

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)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2016

Работа выполнена в ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области (директор – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор Палеев Филипп Николаевич)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Когония Лали Михайловна**

Официальные оппоненты:

-доктор медицинских наук **Стенина Марина Борисовна**, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, отделение клинической фармакологии, ведущий научный сотрудник,

доктор медицинских наук, профессор **Бяхов Михаил Юрьевич**, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы», заместитель директора по онкологии,

Ведущее учреждение: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «24» апреля 2017 г. в 14 час. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

Автореферат разослан « » марта 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
д.м.н., профессор

З.С.Цаллагова

Общая характеристика работы.

Актуальность темы.

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 [Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2009].

Кости являются наиболее частой локализацией метастазов при РМЖ. 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 [Coleman R.E., 1997, Kakonen SM, 2003, Roudier MP, 2003, Yoneda T, 2003].

С появлением новых терапевтических подходов медиана выживаемости пациентов с костными метастазами увеличилась за счет эффективного паллиативного лечения, обеспечивающего улучшение 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 применения 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 клодронат в дозе 1500 мг эквивалентна ежедневному введению 300 мг в течение 5 суток [Parkin D, 1999]. В дальнейшем данные об аналогичных исследованиях в опубликованной литературе отсутствуют. Это и послужило поводом для выполнения данной работы.

Цель исследования:

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. Провести фармако-экономический анализ данного варианта лечения.

Задачи исследования:

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 работы:

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.

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.

Основные 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.

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.

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 зарубежных публикаций.

Содержание работы

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 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 3-х месяцев. Далее больные были разделены на группы:

Группа А – 25 пациентов, у которых после введения золедроновой кислоты на первом этапе на 2 этапе 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

достоверных возрастных различий не выявлено ($p>0,05$). Характеристика первичного лечения пациенток представлена в таблице 1.

Таблица 1.

**Распределение пациенток 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 15 (60%) больным, в группе В – 12 (48%), в группе С – у 10 человек (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 в различных группах представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Распределение пациентов 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. Данные получены при помощи опросников качества жизни, заполняемых пациентами.

При анализе уровня болевого синдрома средний его балл в группах составил $6,8 \pm 0,20$; $7,0 \pm 0,18$; $6,75 \pm 0,23$ 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 – $7,6 \pm 0,14$; $7,0 \pm 0,1$; $7,2 \pm 0,17$ балла, соответственно, при диапазоне значений от 5-ти до 9-ти баллов, различия статистически недостоверные. Влияние боли на общую активность – $7,2 \pm 0,22$; $7,0 \pm 0,1$; $7,0 \pm 0,18$ баллов, соответственно ($p > 0,05$), при диапазоне значений 6-9 баллов. Уровень качества жизни, оцениваемый по

100-бальной шкале, составил $52,01 \pm 1,73$; $58,0 \pm 1,63$; $58,0 \pm 2,13$ 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: количество таблетированных анальгетиков в сутки в группах А, В, и С равно $4,36 \pm 0,17$; $4,0 \pm 0,15$; $4,0 \pm 0,22$ таблеток соответственно ($p > 0,05$). Количество инъекций ненаркотических анальгетиков в сутки составило – $2,8 \pm 0,11$; $3,2 \pm 0,08$; $3,0 \pm 0,13$ 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.

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.

Оценка токсических реакций после химиотерапии проводилась по критериям CTC – NCIC (Clinical Trial Center National Cancer Institute Canada), лучевой терапии по критериям RTOG/EORTC. 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. Для изучения боли использовались шкала оценки хронического болевого синдрома (визуально-аналоговая шкала (ВАШ)) с диапазоном от 0 (отсутствие боли) до 10 (максимальная интенсивность боли, влияющая на общую активность). Фармакоэкономический анализ в рамках данного исследования проводился с применением метода «минимизации затрат». Расчет производился 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.

Статистическая обработка данных

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. 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). Оценку различий частот проводили непараметрическим критерием

χ^2 -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” (ICH Guidelines, 1998).

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

Результаты исследования.

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

Всего в исследование было включено 70 пациенток с диагнозом рак молочной железы и метастатическим поражением костей. 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.

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. Нами была прослежена динамика изменения болевого синдрома в течение 12 месяцев. Эти данные представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Динамика изменений болевого синдрома у пациентов РМЖ 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

Как видно из таблицы 3 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 значимо не меняется ($p > 0,05$). При сравнении показателей между группами достоверных различий не получено во всех сроках наблюдения.

