

МЕБІФОН — ЕФЕКТИВНИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ ПРЕПАРАТ ГРУПИ БІСФОСФОНАТІВ

В.М. Півнюк
Н.І. Шарикіна
Т.В. Дехтяр
О.О. Хавич
С.В. Комисаренко
Н.П. Карлова
Г.П. Олійниченко
Ф.І. Жебровська
В.Ф. Чехун

ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького

НАН України

ІФТ АМН України

ІОХ НАН України

ІБХ ім. О.В. Палладіна

НАН України

Київська міська онкологічна
лікарня

ВАТ «Фармак», Київ, Україна

Ключові слова: Мебіфон,
бісфосфонати, метастази
у кістках, резорбція кісток,
протипухлинна активність,
об'єктивний ефект, токсичність.

ВСТУП

На сьогодні бісфосфонати (БФ) є стандартом лікування хворих онкологічного профілю з метастазами у кістках. Особливо це стосується пацієнтів з раком молочної та передміхурової залоз (РМЗ, РПЗ) у зв'язку з раннім метастазуванням у кістки та відносно тривалим строком життя. Завдяки унікальній властивості пригнічувати резорбцію кісток при їх метастатичному ураженні, БФ значно зменшують вираженість болю та кількість скелетних ускладнень, що включають патологічні переломи, компресію спинного мозку, гіперкальціємію, і, як наслідок, кількість вимушених хірургічних втручань, курсів променевої терапії та реанімаційних заходів. Як свідчать результати широкомасштабних клінічних досліджень, БФ доповнюють інші методи протипухлинної терапії та значно покращують якість життя хворих.

БФ — структурні аналоги пірофосфату, який є одним із природних регуляторів метаболізму, у тому числі мінерального обміну, має великий ступінь афінитету до фосфату кальцію, але не знижує резорбцію кісток при різних патологічних станах (імовірно внаслідок швидкого гідролізу). На відміну від пірофосфату у хімічній структурі синтетичних БФ, у групі з подвійним фосфатним зв'язком, атом кисню замінено на атом вуглецю, що дає цій характерній для всіх БФ групі Р-С-Р високу стійкість до ферментативного гідролізу. Внаслідок цього БФ не руйнуються у метаболічних процесах в організмі. У той же час фізико-хімічні ефекти БФ залишаються подібними до такого пірофосфату, тобто вони швид-

Резюме. Наведені експериментальні та клінічні результати вивчення ефективності й токсичності вітчизняного препарату Мебіфон ВАТ «Фармак» порівняно з іншими широко вживаними бісфосфонатами. Результати проведеного аналізу визначили місце Мебіфону як препарату для покращання якості життя хворих онкологічного профілю з метастазами у кістках.

ко вступають у зв'язок з поверхнею кристалів фосфату кальцію. Високий афінитет до мінералів кісток є базою для застосування БФ як скелетних маркерів та інгібіторів кісткової резорбції. Дія БФ на резорбцію кісток має також клітинний механізм, а саме: пригнічення активності дії остеокластів та зменшення їх накопичення у зоні резорбції кісток. Крім того, для антирезорбтивної дії БФ має значення пряме та непряме пригнічення активності остеобластів, зниження проникнення пухлинних клітин до кісткової тканини, зменшення продукції цитокинів та паратгормону (РТНгР) пухлинними клітинами, що стимулюють активність остеокластів [1].

БФ, які використовують у клініці, відрізняються за структурою великою варіабельністю будови бокових ланцюжків, що зумовлює їх різні фармакологічні властивості, у тому числі щодо інгібіції кісткової резорбції. Здатність відомих БФ пригнічувати резорбцію кісток *in vitro* коливається у широких межах (від 1 (етідронат) до 10 000 (золедронат)). Але при застосуванні у клініці різниця в їх антирезорбційній дії не є такою вражаючою.

Останнім часом на фармацевтичному ринку України з'явився новий вітчизняний БФ — Мебіфон (динатрієва сіль метиленбісфосфонової кислоти: $\text{CH}_4\text{Na}_2\text{O}_6\text{P}_2\text{H}_2\text{O}$). Мебіфон був ресинтезований в Інституті органічної хімії (ІОХ) НАН України, вивчений в Інституті біохімії (ІБХ) ім. О.В. Палладіна НАН України та в Інституті фармакології та токсикології (ІФТ) АМН України. Результати вивчення фармакологічних властивостей препарату в експерименті засвідчили, що це перший БФ, який має

виразну цитотоксичну активність [2]. Уже пізніше з'явилися дані про цитотоксичну дію золедронової кислоти [4–5], що на сьогодні є у клінічній практиці еталоном для лікування метастазів у кістках [6, 7]. Доклінічні дослідження Мебіфону, проведені згідно з вимогами Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України, підтвердили перспективу його впровадження як препарату для лікування хворих з метастазами у кістках, що стало основою для клінічної апробації.

