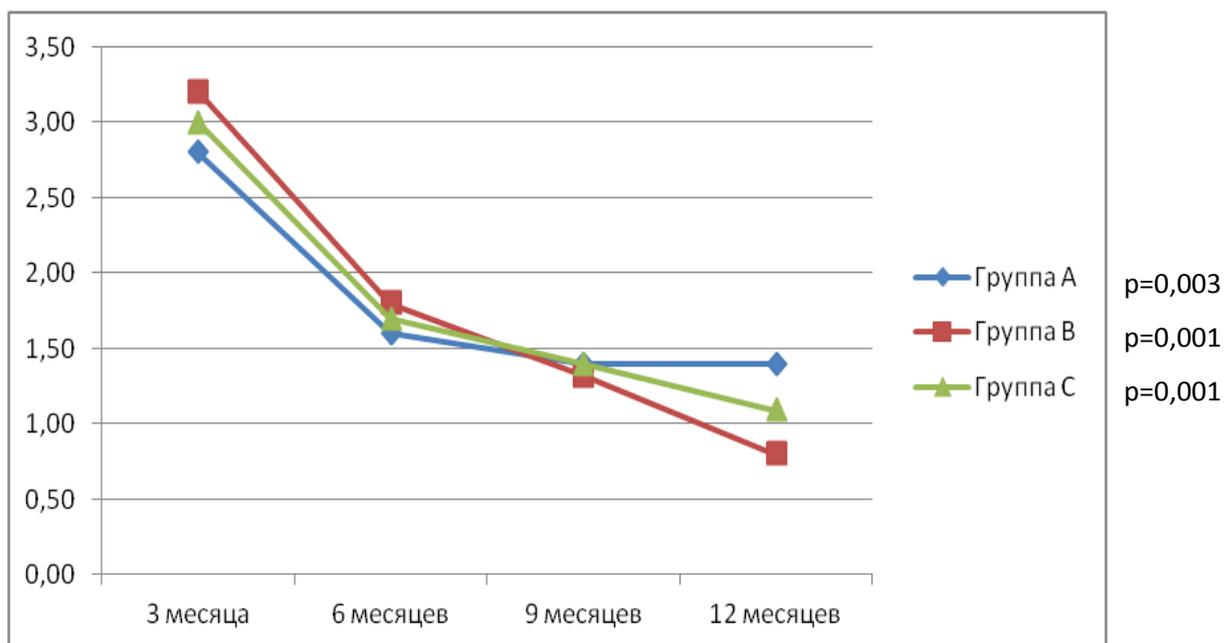


Рисунок 6. Динамика количества инъекционных форм анальгетиков за 12 месяцев терапии бисфосфонатами у больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета.

В ходе сбора анамнеза у пациентов выявлено уменьшение количества принимаемых анальгетиков. В 3-х случаях отмечен полный отказ от приема обезболивающих препаратов. При оценке динамики приема таблетированных и инъекционных анальгетиков можно отметить достоверное снижение количества их приема в сутки через 3 месяца терапии бисфосфонатами ($p < 0,05$). Через 6 месяцев лечения достоверные различия получены только в снижении количества инъекции в сутки во всех трех группах, что касается употребления таблетированных форм, то здесь выявлено недостоверное уменьшение количества таблеток в сутки ($p > 0,05$). Через 9 месяцев наблюдения некоторое усиление болевого синдрома средним по группам обусловило недостоверное увеличение употребления таблетированных и инъекционных форм ненаркотических анальгетиков в группах А и С ($p > 0,05$). Через 12 месяцев терапии бисфосфонатами достоверные различия получены только в группе А ($p < 0,05$) по уменьшению количества употребляемых таблетированных и инъекционных анальгетиков. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Нами была прослежена динамика рентгенологической эффективности лечения за весь период наблюдения (таблица 19, рисунок 7).

Таблица 19.

Динамика рентгенологической эффективности лечения у пациентов раком молочной железы с метастазами в кости на фоне терапии бисфосфонатами.

<i>Эффект</i>	<i>Группы</i>			<i>Длительность лечения</i>
	<i>А</i>	<i>В</i>	<i>С</i>	
<i>Общая эффективность</i>	17,2%	20%	18,5%	<i>3 месяца</i>
<i>Стабилизация</i>	82,8%	80%	81,5%	
<i>Общая эффективность</i>	25,7%	22,8%	21,1%	<i>6 месяцев</i>
<i>Стабилизация</i>	74,3%	77,1%	78,9%	
<i>Общая эффективность</i>	28,6%	25,7%	26,4%	<i>9 месяцев</i>
<i>Стабилизация</i>	68,6%	71,4%	68,4%	
<i>Общая эффективность</i>	29,4%	29,4%	27,8%	<i>12 месяцев</i>
<i>Стабилизация</i>	64,7%	67,6%	66,7%	

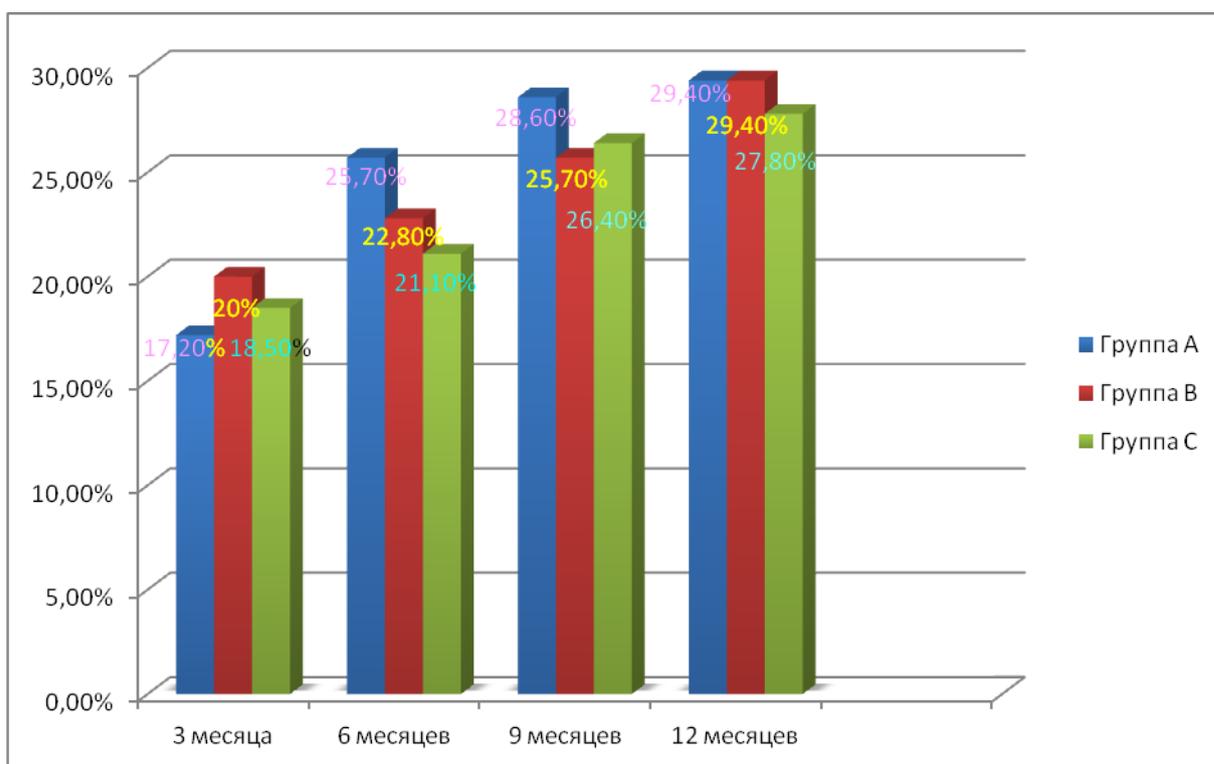


Рисунок 7. Динамика общей эффективности терапии бисфосфонатами у пациентов раком молочной железы с метастазами в кости скелета по данным рентгенологического исследования.

