

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-28-32

Оценка влияния двух режимов внутривенного введения клодроната на динамику болевого синдрома и качество жизни пациентов с метастазами в кости скелета рака молочной железы

В. Г. Моськин, Л. М. КогонияФУВ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия
Для корреспонденции: makmos97@yahoo.com

Резюме: Оценка влияния терапии клодронатом на динамику хронического болевого синдрома и уровня качества жизни у больных раком молочной железы с метастатическим поражением костей скелета после предшествующего лечения препаратами золедроновой кислоты.

Актуальность: 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 [1, 2, 3, 4]. На ранних стадиях метастатическое поражение костей бывает бессимптомным [5, 6].

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в кости, бисфосфонаты

Боль является одним из наиболее значимых признаков метастатического поражения костей. Со временем зона болевой чувствительности может расширяться и выходить за пределы поврежденных тканей. 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). ХБС значительно снижает качество жизни пациентов и является важным клиническим признаком прогрессирования болезни. Несомненные перспективы в паллиативном лечении и улучшении качества жизни больных с метастазами в кости открывает использование бисфосфонатов. Однако оптимальное время начала и продолжительности терапии бисфосфонатами, а также последовательность их применения до настоящего времени четко не определены. При метастатическом поражении костей рекомендуется продолжать лечение бисфосфонатами длительно (не менее 2 лет), при этом прогрессирование болезни за счет костных метастазов не является показанием для их отмены.

Как и другие бисфосфонаты, клодроновая кислота является аналогом естественного пирофосфата, обладающего 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. 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 [7]. 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. Поэтому нами была проведена работа по оценке эффективности и токсичности 2-х режимов введения клодроната, а также оценка последовательности применения бисфосфонатов, которые до настоящего времени четко не определены.

В исследование было включено 50 пациенток в возрасте от 18 до 77 лет с морфологически верифицированным раком молочной железы, как минимум с одним рентгенографически подтвержденным очагом поражения костной ткани литического характера и прогнозируемой продолжительностью жизни более 6 месяцев, получавших лечение на клинических базах кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНКИ им. М. Ф. Владимирского и ГУЗ ОД № 2 САО г. Москвы в период с 2009 по 2012 год.

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 на 2 группы. Группа А – 25 пациентов, у которых после введения золедроновой кислоты в течение 3-х месяцев начато введение клодроната в дозе 300 мг внутривенно капельно в течение

Таблица 1. Распределение больных РМЖ с метастазами в кости по характеристике болевого синдрома и уровню принимаемых анальгетиков до начала лечения

Показатели	Группы	
	А	В
Среднее значение болевого синдрома (0–10 баллов)	6,8±0,2	7,0±0,18
Влияние боли на общую активность (0–10 баллов)	7,2±0,22	7,0±0,10
Влияние боли на двигательную активность (0–10 баллов)	7,6±0,14	7,0±0,10
Качество жизни (0–100 баллов)	52,01±1,73	58,0±1,63
Таблетированные формы ненаркотических анальгетиков табл./сут.	4,36±0,17	4,0±0,15
Инъекционные формы ненаркотических анальгетиков ин./сут.	2,8±0,11	3,21±0,08

Таблица 2. Распределение больных РМЖ и с метастазами в кости по характеристике болевого синдрома и уровню принимаемых анальгетиков через 6 месяцев лечения

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

30 минут с 1-й по 5-й день × 1 раз в 28 дней. Группа В – 25 пациентов, у которых после применения золедроновой кислоты на первом этапе, во 2-й линии было начато введение клодроната 1500 мг внутривенно капельно в течение 2–3 часов × 1 раз в 28 дней.

На момент включения в исследование у пациенток была произведена оценка уровня болевого синдрома, его влияние на общую и двигательную активность, оценено качество жизни, уровень принимаемых ненаркотических анальгетиков. Эти данные представлены в табл. 1.

Данные, представленные в табл. 1, получены при помощи опросников качества жизни, заполненных пациентами.