За результатами клінічних досліджень (I–II фаза), проведених співробітниками Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології (ІЕПОР) ім. Р.Є. Кавецького НАН України на базі Київської міської онкологічної лікарні, Мебіфон був дозволений ДФЦ МОЗ України для клінічного застосування у хворих на РМЗ та РПЗ з метастазами у кістках. У клінічних дослідженнях Мебіфон продемонстрував значну анагетичну дію у таких пацієнтів, що супроводжувалась підвищенням фізичної активності, стимуляцією гемопоєзу та імунотропним ефектом. Реєстраційне посвідчення препарату Р.№ 07.02/04973 від 1.07.2002 р. Промисловий випуск Мебіфону налагоджений на заводі ВАТ «Фармак».

Мета роботи — більш узагальнена характеристика Мебіфону на основі експериментального вивчення та клінічних досліджень, порівняння деяких аспектів дії цього препарату та відомих широкоживаних БФ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення спектра ефектів Мебіфону проведено на великій кількості експериментальних моделей (11 перещеплюваних штамів) пухлин, у культурах тканин, у підкапсульному тесті з використанням клітин РМЗ та РПЗ людини, у тесті на хоріоналантоїдній мембрані курячих ембріонів, у стромальних стволових клітинах кісткового мозку [8, 9].

Досліджували гостру та хронічну токсичність препарату [8]. Для з'ясування механізмів дії Мебіфону вивчали можливість його проникнення через плазматичні мембрани, у тому числі через мембрани тимоцитів; його вплив на гемопоетичні клітини кісткового мозку та імунотропні ефекти [10]. Полярнографічним методом *in vitro* вивчали здатність Мебіфону утворювати стійкі комплекси з іонами кальцію порівняно зі ступенем такої тропності клодронової кислоти [11].

Клінічні дослідження проведені на базі Київської міської онкологічної лікарні з включенням 122 хворих на рак різних локалізацій з метастазами у кістках: РМЗ, РПЗ, рак нирки (РН), рак легені (РЛ), лімфопроліферативні захворювання (ЛПЗ), меланому (М). У цілому пацієнтам проведено 256 курсів введення Мебіфону за відпрацьованою у клініці схемою, (5 внутрішньовенних введення по 300 мг препарату в 200 мл фізіологічного розчину натрію хлориду протягом 30–40 хв щоденно). Інтервал між курса-

ми 3 тиж. Загальна характеристика хворих приведена у табл. 1.

У клінічних дослідженнях у динаміці вивчали інтенсивність болю за 5-бальною шкалою, фізичну активність пацієнтів у балах за ECOG, кількість уражень кісток та їх ускладнень за даними рентгенологічного обстеження, комп'ютерної томографії, сцинтиграфії. Для оцінки побічної дії та переносимості препарату вивчали у динаміці лабораторні показники (рівень гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів у периферичній крові, ЕКГ та біохімічні показники (рівень креатиніну, лужної фосфатази та іонізованого кальцію у сироватці крові)). Антирезорбтивну дію Мебіфону оцінювали за динамікою у сироватці крові С-термінального телопептиду колагену 1-го типу, вміст якого визначали у Берлінському медично-діагностичному інституті (Lab. Dr. Rodger, Medizinisch-diagnostische Institute, Berlin) [18]. При статистичній обробці експериментального та клінічного матеріалу використовували критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами експериментальних і клінічних досліджень виявлені особливості фармакологічної дії Мебіфону, що визначили його місце серед вживаних у клініці БФ.

За ступенем клінічної ефективності Мебіфон можна порівняти з клодронатом. Обидва препарати діють у близьких молярних концентраціях, їх разова доза становить 300 мг при щоденному п'ятикратному внутрішньовенному введенні, сумарна — 1500 мг. При такій схемі лікування у хворих на РМЗ з метастазами у кістках у проведених дослідженнях зменшився больовий синдром після курсу Мебіфону у 72,6 проти 71,4% пацієнтів, які отримували клодронат. У той же час результати порівняння здатності обох препаратів утворювати комплекси з іонами кальцію *in vitro* полярнографічним методом засвідчили більшу тропність до цих іонів клодронату [11]. Тому в клініці рекомендовано повільне внутрішньовенне введення клодронату протягом 2–3 год, щоб запобігти утворенню великої кількості нерозчинних комплексів та їх негативної дії на нирки. Мебіфон можна вводити у такий же спосіб за 30–40 хв, що є менш травматичним для пацієнта і більш зручним для медперсоналу.