Через 3 месяца после проведения химиотерапии и терапии золедроновой кислотой, общая эффективность лечения (ПР + ЧР) по рентгенологическим данным составила от 17,2% до 20% ($p > 0,05$), различия недостоверные. Через 6 месяцев терапии бисфосфонатами показатели общей эффективности несколько увеличиваются и колеблются от 21,1% до 25,7%, между группами различия статистически незначимые. Через 9 месяцев лечения при анализе показателей полной и частичной регрессии отмечено также некоторое увеличение уровня этих показателей в группах, однако достоверных различий по уровню общей эффективности лечения между группами не получено ($p > 0,05$), она колеблется от 25,7% до 28,6%. При анализе данных рентгенологической эффективности через 12 месяцев лечения уровень общей эффективности составляет от 27,8% до 29,4%, различия между группами статистически незначимые ($p > 0,05$).

Таким образом, на основании анализа рассматриваемых показателей получена сравнимая эффективность проводимой терапии во всех трех группах в течение 1 года лечения и наблюдения, что позволяет обсуждать целесообразность проведения плановой замены препаратов золедроновой кислоты на клодронат. Также плановое переключение во 2-й линии терапии бисфосфонатами на клодронат, позволяет избежать, при длительном применении, побочных явлений, характерных для длительного применения препаратов золедроновой кислоты, например остеонекрозов челюсти. Случаев выраженной токсичности проводимой терапии, требующих медикаментозной коррекции, не отмечено ни в одной из групп.

Учитывая полученные данные, свидетельствующие о равноэффективности приведенных режимов применения бисфосфонатов, проведена фармакоэкономическая оценка затрат.

По данным сайта <http://www.medlux.ru> средняя цена упаковки препарата Бонефос 300 мг №5 для инъекций (21 предложение на дату 06.09.2012г.) составляла 3828 руб. при интервале стоимости от 1900 руб. до 4682 руб. Таким образом, при режиме введения препарата по 300 мг в/в капельно 5

дней подряд с интервалом 3 недели в течение 9 месяцев (срок наблюдения после проведения рандомизации), стоимость лечения, без учета не прямых затрат, составила 38.280 руб. Прямые затраты на лечение во группе В , с режимом введения 1500 мг в/в капельно однократно с интервалом 28 дней в течение периода наблюдений (9 месяцев), составили 34.452 руб.

С использованием в группе С препаратов золедроновой кислоты с режимом введения 4 мг в/в капельно с интервалом 28 дней в течение 9 месяцев прямые затраты составили 106.830 руб., при средней стоимости препарата Зомета 4 мг в аптеках Москвы (24 предложения на 06.09.2012г.) 11.870 руб. с интервалом цен от 8.329 руб. до 14.612 руб. Данные фармакоэкономического анализа представлены в таблице 20.

Таблица 20.

Результаты прямых затрат на терапию бисфосфонатами в течение 9 месяцев у больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета.

№	Препарат (производитель)	Форма выпуска	Режим введения	Средняя стоимость	Затраты в теч.9 мес.
1	Бонефос (Клодронат) Байер/Шеринг	Амп.300 мг№5	По 300 мг в/в капельно 5 дней, интервал 3 недели.	3828 руб	38.280руб.
2	Бонефос (Клодронат) Байер/Шеринг	Амп.300 мг №5	По 1500 мг в/в капельно, интервал 28 дней.	3828 руб.	34.452руб.
3	Зомета (Новартис Фарма)	Пор. для инъекций 4мг №1	По 4 мг в/в капельно, интервал 28 дней.	11.870руб.	106.830руб.

При сравнении затрат на проведение терапии бисфосфонатами в лечении пациентов с литическими метастазами рака молочной железы на протяжении

9 месяцев, можно констатировать экономию свыше 60% при замене золедроновой кислоты на клодронат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Рак молочной железы является одной из важнейших проблем современной онкологии. Наиболее частой мишенью при генерализации рака молочной железы является костная система. С появлением новых терапевтических подходов медиана выживаемости пациентов с костными метастазами увеличилась. В связи с этим отмечено большее количество осложнений, связанных с проявлениями костных метастазов, таких как хронический болевой синдром, патологические переломы, опухолевая гиперкальциемия, что ведет к ухудшению качества жизни.

Относительно продолжительная выживаемость больных РМЖ с метастатическим поражением костей делает высоко актуальным проведение эффективного паллиативного лечения для улучшения качества жизни путем купирования болевого синдрома и укрепления механической прочности костей, профилактики патологических переломов.

В последние годы в комплексном лечении костных метастазов важную роль играет применение препаратов, относящихся к группе бисфосфонатов. Опубликованы два больших плацебоконтролируемых исследования, в которых была изучена эффективность перорального клодроната в предотвращении костных осложнений [Lee-Barrett P et al, 2014]. В одной из первых работ 1993 г. О Rourke и соавт. было показано, что однократная инфузия препарата в дозе 1500 мг эквивалентна введению 300 мг ежедневно в течение 5 суток [Parkin D, 1999]. Данных об аналогичных исследованиях в дальнейшем в опубликованной литературе не найдено. Это и послужило поводом для выполнения данной работы.

В задачи данного исследования входило:

1. Оценка динамики хронического болевого синдрома с использованием визуально-аналоговой шкалы при применении двух режимов внутривенного введения клодроната во второй линии терапии бисфосфонатами рака молочной железы с метастазами в кости.

2. Оценка динамики качества жизни больных на фоне проведения терапии бисфосфонатами во второй линии с использованием данных анкет-опросников.

3. Оценка эффективности применения клодроната во второй линии терапии бисфосфонатами метастазов в кости рака молочной железы после предшествующего лечения препаратами золедроновой кислоты на основании данных клинико-инструментального контроля.

4. Сравнение результатов и токсических проявлений при применении различных режимов внутривенного введения клодроната во 2-й линии терапии рака молочной железы с метастазами в кости скелета.

5. Проведение фармакоэкономического анализа применения различных схем терапевтической коррекции хронического болевого синдрома во второй линии терапии бисфосфонатами (клодронат, препараты золедроновой кислоты).

В исследование включены 70 пациенток с диагнозом рак молочной железы и метастатическим поражением костей, получавших лечение на клинических базах кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и ГУЗ ОД №2 САО г. Москвы в период с 2009 по 2012гг.