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

Следующая оценка эффективности лечения производилась через 6 месяцев от начала терапии. Эти данные представлены в табл. 2.

При сравнении полученных результатов через 6 месяцев лечения отмечено, что на фоне назначения клодроната в разных режимах в группах А и В между группами достоверных различий не выявлено ($p < 0,05$).

Данные очередного контрольного обследования пациентов, проведенного через 9 месяцев от начала терапии бисфосфонатами, представлены в табл. 3.

При анализе полученных данных за период с 6-го по 9-й 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. Время появления первого скелетного осложнения в группе А составило 7,3 месяца, в группе В – 8,4 месяца. В дальнейшем эти пациенты подверглись хирургическому вмешательству и/или лучевой терапии. Пациенты были выведены из исследования.

Очередное обследование пациентов проведено через 12 месяцев от начала терапии бисфосфонатами: выполнена оценка клинической и рентгенологической

Таблица 3. Распределение больных РМЖ с метастазами в кости по характеристике болевого синдрома и уровню принимаемых анальгетиков через 9 месяцев лечения

Показатели через 6 месяцев от начала лечения / через 9 месяцев от начала лечения	Группа А n=25	Группа В n=25
Средняя оценка болевого синдрома (0–10 баллов)	4,40±0,13/ 4,81±0,18 p=0,08	4,00±0,11/4,28±0,12 p=0,09
Влияние боли на общую активность (0–10 баллов)	4,80±0,08/4,68±0,23 p=0,08	5,04±0,09/5,25±0,18 p=0,08
Влияние боли на двигательную активность (0–10 баллов)	5,00±0,13/4,61±0,13 p=0,08	5,00±0,11/5,20±0,11 p=0,1
Средние показатели качества жизни (0–100 баллов)	80,00±0,82/72,00±3,16 p=0,05	80,00±1,82/68,00±2,51 p=0,04
Таблетированные формы ненаркотических анальгетиков, средняя кратность за сутки	1,87±0,07/2,12±0,07 p=0,05	2,08±0,08/2,07±0,08 p=0,1
Инъекционные формы ненаркотических анальгетиков, средняя кратность за сутки	1,20±0,13/1,4±0,14 p=0,05	1,32±0,11/1,32±0,11 p=0,1

Таблица 4. Распределение больных РМЖ с метастазами в кости по характеристике болевого синдрома и уровню принимаемых анальгетиков через 12 месяцев лечения

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

Таблица 5. Динамика изменений болевого синдрома у пациентов РМЖ с метастазами в кости скелета на фоне терапии бисфосфонатами

Группы	Средняя оценка болевого синдрома (0–10)				
	Начало лечения	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Группа А	6,80±0,20	5,20±0,15	4,40±0,13	4,81±0,18	4,63±0,18
Группа В	7,00±0,18	5,00±0,17	4,00±0,11	4,28±0,12	4,29±0,16

эффективности лечения. Сравнение проводилось с результатами 9-месячной терапии. Эти данные представлены в табл. 4.

Из табл. 4 следует, что достоверных изменений показателей болевого синдрома, влияния боли на общую и двигательную активность, качество жизни, потребность в таблетированных и инъекционных формах ненаркотических анальгетиков среди групп не выявлено ($p>0,05$).

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.

Нами также была прослежена динамика изменения интенсивности хронического болевого синдрома в течение 12 месяцев применения клодроната во 2-й линии терапии метастазов в кости рака молочной железы. Эти данные представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, через 3 и 6 месяцев лечения бисфосфонатами отмечено снижение интенсивности болевого синдрома в группах ($p<0,05$); через 9 и 12 месяцев терапии уровень болевого синдрома значимо не изменился.

Таблица 6. Динамика изменения общей активности пациентов РМЖ на фоне терапии бисфосфонатами

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

* $p < 0,05$ **Таблица 7.** Динамика изменений уровня качества жизни пациентов РМЖ 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
А	52,01±1,73	70,00±1,15*	80,00±0,82*	72,00±3,16	70,01±3,53
В	58,00±1,63	76,00±1,41*	80,00±1,82*	68,00±2,51	72,50±2,71

* $p < 0,05$

ся ($p > 0,05$). 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 табл. 6.