Мебіфон відрізняється від відомих та широкоживаних БФ (клодронату, памідронату та бондронату) своєю цитотоксичною активністю щодо пухлин. Препарат, як і золедроніва кислота, має високу протипухлинну активність. В експерименті на 11 штамів пухлин Мебіфон викликав пригнічення пухлинного росту на 70–90% (табл. 2). Ці дані знайшли підтвердження при I–II фазах клінічних досліджень у хворих на дисемінований РМЗ (зменшення уражених лімфовузлів, накопичення рідини при метастатичному плевриті; у деяких пацієнтів відзначали часткову регресію метастатичних вог-

нищ у печінці) [12]. Але головним чином препарат впливав на метастатичні ураження у кістках. Проведений аналіз даних радіофізичних методів дослідження у 26 хворих на РМЗ, які одержали від 2 до 6 курсів Мебіфону, виявив позитивну динаміку метастатичного процесу у кістках у 73% випадків. У 2 пацієнтів відзначали стійку стабілізацію метастазів у кістках. Сумарний об'єктивний ефект становив 81%. Ці позитивні зміни тривали від 1 до 16 міс після останнього курсу Мебіфону (у середньому 6,68 ± 1,53 міс). Такий же ефект препарат викликав у хворих на РПЗ. За даними радіофізичних методів у попередніх дослідженнях показано, що при проведенні від 2 до 6 курсів Мебіфону у 6 із 9 пацієнтів (67%) відзначали позитивну динаміку метастазів у кістках. У 1 хворого значно зменшилися уражені регіонарні лімфовузли.

За спектром пухлин, що дають позитивну відповідь при лікуванні метастазів у кістках, Мебіфон також має певну схожість із золедроновою кислотою, для якої є характерним широкий діапазон дії. Результати широкомасштабних клінічних досліджень свідчать, що золедронічна кислота знижувала ризик скелетних ускладнень при метастазах у кістках при РЛ та РН [7]. У зв'язку з тим, що досліджені групи пацієнтів з РЛ, РН та інші, які одержували Мебіфон, невеликі за кількістю (див. табл. 1), не було можливості проведення аналізу скелетних ускладнень і тому обмежились такими параметрами ефективності, як біль, фізична активність та

рентгенологічний контроль у динаміці. У проведених дослідженнях Мебіфон викликав зниження інтенсивності болю у 72% хворих на РЛ з метастазами у кістках. При цьому значне зменшення вираженості больового синдрому та повне його усунення відзначали у 45% хворих [13]. У всіх 5 досліджених пацієнтів з РН також досягнуто значного зниження інтенсивності болю після 1–9 курсів Мебіфону, що супроводжувалось підвищенням фізичної активності. У 1 хворій при контрольному рентгенологічному дослідженні виявлено реструктуризацію великого літчного вогнища у тазовій кістці. Особливо значний знеболювальний ефект одержано у 7 хворих з М, дисемінованою у кістки. При цій малочутливій до хіміотерапії та променевої терапії пухлині біль в уражених кістках зник у всіх досліджених хворих уже після першого курсу Мебіфону [13].

З метою оцінки дії Мебіфону на остеолітичні процеси у кістках при метастазуванні вивчали рівень маркерів кісткової деструкції при тривалому застосуванні препарату. Як маркери резорбції кісток останнім часом використовували продукти розпаду колагену, що становить 95% органічного матриксу кісток та потрапляє у кров у процесі руйнування останнього. Вивчено динаміку С-термінального телопептиду колагену 1-го типу (ІСТР-С) у 5 хворих на РМЗ з множинними літчими метастазами у скелеті при щомісячному проведенні курсів Мебіфону у сумарній дозі 1500 мг на курс. Маркери визначали до початку введення Мебіфону через 3, 6, 12 та