Всем пациенткам на этапе диагностики метастатического поражения костей начато введение бисфосфонатов в виде золедроновой кислоты (зомета) в течение не менее 3-х месяцев. Далее больные были рандомизированы:

Группа А – 25 пациентов, у которых после введения золедроновой кислоты в течение 3-х месяцев начато введение клодроната 300мг внутривенно капельно в течение 30 минут с 1 по 5-й дни 1 раз в 28 дней.

Группа В – 25 пациентов, у которых после применения золедроновой кислоты на первом этапе на 2 этапе начато введение клодроната 1500мг внутривенно капельно в течение 2-3 часов 1 раз в 28 дней.

Группа С – 20 больных, которым на протяжении всего исследования вводилась золедроновая кислота 4 мг внутривенно капельно 1 раз в 28 дней.

Возраст больных, включенных в исследование, варьировал от 31 до 75 лет, большинство пациенток были старше 40 лет (77,1%). При сравнении групп по возрастному составу достоверных различий не выявлено.

Оценка распространенности заболевания осуществлялась по данным клинического обследования и специальных методов исследования. Уровень диагностических возможностей был приблизительно одинаков.

Всем пациенткам ранее было проведено радикальное лечение первичной опухоли. В комплексное лечение входило выполнение оперативного вмешательства, химиотерапии и лучевой терапии. Как правило, хирургическое вмешательство характеризовалось выполнением одного из видов радикальной мастэктомии.

Химиотерапия в неoadьювантном и/или адьювантном режиме была выполнена в 37 (52,9%) случаях, лучевая терапия – в 43 (61,4%) случаях. Группы были сравнимы по вариантам радикального лечения первичной опухоли.

Прогрессирование заболевания после радикального лечения было зарегистрировано в сроки от 3-х до 36 месяцев. Достоверных различий в сроках отдаленного метастазирования не получено. В исследование были включены пациентки только с костными метастазами. Преимущественно метастатические очаги локализовались в ребрах, грудине, грудном и поясничном отделах позвоночника, костях таза. Статистически значимых различий между группами по локализации костных метастазов не получено.

На момент включения в исследование у пациенток произведена оценка уровня болевого синдрома, его влияния на общую и двигательную активность, оценено качество жизни, уровень принимаемых ненаркотических анальгетиков.

При анализе уровня болевого синдрома средний его балл в группах составил 6,8; 7,0; 6,75 баллов соответственно, в группах А, В, С при

диапазоне значений от 4-х до 8-ми баллов, достоверных различий не выявлено. Уровень влияния боли на двигательную активность – 7,6; 7,0; 7,2 балла, соответственно, при диапазоне значений от 5-ти до 9-ти баллов, различия статистически недостоверные. Влияние боли на общую активность – 7,2; 7,0; 7,0 баллов, соответственно ($p>0,05$), при диапазоне значений 6-9 баллов. Уровень качества жизни, оцениваемый по 100-бальной шкале, составил 52,01; 58,0; 58,0, соответственно, при диапазоне значений 30-80 баллов ($p>0,05$). Таким образом, при анализе уровня болевого синдрома, его влияния на общую и двигательную активность, по уровню качества жизни достоверных различий между группами не получено.

Нами оценен уровень использования пациентами ненаркотических анальгетиков в каждой группе: среднее количество таблетированных анальгетиков в сутки в группах А, В, и С равно 4,36; 4,0; 4,0 таблеток, соответственно ($p>0,05$). Среднее количество инъекций ненаркотических анальгетиков в сутки составило – 2,8; 3,2; 3,0, соответственно ($p>0,05$). По уровню использования ненаркотических анальгетиков достоверных различий между группами также не получено.

Параллельно с введением бисфосфонатов пациенты получали первую линию химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов. Статистически значимых различий между группами не получено ни по применению комбинаций с антрациклинами, с таксанами, ни по назначению схемы таксаны + антрациклины.

Таким образом, группы не отличались по основным характеристикам: возрасту, методу лечения первичной опухоли, по времени прогрессирования после радикального лечения, по вариантам метастазирования, по характеру костных метастазов, по уровню болевого синдрома, его влияния на общую и двигательную активность, по качеству жизни пациентов и использованию ненаркотических анальгетиков, вариантам системного лечения.

Результаты лечения костных метастазов оценивались по клиническим данным (динамика болей, динамика общей и двигательной активности,

качества жизни, общего состояния, уровня приема анальгетиков), а также по рентгенологическим данным и данным остеосцинтиграфии. При анализе данных рентгенологического обследования эффект лечения оценивался по следующим критериям: улучшение, без динамики, прогрессирование. Под термином улучшение понималось уплотнение или уменьшение литического очага (то есть репарация) при литических и смешанных метастазах. Прогрессирование определялось как увеличение деформации кости, увеличение размеров литического очага, возникновение патологических переломов. Оценка произведена через 3, 6, 9 и 12 месяцев наблюдения и лечения.

Фармакоэкономический анализ в рамках данного исследования, то есть сравнение затрат на лечение с применением клодроната и препаратов золедроновой кислоты, проводился с применением метода «минимизации затрат». Обязательным условием, которое неукоснительно должно было при этом соблюдаться, – это одинаковая эффективность сравниваемых альтернатив. Критериями оценки эффективности использовались время до первого скелетного события, а также степень воздействия препарата на динамику болевого синдрома и уровень качества жизни пациента. Результаты выражены в денежном эквиваленте, рассчитанном на всех пациентов в каждой группе. Расчет проводился по формуле:

$$CMA = DC1 - DC2$$

где: CMA – разница затрат сравниваемых вмешательств;

DC1 – прямые затраты при применении препаратов золедроновой кислоты в течение 1 года;

DC2 – прямые затраты при применении препарата Бонефос в течение 1 года.

В качестве затрат при проведении клинико-экономического анализа учитывались только затраты на лекарственную терапию. Учесть иные затраты без проспективного исследования не представлялось возможным из-за дефицита информации необходимой для расчетов в опубликованных

исследованиях. Источником информации о ценах препаратов был сайт <http://www.medlux.ru> («Поиск лекарств в московских аптеках»), на котором были представлены розничные цены в аптеках Москвы. Учитывалась средняя цена упаковки из всех предложений, представленных на сайте.

При оценке динамики болевого синдрома было отмечено, что через 3 и 6 месяцев лечения бисфосфонатами выявлено достоверное снижение интенсивности болевого синдрома в группе А с $6,8 \pm 0,2$ до $5,2 \pm 0,15$ и $4,4 \pm 0,13$, в группе В с $7,0 \pm 0,18$ до $5,0 \pm 0,7$ и $4,0 \pm 0,11$, в группе С с $6,75 \pm 0,23$ до $4,9 \pm 0,19$ и $4,0 \pm 0,13$, соответственно. При анализе данных через 9 и 12 месяцев терапии уровень болевого синдрома значимо не меняется ($p > 0,05$). При сравнении показателей между группами достоверных различий не получено во всех сроках наблюдений.