Произведена оценка динамики влияния боли на общую активность пациенток за весь период наблюдения (таблица 4).

Таблица 4.

Динамика изменения общей активности пациентов РМЖ с метастазами в кости скелета на фоне терапии бисфосфонатами.

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

$p < 0,05$

При сравнении полученных результатов значимых различий между группами не выявлено за весь период наблюдения.

Оценка динамики влияния боли на двигательную активность пациенток с метастатическим поражением костей скелета представлена в таблице 5.

Таблица 5.

Динамика изменения двигательной активности пациентов РМЖ с метастазами в кости скелета на фоне терапии бисфосфонатами

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

$p < 0,05$

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 6.

Таблица 6.

Динамика изменений уровня качества жизни пациентов РМЖ с метастазами в кости скелета на фоне терапии бисфосфонатами

<i>Группы</i>	<i>Сводная оценка уровня качества жизни (0-100)</i>				
	<i>Начало лечения</i>	<i>3 месяца</i>	<i>6 месяцев</i>	<i>9 месяцев</i>	<i>12 месяцев</i>
<i>A</i>	52,01±1,73	70,00±1,15*	80,00±0,82*	72,00±3,16	70,01±3,53
<i>B</i>	58,00±1,63	76,00±1,41*	80,00±1,82*	68,00±2,51	72,50±2,71
<i>C</i>	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 6 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.

Одним из критериев эффективности терапии бисфосфонатами являлось определение количества используемых анальгетиков, динамика изменений которых отображена на рисунке 1 (таблетированные формы) и на рисунке 2 (инъекционные формы).

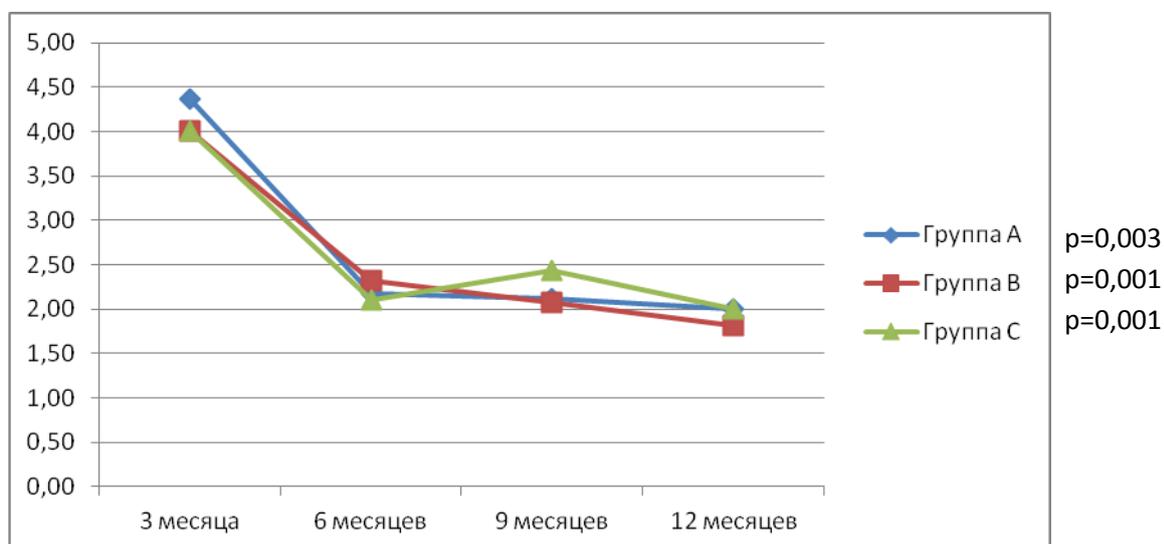


Рисунок 1. Динамика количества таблетированных форм анальгетиков за 12 месяцев терапии бисфосфонатами.

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 инъекций 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 в среднем 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.