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 табл. 7.

Как видно из табл. 7, в группе А (лечение проводилось клодронатом в стандартном режиме в течение 5 дней), в группе В (лечение проводилось клодронатом в дозе 1500 мг 1 раз в 28 дней) 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.

Выводы

Режим введения клодроната 1500 мг внутривенно капельно 1 раз в 28 дней, как и стандартный режим использования клодроната – 5 введений по 300 мг внутривенно ежедневно, может быть рекомендован для повседневной практики лечения метастазов в кости рака молочной железы. Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о равной эффективности этих двух приведенных режимов применения клодроната. Также была показана возможность контролировать интенсивность уровня болевого синдрома, его влияние на общую и двигательную активность больных с метастазами в кости рака молочной железы при использовании клодроната во 2-й линии терапии.

Информация об авторах

Валерий Г. Моськин, ассистент кафедры онкологии и торакальной хирургии, e-mail: makmos97@yahoo.com

Лали М. Когония, д.м.н., профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии, e-mail: lali51@yandex.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-28-32

For citation: Moskin V.G., Kogoniya L.M. Assessment of influence of two regimens of intravenous administration of a klodronat on dynamics of a pain syndrome and quality of life of patients with bone metastases of breast cancer. *Malignant Tumours* 2017; 2: 28–32. (In Russ.)

Assessment of influence of two regimens of intravenous administration of a klodronat on dynamics of a pain syndrome and quality of life of patients with bone metastases of breast cancer

V. G. Moskin, L. M. Kogoniya

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
For correspondence: makmos97@yahoo.com

Abstract: Breast cancer is characterized by tendency to early metastasizing: about 6 % of patients already have metastatic form of the disease at the time of diagnosis. The most frequent target are bones: for the frequency of bone metastasis, breast cancer is on the second place among malignant tumors and on the first place in absolute incidence [1, 2, 3, 4]. On the early stages, metastatic bone lesions can be asymptomatic. The aim of this study was to evaluate of the effect of the clodronate therapy on the dynamics of chronic pain syndrome and the quality of life in patients with bone metastases of breast cancer after previous treatment with zoledronic acid.

Keywords: breast cancer, bone metastasizes, bisphosphonates

Information about the authors

Valerii G. Moskin, Assistant the Department of Oncology and Thoracic Surgery, e-mail: makmos97@yahoo.com

Lali M. Kogoniya, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, e-mail: lali51@yandex.ru

Литература • References

1. Ахмедов Б.П. Метастатические опухоли. М., 1984. С. 97–98. [Akhmedov B. P. Metastatic tumors. Moscow, 1984, pp. 97–98. (In Russ.)].
2. Семиглазов В.В., Топузов Э.Э. Рак молочной железы. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 21–23. [Semiglazov V.V., Topuzov E.E. Breast cancer, Moscow: MEDpress-inform, 2009, pp. 21–23. (In Russ.)].
3. Elomaa I. *Acta Oncol.*, 2000, Vol. 17, pp. 588–592.
4. Von Minckwitz G., Möbus V., Schneeweiss A. F. German adjuvant intergroup node-positive study: a phase III trial to compare oral ibandronate versus observation in patients with high-risk early breast cancer *J. Clin. Oncol.*, 2013, Vol. 31, No. 28, pp. 3531–3539.
5. Kaye J. A., Jick H. Antibiotics and the risk of breast cancer, *Epidemiology*, 2005, Vol. 16, No. 5, pp. 688–690.
6. Costa L. Which bisphosphonate to treat bone metastases? *The Lancet Oncology*, 2014, Vol. 15, Issue 1, pp. 15–18.
7. O'Rourke N. P., McCloskey E. V., Kanis J. A. Single intravenous infusion of clodronate in control of metastatic bone pain – A double blind trial, 1993, Vol. 29, Suppl. 6, p. S202.