Нами была оценена динамика влияния боли на общую и двигательную активность пациенток за весь период наблюдения. Выявлена обратная корреляционная зависимость влияния боли на показатели активности. Так, через 3 и 6 месяцев лечения бисфосфонатами зарегистрировано уменьшение болевого синдрома и, соответственно, увеличение общей и двигательной активности пациентов ($p < 0,05$). Через 9 и 12 месяцев лечения отмечена стабилизация болевого синдрома и, соответственно, отсутствие значимых изменений в показателях двигательной и общей активности. При сравнении показателей между группами достоверных различий не получено во всех сроках наблюдений.

При оценке динамики качества жизни установлено достоверное улучшение среднего его уровня в группах А, В и С на фоне терапии бисфосфонатами через 3 месяца ($p < 0,05$), через 6 месяцев ($p < 0,05$), через 9 месяцев ($p < 0,05$) от начала лечения. Через 12 месяцев лечения улучшение уровня качества жизни статистически незначимое во всех трех группах. Достоверных различий между группами во всех сроках наблюдений не получено ($p > 0,05$).

Одним из критериев эффективности бисфосфонатов является оценка динамики приема анальгетиков. Так, через 3 месяца терапии бисфосфонатами продемонстрировано достоверное снижение уровня приема анальгетиков, через 6 месяцев – достоверные различия заключались только в снижении количества инъекций в сутки во всех трех группах. Через 9 и 12 месяцев лечения достоверных различий в уровне употребления анальгетиков не отмечено. Статистически значимых различий между группами во все сроки наблюдения также не выявлено.

Положительная динамика рентгенологических показателей лечения указывает на увеличение общей терапевтической эффективности (ПР + ЧР) с 17,2% -20% через 3 месяца терапии до 27,8% - 29,4% через 12 месяцев лечения. Различия между группами за весь срок наблюдения статистически недостоверны.

В нашей работе были оценены токсические проявления, связанные с введением бисфосфонатов. Известно, что профиль переносимости бисфосфонатов довольно благоприятный. По литературным данным одним из осложнений является некроз нижней челюсти, в нашей работе ни одного случая некроза не зарегистрировано. На фоне введения препаратов этой группы возможно повышение уровня креатинина и развитие гипокальциемии. При анализе биохимических показателей в группах отмечено колебание уровня кальция крови в пределах референсных значений (2,22 – 2,65 мкмоль/л), ни одного случая гипо – или гиперкальциемии не зарегистрировано. При оценке уровня креатинина выявлено его повышение в 15,9% случаев у рассматриваемой популяции пациентов (n=70), при этом величина повышения составляла менее 10%. Клинических проявлений нефротоксичности не отмечалось. Полученные данные подтвердили, что введение бисфосфонатов хорошо переносится пациентами и не вызывает каких-либо значимых токсических проявлений.

Таким образом, на основании анализа рассматриваемых показателей получена сравнимая эффективность проводимой терапии и благоприятный

профиль токсичности во всех трех группах исследуемых больных в течение 1 года лечения и наблюдения, что позволило обсуждать как целесообразность проведения плановой замены препаратов золедроновой кислоты на клодронат, так и избежать, при длительном применении ингибиторов костной деструкции, побочных явлений, характерных для длительного применения препаратов золедроновой кислоты, например, остеонекрозов челюсти.

Изучение всех имеющихся альтернативных вариантов применения бисфосфонатов в лечении костных метастазов рака молочной железы необходимо для того, чтобы оптимизировать и индивидуализировать лечение данной категории пациентов. Наиболее принципиальным в этом случае является именно взаимосвязанная оценка, то есть речь необходимо вести не просто о сравнении затрат, а об оценке соотношения между затратами и полученными результатами.

При проведении фармакоэкономического анализа затрат на лечение пациентов раком молочной железы с метастазами в кости скелета, с учетом цен в 2012г., при проведении замены золедроновой кислоты на клодронат выявлено снижение материальных затрат более 60%, что является существенной экономией бюджетных расходов.

ВЫВОДЫ.

1. Уровень болевого синдрома у больных РМЖ с метастазами в кости достоверно снижается через 3 и 6 месяцев терапии бисфосфонатами в группе А (золедроновая кислота + клодронат в течение 5 дней) с $6,8 \pm 0,2$ до $4,4 \pm 0,13$; в группе В (золедроновая кислота + клодронат в режиме 1 раз в 28 дней) с $7,0 \pm 0,18$ до $4,0 \pm 0,11$, в группе С (золедроновая кислота) с $6,75 \pm 0,23$ до $4,0 \pm 0,13$ ($p < 0,05$). Через 9 и 12 месяцев терапии бисфосфонатами уровень болевого синдрома значимо не меняется ($p > 0,05$). Достоверных различий между группами также не получено ($p > 0,05$).
2. Уровень качества жизни достоверно улучшается в течение 9 месяцев наблюдения: в группе А с $52,01 \pm 1,73$ до $72,0 \pm 3,16$; в группе В - с $58,0 \pm 1,63$ до $68,0 \pm 2,51$; в группе С - с $58,0 \pm 2,13$ до $69,0 \pm 3,97$ ($p < 0,05$). Через 12 месяцев лечения улучшение уровня качества жизни статистически незначимое во всех трех группах. Достоверных различий между группами во всех сроках наблюдений не выявлено ($p > 0,05$).
3. Уровень полной и частичной репарации (по рентгенологическим данным) составил во всех 3-х группах 27,8% - 29,4%, статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). Изучение динамики болевого синдрома, уровня качества жизни, объема необходимой анальгезирующей терапии в группах применения клодроната в дробном 5-дневном и однодневном режимах продемонстрировало равную эффективность обоих вариантов без повышения уровня токсичности лечения. Отмечается достоверное уменьшение количества принимаемых инъекционных и таблетированных форм анальгетиков через 3 месяца терапии бисфосфонатами ($p < 0,05$), через 6 месяцев – достоверные различия проявились только в снижении количества

инъекций в сутки во всех трех группах ($p < 0,05$). Через 9 и 12 месяцев лечения достоверных различий в уровне употребления анальгетиков не отмечено ($p > 0,05$). Статистически значимых различий между группами во все сроки наблюдения также не выявлено.

4. Применение клодроната во 2-ой линии терапии бисфосфонатами костных метастазов РМЖ после предшествующего лечения препаратами золедроновой кислоты, с учетом общей эффективности и риска токсических реакций, экономически обосновано, так как позволяет уменьшить затраты на лечение более чем на 60% за 9 месяцев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью контроля над болевым синдромом и оптимизации лечения препарат клодронат рекомендуется для применения во 2-й линии терапии остеолитических метастазов рака молочной железы как вариант не только вынужденной, но и плановой замены препаратов золедроновой кислоты.
2. Отсутствие побочных эффектов клодроната в отличие от препаратов золедроновой кислоты позволяет рекомендовать его для длительного применения во 2-й линии терапии бисфосфонатами у больных раком молочной железы с метастазами в кости скелета.
3. Режим введения клодроната 1500 мг внутривенно капельно 1 раз в 28 дней, как и стандартный режим клодроната 5 введений по 300 мг внутривенно, могут быть рекомендованы для повседневной практики лечения бисфосфонатами.
4. Проведение динамического рентгенографического и радиоизотопного обследования костей скелета рекомендуются не только для осуществления контроля за метастатическими очагами, но и для оценки изменений на фоне терапии бисфосфонатами. Плановое рентгенографическое обследование костей скелета рекомендуется не реже 1 раза в 3 месяца, а также при обращении пациентов по поводу скелетных событий. Проведение планового радиоизотопного исследования костей скелета рекомендуется не реже 1 раза в 6 месяцев.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