Таблиця 1

Загальна характеристика груп хворих

Нозологічна форма	Загальна кількість хворих	Вік (роки)	Стать		Стадія процесу			Локалізація метастазів			Кількість хворих, які отримали лікування					Усього курсів
			жін.	чол.	I–II, прогресування хвороби	IV	кістки	кістки, лімфатичні вузли	кістки, лімфатичні вузли, печінка, легені	1	2	3	4	≥ 5		
РМЗ	69	36–77	67	2	57	12	34	9	26	24	20	18	4	3	149	
РПЗ	21	65–66	0	21	11	10	18	1	2	10	4	1	4	2	47	
РЛ	11	45–75	4	7	6	5	9	0	2	7	3	2	0	0	19	
РН	5	45–54	2	3	2	3	3	0	2	3	1	0	0	1	14	
М	5	31–53	3	2	4	1	1	0	4	3	2	0	0	0	7	
ЛПЗ	5	34–60	2	3	3	2	2	3	0	3	0	1	0	1	12	
Пухлини інших локалізацій	6	52–78	4	2	3	3	4	0	2	4	2	0	0	0	8	
Усього	122		82	40	86	36	71	13	38	54	32	22	8	7	256	

Таблиця 2

Активність Мебіфону на експериментальних штаммах пухлин

Штам	Кількість тварин	Доза мг/кг	Шлях введення	Середня маса пухлин, г		p	Гальмування росту пухлини, %	Індекс ефективності	Первинне вилікування, %
				контрольна група	дослідна група				
Меланома В16	6	20	в/чр	1,80 ± 0,27	0,8 ± 0,02	< 0,002	55,0	2,25	0
	8	40	в/чр	4,05 ± 1,20	1,1 ± 0,20	< 0,001	71,0	3,55	14,2
Саркома 180	8	50	в/чр	4,05 ± 1,20	1,7 ± 1,10	< 0,05	56,7	2,31	25,0
	8	50	в/чр	2,70 ± 1,03	0,7 ± 0,03	< 0,001	72,5	3,64	0
Епідермоїдна карцинома легені Льюїса	8	30	в/чр	26,20 ± 0,30	13,7 ± 1,80	< 0,001	48,7	1,94	14,2
	8	20	в/чр	26,20 ± 0,30	22,1 ± 14,20	< 0,05	16,9	1,20	0
Саркома 45	6	40	в/чр	26,50 ± 2,50	13,5 ± 5,60	< 0,001	49,1	1,96	0
	6	50	в/чр	26,50 ± 2,50	13,5 ± 4,20	< 0,002	48,7	1,94	16,6
	6	67	в/чр	26,50 ± 2,50	18,1 ± 5,20	< 0,05	32,1	1,46	–
Аденокарцинома Са755	6	40	в/чр	4,60 ± 0,23	0,033 ± 0,001	< 0,001	99,2	153,3	83,0
Карцинома Герена	6	40	в/чр	65,10 ± 3,69	17,0 ± 2,66	< 0,05	73,8	3,82	0
Лімфосаркома Плісса	7	40	в/чр	21,25 ± 0,40	4,0 ± 0,10	< 0,002	81,1	5,31	0
	7	50	в/чр	21,25 ± 0,40	3,3 ± 0,10	< 0,02	84,3	6,38	33,3
Саркома М1	7	40	в/чр	11,57 ± 0,34	2,0 ± 0,03	< 0,001	82,0	5,78	35,9
	7	50	в/чр	11,57 ± 0,34	0,71 ± 0,01	< 0,001	93,0	16,29	57,1
	7	60	в/чр	11,57 ± 0,34	1,8 ± 0,08	< 0,05	84,0	6,42	50,0

КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

18 міс після його щомісячного введення в указаній вище дозі. Одержані дані свідчать, що рівень маркеру ІСТР-С починав знижуватись з 6-го міс застосування Мебіфону і досягав нормальних показників на 12-му міс, а потім знову підвищувався, незважаючи на продовження лікування (рисунок). Ці дані вказують на пригнічення резорбції кісток Мебіфоном у хворих з метастатичним ураженням кісток, що є характерною дією всіх вживаних у клініці БФ.