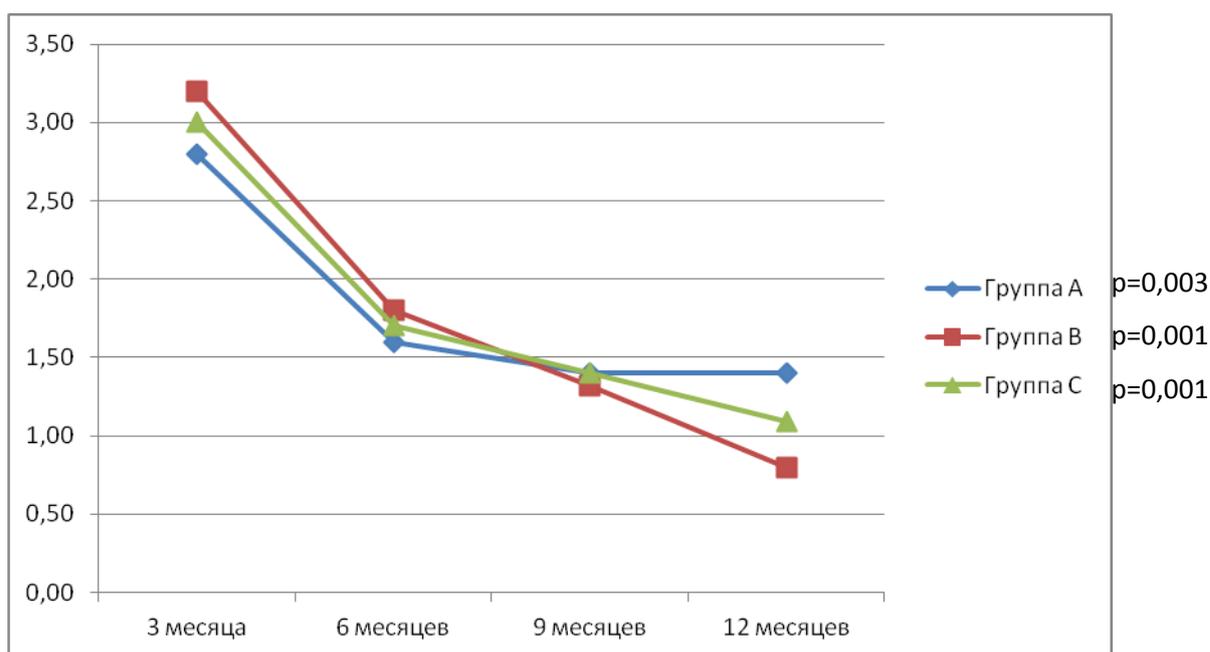


Рисунок 2. Динамика количества инъекционных форм анальгетиков за 12 месяцев терапии бисфосфонатами.

Нами была прослежена динамика рентгенологической эффективности лечения за весь период наблюдения (таблица 7). 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 увеличивались и колебались 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 ($p>0,05$), показатели (ПР+ЧР) колебались от 25,7% до 28,6%. При анализе данных рентгенологической эффективности через 12 месяцев лечения уровень общей эффективности составил от 27,8% до 29,4%, различия между группами статистически незначимые ($p>0,05$).

Таблица 7.

Динамика рентгенологической эффективности лечения у пациентов с метастазами в кости РМЖ 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%	

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 при длительном применении, позволяет избежать, 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.

Анализ токсических реакций

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% всей 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.

Оценка фармакоэкономических затрат

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 в 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 8.

При сравнении затрат на проведение терапии бисфосфонатами в лечении литических метастазов рака молочной железы на протяжении 9 месяцев, можно констатировать экономию свыше 60% при замене золедроновой кислоты на клодронат.

Таблица 8.

Результаты прямых затрат терапии бисфосфонатами в течение 9 месяцев.

№	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.

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

профиль токсичности во всех трех группах в течение 1 года лечения и наблюдения, что позволяет обсуждать целесообразность проведения плановой замены препаратов золедроновой кислоты на клодронат, а также избежать, при длительном применении, побочных явлений, характерных для длительного применения препаратов золедроновой кислоты, например, остеонекрозов челюсти.

При проведении фармакоэкономического анализа затрат проводимого лечения с учетом цен 2012г. выявлена экономия свыше 60% при проведении замены золедроновой кислоты на клодронат, что является существенной экономией бюджетных средств.

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.

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.

Список сокращений

ВАШ - визуально-аналоговая шкала

ЛТ – лучевая терапия

ПР – полная регрессия

РМЖ – рак молочной железы

ХТ - химиотерапия

ЧР – частичная регрессия

CTC – NCIC - Clinical Trial Center National Cancer Institute Canada

EORTC- QLQ- C30 – вопросника Европейской организации исследований в лечении рака

RSQL – Роттердамская шкала оценки качества жизни.

RTOG/EORTC – Radiorapy Oncology Group/European Organization Research and Treatment of Cancer.