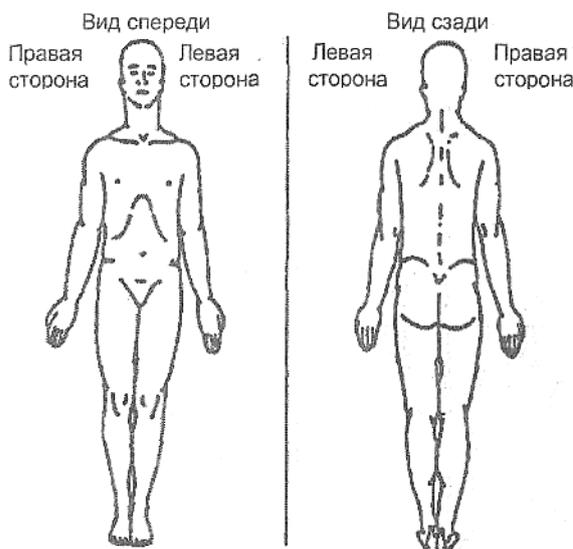
Рисунок 1.

1. В течение жизни большинство из нас время от времени испытывает болезненные ощущения (как, например, умеренные головные боли, боли при вывихах или растяжении связок, а также зубную боль). Испытывали ли Вы сегодня боль, отличную от вышеперечисленных обычных болезненных ощущений?

1 Да

0 Нет

2. Заштрихуйте на диаграмме места, в которых Вы ощущаете боль. Отметьте наиболее болезненное место крестиком «X».



3. Оцените силу своей боли, обведя кружком цифру, которая наиболее точно отражает **самую сильную** боль, которую Вы испытали в течение последней недели.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Боли нет

Самая сильная боль, которую можно себе представить

4. Оцените силу своей боли, обведя кружком цифру, которая наиболее точно отражает **самую незначительную** боль, которую Вы испытали в течение последней недели.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Боли нет

Самая сильная боль, которую можно себе представить

5. Оцените силу своей боли, обведя кружком цифру, которая наиболее точно отражает **средний уровень** боли.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Боли нет

Самая сильная боль, которую можно себе представить

6. Оцените силу своей боли, обведя кружком цифру, которая наиболее точно отражает боль, которую Вы испытываете **в данный момент**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Боли нет Самая сильная боль, которую можно себе представить

7. Насколько методы лечения или препараты облегчили Вашу боль в течение последней недели? Обведите кружком количество процентов, которое наиболее точно отражает степень облегчения Вашей боли.

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
Никакого облегчения Полное облегчение

8. Обведите кружком цифру, которая наиболее точно отражает, насколько за последнюю неделю боль нарушала:

8.1 Вашу деятельность в целом

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Совсем не нарушала Полностью нарушала

8.2 Ваше настроение

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Совсем не нарушала Полностью нарушала

8.3 Вашу способность ходить

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Совсем не нарушала Полностью нарушала

8.4 Обычную работу (включая домашние дела и работу вне дома)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Совсем не нарушала Полностью нарушала

8.5 Отношения с другими людьми

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Совсем не нарушала Полностью нарушала

8.6 Сон

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Совсем не нарушала Полностью нарушала

половой активности, пожалуйста, ответьте на следующий вопрос. Если Вы предпочитаете не отвечать на него, поставьте здесь крестик и пропустите следующий вопрос

	0	1	2	3	4
10.8 Я удовлетворен(-а) моей половой жизнью	0	1	2	3	4

Пожалуйста, укажите, насколько каждое утверждение отражает Вашу ситуацию за последние 7 дней.

11.	<u>ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ</u>	совсем нет	немного	уме- ренно	сильно	очень сильно
11.1	Я чувствую грусть	0	1	2	3	4
11.2	Я удовлетворен(-а) тем, как я справляюсь со своей болезнью	0	1	2	3	4
11.3	Я теряю надежду, что смогу преодолеть мою болезнь	0	1	2	3	4
11.4	Я нервничаю	0	1	2	3	4
11.5	Меня беспокоит мысль о смерти	0	1	2	3	4
11.6	Я беспокоюсь, что моё состояние может ухудшиться	0	1	2	3	4
12.	<u>БЛАГОПОЛУЧИЕ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНИ</u>	совсем нет	немного	уме- ренно	сильно	очень сильно
12.1	Я способен(-на) работать (включая работу дома)	0	1	2	3	4
12.2	Моя работа (включая работу дома) приносит мне удовлетворение	0	1	2	3	4
12.3	Я способен(-на) радоваться жизни	0	1	2	3	4
12.4	Я отношусь к моей болезни спокойно	0	1	2	3	4
12.5	Я хорошо сплю	0	1	2	3	4
12.6	Я получаю удовольствие от того, чем я занимаюсь в свободное время	0	1	2	3	4
12.7	Я удовлетворен(-а) качеством моей жизни в данный момент	0	1	2	3	4

Отметьте галочкой один квадратик в каждом из разделов, приведенных ниже.
Укажите такие ответы, которые наилучшим образом отражают состояние Вашего здоровья на сегодняшний день.

13. Подвижность

- Я не испытываю никаких трудностей при ходьбе
- Я испытываю некоторые трудности при ходьбе
- Я прикован (-а) к постели

14. Уход за собой

- Я не испытываю никаких трудностей при уходе за собой
- Я испытываю некоторые трудности с мытьем или одеванием
- Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться

15. Привычная повседневная деятельность (например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)

- Моя привычная повседневная деятельность дается мне без труда
- Моя привычная повседневная деятельность для меня несколько затруднительна
- Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью

16. Боль/Дискомфорт

- Я не испытываю боли или дискомфорта
- Я испытываю умеренную боль или дискомфорт
- Я испытываю сильную боль или дискомфорт

17. Тревога/Депрессия

- Я не испытываю тревоги или депрессии
- Я испытываю умеренную тревогу или депрессию
- Я испытываю сильную тревогу или депрессию

18. Для того, чтобы помочь опрашиваемым высказать свое мнение о том, насколько плохо или хорошо их состояние здоровья, мы изобразили шкалу, похожую на термометр, на которой наилучшее состояние здоровья, которое Вы можете себе представить, обозначено цифрой 100, а наихудшее состояние, которое Вы можете себе представить, обозначено цифрой 0.

Мы бы хотели, чтобы на этой шкале Вы указали, насколько хорошим или плохим по Вашему мнению является состояние Вашего здоровья на сегодняшний день. Для этого Вы должны провести линию от квадрата внизу до той точки на шкале, которая соответствует состоянию Вашего здоровья на сегодняшний день.