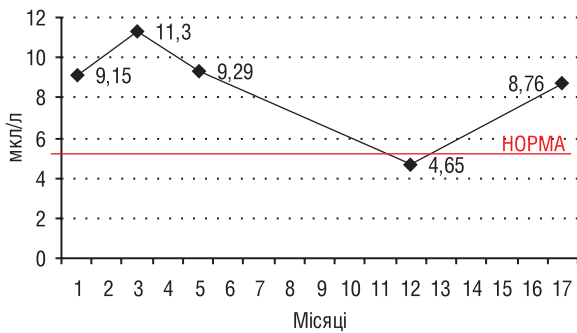


Рисунок. Динаміка С-термінального телопептиду колагену I-го типу у сироватці крові хворих на РМЗ

Як показали результати проведених експериментальних та клінічних досліджень, важлива відмінність Мебіфону від інших БФ полягає в тому, що препарат стимулює кровотворення. При курсовому введенні Мебіфону у хворих на РМЗ з метастазами у кістках відзначали статистично достовірне підвищення вмісту гемоглобіну, збільшення кількості лейкоцитів та лімфоцитів у периферичній крові (табл. 3). Ця дуже важлива особливість препарату зумовлює доцільність його застосування при метастатичних скелетних ураженнях, що часто супроводжуються пригнібленням функції кісткового мозку, а також його комбінацію з хіміотерапією (ХТ) (табл. 4). Як свідчать дані, показники периферичної крові у хворих, які одержували препарати з гематологічною токсичністю, на фоні застосування Мебіфону не змінювались.

Мебіфон вигідно відрізняється від інших БФ відсутністю нефротоксичності. У експерименті при вивченні хронічної токсичності не встановлено патологічного впливу препарату на функції нирок [11]. Біохімічні показники, що характеризують функцію нирок у хворих (рівень креатиніну та сечовини) при застосуванні препарату у клініці теж суттєво не змінювались (див. табл. 4). Хворі на РМЗ

з метастазами у кістках, які стабільно отримували Мебіфон протягом 12–14 міс теж не мали проявів токсичності зі сторони нирок. Як відомо, вагомою складовою анемії у хворих онкологічного профілю, що розвивається при застосуванні ХТ, є ураження протипухлинними препаратами нирок і, як наслідок, зниження продукції еритропоєтину. У цьому аспекті необхідно зазначити, що тривале застосування Мебіфону, у тому числі з ХТ, позитивно впливає на еритропоез хворих. У той же час золедронова кислота при тривалому застосуванні у 17% випадків спричинила розвиток анемії середнього ступеня [16, 17].

Таким чином, відсутність нефротоксичності у терапевтичних дозах, а також позитивний вплив на еритропоез зумовлює тривале застосування Мебіфону у пацієнтів із метастазами у кістках у поєднанні з ХТ для досягнення та збереження клінічного ефекту та запобігання скелетних ускладнень. На сьогодні саме попередження скелетних ускладнень вивчається як неодмінна складова показників ефективності у комплексній терапії широковживаних БФ і має бути метою подальших клінічних досліджень Мебіфону для його повної характеристики.

Однією із суттєвих складових фармакологічної дії всіх відомих БФ є вплив на вміст іонізованого кальцію у сироватці крові у сторону його зниження. Ця особливість дії БФ використовується у клініці для ліквідації стану гіперкальціємії, що є характерним ускладненням для хворих з метастазами у кістках [15]. Проводили аналіз впливу Мебіфону на вміст іонізованого кальцію у сироватці крові 38 пацієнтів, які отримали загалом 78 курсів лікування препаратом. Серед загальної кількості пролікованих хворих — 23 з метастатичним РМЗ, які разом отримали 45 курсів Мебіфону (1-ша група). 2-гу групу становили 15 хворих з іншими локалізаціями пухлинного процесу (РН, РПЗ, РЛ), які отримали 33 курси Мебіфону. У більшості досліджених виявляли множинні метастази у кістках. Мебіфон вводили у стандартній разовій дозі за відпрацьованою схемою, курс — 1500 мг. У третини хворих препарат застосовували на фоні ХТ, що призначали залежно від локалізації пухлинного процесу та загального стану хворих. Вміст іонізованого кальцію у сироватці крові вивчали у динаміці до і після закінчення курсу лікування за допомогою метилтимола блакитного

Таблиця 3

Показники гемоглобіну, лейкоцитів, лімфоцитів хворих у динаміці лікування Мебіфоном

Кількість хворих	Кількість курсів лікування	Рівень гемоглобіну, г/л		Лейкоцити, $10^9/л$		Лімфоцити, %	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
29	47	101,80 ± 4,0	113,95 ± 3,1*	4,45 ± 0,38	5,62 ± 0,54*	20,78 ± 1,31	26,63 ± 2,60*

p < 0,05 порівняно з показником до лікування.