Наилучшее состояние здоровья, которое можно себе представить

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Наихудшее состояние здоровья, которое можно себе представить

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Фролов Е.Г., Косаговская И.И. Клинико-экономическое исследование препарата Бонефос (Клодронат) при раке молочной железы. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2008.-№1.– С.147-148.
2. Ахмедов Б.П. Метастатические опухоли. М., 1984.-С.97-98.
3. Бондарь Г.В., Седаков И.Е., Шлопов В.Г. Первично-неоперабельный рак молочной железы.-С-Петербург, 2006.Р.304.
4. Введенская Е.С., Паллиативная помощь: быть рядом с больным до конца... / НГМА, Н.Новгород, 2011.-С.355.
5. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.-2010.- Т.21, №2 (прил.1).
6. Горбунова В.А., Бредер В.В., Качество жизни онкологических больных // Материалы 4 Рос. Онк. Конф. –М., - 2001. – С.125 – 127.
7. Давыдов М.И., Е.М.Аксель. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 году/ Вестн. РОНЦ РАМН.- 2009.-С.3.
8. Кукушкин М.Л. Психогенные болевые синдромы. / Боль.-2004.-№1(2).- С.2-6.
9. Левшин В.Ф. Пихут П. Эпидемиология рака молочной железы. Тирасполь, 1998.-С.23-24.
10. Новиков Г.А., Осипова Н.А. Лечение хронической боли онкологического генеза./– Москва,-2005.- С.82.
11. Обезболивание при раке и паллиативное лечение. – Рекомендации ВОЗ, 1992.
12. Осипова Н.А. Системная фармакотерапия хронического болевого синдрома в онкологии // Актуальные вопросы онкологии. -2003. – Т.5, №2.- С.17-19.
13. Переводчикова Н.И. 2007. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний – М.: Практическая медицина.- 2007.- С.704.

14. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний- М.:Практическая медицина.- 2011.-С.512.
15. Семиглазов В.В., Топузов Э.Э. Рак молочной железы. М: МЕДпресс-информ, 2009.-С.21-23.
16. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы, СПб -2009.-.С.349.
17. Стенина М.Б. Зомета: взгляд в будущее//Медицинский вестник.-2008.- С.22-27.
18. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1998г.М. - 2000.-С.29-30
19. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Хронический болевой синдром в онкологии: клинические рекомендации//Онкология(2-е изд.) – ГЭОТАР-Медиа.- 2009.- С.20-52.
20. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования//Новая аптека. –2007(№9).-С.73-78.
21. Ягудина Р.И., Чибилев В.А. Фармакоэкономика №2.- 2010.Р.12-18. Report from the Surrogate to the final Outcome Working Group to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: a framework for evaluating proposed surrogate measures and their use to the submissions to PBAC, 24 Dec.2009.
22. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика в онкологии. – 2011. – С.36.
23. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R: Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study.// J Bone Miner Res 24.-2009.-С.1095-1102.
24. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, Gaion F, Bertoldo F, Bogani P, Ripamondi C. The Lancet Oncol 2013 June , vol 14, issue 7 : 663-670.

25. Banys M, Solomayer EF, Gebauer G. Influence of zoledronic acid on disseminated tumor cells in bone marrow and survival: results of a prospective clinical trial. *BMC cancer* 2013; 13:480
26. Barrett J, Worth E, Bauss F, Epstein S: Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. // *J Clin Pharmacol* 44.-2004.-C. 951-965.
27. Berenson J.R., Rajdev I., Broder M. Pathophysiology of bone metastases // *Cancer Biol. Ther.* – 2006.- Vol.5 , №9.-C.1078-1081.
28. Bickels J., Dadia S., Lidar Z. Surgical management of metastatic bone disease, / *National Unit of Orthopedic.*-2012.-C.672-676.
29. Bierman W.A., Cantor R.I., Fellin F.M., Jakobowski J., Hopkins L., Newbold R.C.: An evaluation of the potential cost reductions resulting from the use of clodronate in the treatment of metastatic carcinoma of the breast. // *Bone.*-1991.- №12.-C.37-42.
30. Biermann W.A. et al. // *J. Bone Joint Surg Am.*–2009, Jun.–V.91(6).P.1503-1516.
31. Blomqvist C.: Malignant hypercalcaemia – a hospital survey. / *Acta Med Scand.*-1986.(№ 220).-C.455-463.
32. Bonzaid I, Monkkonen H, Stresing V, Clezardin P. High phosphoantigen levels in bisphosphonate-treated human breast tumors promote Vgamma9Vdelta2 T-cell chemotaxis and cytotoxicity in vivo. *Cancer Res* 2011; 71:4562-4572.
33. Brown HK, Evans CE, Coleman RE, Holen I. A single administration of combination therapy inhibits breast tumour progression in bone and modifies both osteoblasts and osteoclasts. *J Bone Oncol* 2012; 1: 47-56.
34. Breivik H., Borchgrevink P.C., Allen S.M. Assessment of pain. // *British Journal of Anaesthesia.* – 2008. – V.101(1). -C.17-24.
35. Canadian Cancer Statistics.-1999.
36. Cancer Facts and Figures. American Cancer Society.-2008.
37. Cianfrocca M. and Gradishar W. New Molecular Classifications of Breast Cancer // *CA: A Cancer Journal for Clinicians.*-2009.-V.59.(5).-C.303.
38. Chigira M., Watanabi J. Pain and internal hypertension in bone lesions. / *Acta Orth Scand.*-1984.-V. 55.-C.375-377.

39. Chigira M. et al. A case of multiple simple bone cysts. With special reference to their etiology and treatment. // Arch Orthop Trauma Surg.-1987.-V.106(6).-C. 390-393.
40. Chlebowski RT, Chen Z, Cauley JA. Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. // J Clin Oncol.-2010.-V.28.-C.3582-3590.
41. Coleman R E, Cameron D, Dodwell D, Bell R, Wilson C, Keane M. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE open-label phase 3 trial. The Lancet Onc.- 2014 Aug.- V.15.-C.997-1006.
42. Coleman M. Esteve J., Damielky P. et al. Trends in cancer incidence and mortality. // IARS scientific publications. Lyon.-1993.-V.121.-C.37-41.
43. Coleman R.E, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol.-2014.-V.25(Suppl 3).-C.124-137.
44. Coleman R.E., Rathbone E, Brown JE. Management of cancer treatment-induced bone loss. Nat Rev Rheumatol.- 2013.-V.9.- C. 365-374.
45. Coleman R.E., Winter M.C., Cameron D. The effects of adding zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy on tumour response: exploratory evidence for direct anti-tumour activity in breast cancer. // Br J Cancer.-2010.-V.102.-C.1099-1105.
46. Collins J.A., Blake J.M., Crosignani P.G. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment // Hum Reprod Update.-2005(Sep 8).-[Epub ahead of print].
47. Dershow D.D., Eds DeVita et al. // Cancer Principle and Practice of Oncology.-2008.-C.677-681.
48. Diel IJ, Jaschke A, Solomayer EF. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up. // Ann Oncol.-2008.-V.19.-C.2007-2011.
49. Dworkin A.M., Huang T.N., Toland A.E. Epigenetic alterations in the breast: Implications for breast cancer detection, prognosis and treatment // Semin. Cancer Biol.-2009.-V.19(Nº3).-C.165-171.

50. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Bisphosphonate treatment in early breast cancer: metaanalyses of individual patient data from randomized trials. *Lancet*.- 2015.-V. 386.-C. 1353-1361.
51. Elomaa I., Blomqvist C. Clodronate and other bisphosphonates as supportive therapy in osteolysis due to malignancy. // *Acta Oncol.*-1995.-V.34.-C.629-636.
52. Elomaa I. // *Acta Oncol.*-2000.-V.17.-C.588-592.
53. Elte J.W., Bijvoet O.I., Cleton F.J., van Oosterom A.T., Sleebom H.P. Osteolytic bone metastases in breast carcinoma pathogenesis, morbidity and bisphosphonate treatment. // *Eur J Cancer Clin Oncol.*-1986.-V.22.-C.493-500.
54. Eriksen E.F., Kassem M. The cellular basis of bone remodeling. // *Triangle.*-1992.-V. 31.-C.45-57.
55. Eriksen E.F. Cellular mechanisms of bone remodeling. // *Rev. Endocr. Metab Disord.*-2010.-V.11(№4).-C.219-227.
56. Erkin E.F. et al. // *Cancer.*- 2005.-V.104.-C.1149.
57. Ernst D.S., McDonald R.N., Paterson A.H., Jensen J., Bruera E.A. Double-blind, cross-over trial of IV clodronate in metastatic bone pain. // *J Pain Symp Man.*-1992.-V.7.-C.4-11.
58. Ferris F.D. Ensuring competency in end-of-life care: controlling symptoms /F.D.Ferris, C.F., von Gunten, L.L. Emanuel // *BMC Palliative Care.*-2002.-V.1.-C.5.
59. Fidler M. Incidence of fracture through metastases in long bones. // *Acta Orthop Scand.*-1987.-V.52.-C.623-627.
60. Finley R.S. // *Semin Oncol.*-2002.-V.29(Suppl.4).-C.132-138.
61. Fleisch H. Bisphosphonates. Pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemia and metastatic bone disease. // *Drugs.*-1991.-V.42.-C. 919-944.
62. Fournier P.G., Stresing V., Ebetino F.H. How do bisphosphonates inhibit bone metastasis in vivo? // *Neoplasia.*-2010.-V.12.-C.571-578.
63. Frost H.M. Bone remodeling and its relationship to metabolic disease, Springfield, /Thomas.-1973.-C.27-32.

64. Galasko C.S.B. The significance of occult skeletal metastases, detected by skeletal scintigraphy, in patients with otherwise apparently “early” mammary carcinoma. // J. British Journal of Surgery. -1974. -C.694–696.
65. Gregory WMH, Coleman RE. ZOL in postmenopausal women with breast cancer and those rendered postmenopausal. J Clin Oncol. -2012. -V.30. -C.513.
66. Garland F., Garland C., Gorham E. et al. Geographical variation in breast cancer mortality in the US: a hypothesis involving exposure to solar radiation // Prev. Med. -1990. -V.19. -C.614-622.
67. Garrett R.I. Bone destruction in cancer. // Sem Oncol. -1993. -V.2(suppl 2). -C.4-9.
68. Gaudet M.M., Milne R.I., Cox A., Camp N.J. et al. Five polymorphisms and breast cancer risk: results from the Breast Cancer Association Consortium // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. -2009. -V.18. -C.1610-1616.
69. Gazelle G.S. et al. Tumor ablation with radiofrequency energy. // J. Radiology. -2000. -V.217. -C.633-646.
70. Gilbert F.J. Should we use MRI to screen women at high-risk of breast cancer? // Cancer Imaging. -2005. -V.5, №1. -C.32-38.
71. Gnant M., Milneritsch B., Schippinger W. Expression and clinical significance of breast cancer in the androgen receptor. // N Engl J Med. -2009. -V.360. -C.679-691.
72. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC. Adjuvant denosumab in breast cancer. Lancet 2015;386:433-443.
73. Grant M., Milneritsch B., Schippinger W. et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. // N Engl J Med. -2009. -V.360. -C. 679-691.
74. Grosso A, Douglas I, Hingorani A. Oral Bisphosphonates and Risk of Atrial Fibrillation and Flutter in Women: A Self-Controlled Case-Series Safety Analysis. // PLoS One. -2009. -V.4. -C.4720.
75. Hadji P, Claus V, Ziller V. GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. Osteoporos Int 2012;23:223-231.

76. Haider MT, Holen I, Dear TN, Brown HK. Modifying the osteoblastic niche with zoledronic acid in vivo-potential implications for breast cancer bone metastasis. *Bone* 2014; 66:240-250.
77. Jacofsky D.J., Papagelopoulos p.J., Sim F.H. Advances and challenges in the surgical treatment of metastatic bone disease. /*Clin Orthop Related Res.* -2003.- C.124-130.
78. Jemal A.M., Eds DeVita et al./*Cancer Principle and Practice of Oncology.*-2008.-C.254-275.
79. Jones D.H., Nakashima T., Sanchez O.H. et al. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKI.//*Nature.*-2006.-V.440, №7084.- C.692-696.
80. Kanis J.A, Oden A, Johnell O. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos int.*-2007.- V.18.-C.1033-1046.
81. Kim JE, Ahn JH, Jung KH. Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women with early breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a phase III trial of the Korean Cancer Study Group(KCSG-BROG-01). *Breast Cancer Res Treat.*-2011.-V.125.-C.99-106.
82. Kaye J.A., Jick H. Antibiotics and the risk of breast cancer.// *Epidemiology.*-2005.-V.16, №5.-C.688-690.
83. Kbosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system.//*Endocrinology.*-2001.-V.142, №12.-C.5050-5055.
84. Krempien R, Niethammer A, Harms W, Debus J. *Expert Rev Anticancer Ther.*-2005.-V. 5.-C.295-305.
85. Kremer R, Gagnon B, Meguerditchian AN, Nadeau L, Effect of oral bisphosphonates for osteoporosis on development of skeletal metastases in women with breast cancer: results from a pharmo-epidemiological study. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 : pii: dju264.doi:10.1093
86. Lee-Barrett P, Casbard A, Abraham J, Hood K, Coleman R, Simmonds P, Timmins H, Grieve R, Griffiths G, Murray N. Oral ibandronic acid versus

- intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomized open-label, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncol* 2014 Jan, vol 15, issue 1: 114-122.
87. Lis Costa. Which bisphosphonate to treat bone metastases? *The Lancet Oncology* 2014 Jan, vol 15, iss 1, c 15-18.
 88. Li C.I., Malone K.E., Daling J.R. The Relationship Between Various Measures of Cigarette Smoking and Risk of Breast Cancer Among Older Women 65-79 years Age (United States). // *Cancer Causes Control*.-2005.-V.16, №8.-C.975-985.
 89. Llombart A, Frassoldati A, Pajja O. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer* 2012; 12: 40-48.
 90. Lipton A. Emerging role of bisphosphonates in the clinic: Antitumor activity and prevention of metastasis to bone. // *Cancer Treat Rev*.-2008.-V.34, №1.-C.25-30.
 91. Loke Y.K., Jeevanantham V., Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. // *Drug Saf*.-2009.-V.32.-C. 219-228.
 92. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis // *Endocr.Rev*.-2000.- V.21, №2.- C.115-137.
 93. Migliorati CA, Epstein JB, Abt E, Berenson JR. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review. *Nat Rev Endocrinol*.-2011.-V.7.-C.34-42.
 94. McCloskey et al. The clinical and cost considerations of bisphosphonates in preventing bone complications in patients with metastatic breast cancer or multiple myeloma. // *J. Drugs*.-2001.-V. 61, №9.- C. 1253-1274.
 95. Migliorati C.A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis, // *J Clin Oncol*.-2003.-V. 21.-C. 4253-4254.

96. Minckwitz von G, Mobus V, Schneeweiss A.F .A phase III trial to compare oral ibandronate versus observation in patients with high-risk early breast cancer.J Clin Oncol 2013;31: 3531-3539.
97. Munaft R., Naughton M,Trinkaus K. Effect of zoledronic acid on disseminated tumour cells in women with locally advanced breast cancer,Lancet Oncol 2010;11:421-428.
98. Mundy G.R. Pathophysiology of cancer-associated hypercalcaemia.// Sem Oncol.-1990.-V.17,№5.-C.10-15.
99. Murshed M., Harmey D., Millan J.I. et al. Unique coexpression in osteoblasts of broadly expressed genes accounts for the spatial restriction of ECM mineralization to bone // Genes Dev. –2005.–V.19,№9.-C.1093-1104.
100. Murtby R.K., Morrow P.K., Theriault R.J. Bone biology and the role of the RANK ligand pathway.//Oncology (Williston.Park).–2009.–V.23,№14.-C.9-15.
101. Newcomb PA, Trentham-Dietz A., Hampton J.M. Bisphosphonates for osteoporosis treatment are associated with reduced breast cancer risk.// Br J cancer.-2010.-V.102.-C.799-802.
102. Ottewell PD,Wang N,Meek J. Zoledronic acid has differential antitumor activity in pre- and postmenopausal bone microenvironment in vivo.Clin Cancer Res 2014;20:2922-2932.
103. Parkin D.,Pisani P., Ferley J. et al.Global cancer statistics.//CA Cancer J.Clin.-1999.-V.49.-C.33-64.
104. Patel S.,Lyons A.R., Hosking D.J. Drugs used in the treatment of metabolic bone disease. Clinical pharmacology ane therapeutic use.//Drugs.-1993.-V.46.-C. 594-617.
105. Paterson A.H.,Anderson S, Lembersky B, Fehrenbacher L, Falson C, King K, Brufsky A, Dakhil Sh, Lad T, Baez-Diaz L, Gralow J, Robidoux A, Perez E, Zheng P ,Geyer Jr, Swain S, Costantino J, Mamounas E, Wolmark N. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer(protocol B-34): a multicenter, placebo-controlled, randomized trial. The Lancet Oncol , 2012 July, vol 13, issue 7: 734-742.

106. Pentikainen P.J., Elomaa I., Nurmi A.-K., Karkkainen S. Pharmacokinetics of clodronate in patients with metastatic breast cancer.// *Int J Clin Pharm Ther Toxicol.*-1989.-V. 27.-C. 222-228.
107. Peters C.M., Ghilardi J.R., Keyser C.P. et al. Tumor-induced injury of primary afferent sensory nerve fibers in bone cancer pain.//*Exp. Neurol.*-2005.-V. 193.-C.85-100.
108. Peppone LJ, Mustian KM, Janelins MC. Effects of a structured weightbearing exercise program on bone metabolism among breast cancer survivors: a feasibility trial. *Clin Breast Cancer.* -2010.-V.10.-C.224-229.
109. Powell G.J., Southby J., Danks J.A., Stillwell R.G., Hayman J.A., Henderson M.A. et al. Localisation of parathyroid hormone-related protein in breast cancer metastases: increased incidence in bone compared with other sites.// *Cancer Res.*-1991.-V.51.-C.3059-3061.
110. Powles T., Paterson A., McCloskey E. et al. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (ISRCTN83688026)./ *Breast Cancer Res* 8.-2006.-C.13.
111. Rack B, Juckstock J, Genss EM. Effect of zoledronate on persisting isolated tumour cells in patients with early breast cancer. *Anticancer Res.*-2010.-V.30.-C.1807-1813.
112. Rennert G., Pinchev M., Rennert H.S. Use of bisphosphonates and risk of postmenopausal breast cancer.// *J Clin Oncol.*-2010.-V. 28.-C.3577-3581.
113. Riggs B.I. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption // *J. Clin. Invest.*- 2000.- V.106, №10.-C.1203-1204.
114. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res.*-2006.-V. 12.-C.6222-6230.
115. Roodman G.D. Mechanisms of Disease: Mechanisms of Bone Metastasis.// *N Engl J Med.*-2004.-V.350.-C.1655-1664.

116. Ruggiero S.L., Mehrotra B, Rosenberg T.J. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases.// J Oral Maxillofac Surg.-2003.-V.62.-C.527-534.
117. Sharoah P.D.,Antoniou A.C.,Easton D.F.,Ponder B.A. Polygenes,risk prediction and targeted prevention of breast cancer//N.Engl.J.Med.-2008.-V.358.-C.2796-2803.
118. Skorzynska H., Rudnicka-Drozak E., Zych B. Prophylaxis of breast cancer among women over 35.//Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med].-2004.-V.59,№1.-C.474-480.
119. Shapiro CL.,Halabi S, Hars V. Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy final results CALGB trial 79809. Eur J Cancer.- 2011.-V.47.-C.683-689.
120. Sverrisdottir AFT, Jacobsson H. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. J Clin Oncol.- 2004.-V. 22.-C. 3694-3699.
121. Tubiana-Hulin M.,Beuzeboc P.,Mauriac L.,Barbet N.,Frenay M.,Monnier A.,Pion JM,Switsers O.,Misset JL,Assadourian S.,Bessa E. Double blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases.// Bull Cancer.- 2001.-V.88.-C.701-707.
122. Valachis A, Polyzos NP,Coleman RE. Therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer : a systematic review and meta-analysis . Oncologist 2013; 18:353-361.
123. Wang M.,Fang Z.Y. Clinical characteristics of bilateral primary breast cancer: a report of 100 cases.// Ai Zheng.-2005.-V.24,№9.-C.1115-1117.
124. Wilkinson GS, Baillargeon J, Kuo Y.F. Atrial fibrillation and stroke associated with intravenous bisphosphonate therapy in older patients with cancer.// J Clin Oncol.-2010.-V.23.-C.3314-3321.

125. Wilkinson .S.,Baillargeon J.,Kuo Y-F. et.al. Atrial fibrillation and stroke associated with intravenous bisphosphonate therapy in older patients with cancer.// J Clin Oncol.-2010.-V.28.-C.4898-4905.
126. Wilson C, Holen I, Coleman RE. Seed ,soil and secreted hormones : potential interaction of breast cancer cells with their endocrine/paracrine microenvironment and implications for treatment with bisphosphonates.Cancer Treat Rev.- 2012.-V.38.-C. 877-889.