Таблиця 4

Показники клітинного складу периферичної крові та біохімічні параметри хворих у динаміці при лікуванні Мебіфоном з хіміотерапією

Група хворих	Рівень гемоглобіну, г/л	Лейкоцити, $10^9/л$	Лімфоцити, %	Тромбоцити, $10^9/л$	Креатинін, мкмоль/л	Сечовина, ммоль/л	Лужна фосфатаза, Од/л
До лікування	118,3 ± 3,1	5,2 ± 0,5	25,8 ± 1,8	209,7 ± 15,4	100,8 ± 0,8	6,2 ± 0,2	142,6 ± 31,3
Після лікування	115,2 ± 2,7	4,1 ± 0,6	31,0 ± 3,36	209,8 ± 15,9	101,3 ± 0,7	6,6 ± 0,4	144,2 ± 29,2
n	60	60	39	39	57	68	23
Показник достовірності	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

(МТВ) колориметричним методом [19]. Паралельно вивчали клінічний ефект Мебіфону: зменшення вираженості болю, підвищення фізичної активності та зміни сумарної кількості кісткових уражень у частини хворих радіофізичними методами.

Отримані дані свідчать, що в цілому у хворих на РМЗ з метастазами у кістках після курсу Мебіфону рівень іонізованого кальцію достовірно знизився з $2,42 \pm 0,06$ до $2,36 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,05$). Але індивідуальний аналіз показав, що зниження рівню кальцію після введення Мебіфону відзначають не у всіх досліджених. У 57% всіх випадків рівень кальцію знизився, в 11% — суттєво не змінився, а в 24% — підвищився після лікування препаратом. Ці коливання рівню кальцію у сироватці крові в основному залежать від вихідного вмісту кальцію. При низьких вихідних показниках після застосування Мебіфону рівень кальцію достовірно підвищувався, при високих — знижувався. Такі ж закономірності коливання вмісту іонізованого кальцію відзначали при застосуванні Мебіфону у пацієнтів з іншими локалізаціями пухлинного процесу (РН, РПЗ, РЛ). У цілому у всіх досліджених хворих після курсу Мебіфону кількість іонізованого кальцію у сироватці крові достовірно зменшувалась з $2,42 \pm 0,08$ до $2,27 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,05$). У випадках, коли вихідний рівень кальцію високий, застосування Мебіфону достовірно його знижувало (з $2,69 \pm 0,05$ до $2,49 \pm 0,49$ ммоль/л), навпаки, при низькому початковому рівні відзначали закономірне підвищення кальцію (з $2,20 \pm 0,09$ до $2,39 \pm 0,1$ ммоль/л).

Треба відзначити, що клінічний ефект (зменшення вираженості болю, підвищення фізичної активності) не завжди співпадав з характером коливань кальцію у сироватці крові. У більшості випадків значні зменшення вираженості болю та підвищення фізичної активності супроводжувались зниженням рівня іонізованого кальцію в крові. В інших (при вираженому клінічному ефекті) рівень підвищувався. Тому вірогідно, що Мебіфон має самостійний нормалізуючий вплив на рівень кальцію у сироватці крові, механізм якого ще необхідно вивчати.

ВИСНОВКИ

Можна зробити висновок, що Мебіфон — це перший вітчизняний БФ, який з'явився на фармацевтичному ринку України та знайшов своє місце у лікуванні хворих на рак з метастазами у кістках. Препарат здатний пригнічувати резорбцію кісток при їх метастатичному ураженні. Антирезорбтивна активність Мебіфону зареєстрована терміном від 6 до 12 міс після початку його застосування у клініці з нормалізації рівня ІСТР-С.

За даними експериментальних та клінічних досліджень Мебіфон має широкий спектр цитостатичної активності, зменшує кількість метастазів та знижує активність процесу в уражених кістках у хворих на РМЗ, РПЗ, РЛ, РН, ЛПЗ, М. Препарат значно

покращує якість життя, зменшує вираженість болю та підвищує фізичну активність цих хворих.

Особливістю Мебіфону серед інших БФ є стимуляція кровотворення (особливо еритропоезу) та зменшення проявів гемотоксичності при застосуванні з протипухлинною терапією. Позитивною характеристикою Мебіфону є підтримка еритропоезу та відсутність нефротоксичності при тривалому застосуванні. Для Мебіфону характерна нормалізація рівня іонізованого кальцію у сироватці крові у хворих онкологічного профілю з метастазами в кістках.

За ступенем ефективності Мебіфон можна порівняти з клодроновою кислотою. Обидва препарати діють у близьких молярних концентраціях, але вагомою перевагою Мебіфону є можливість прискореного (у 4–6 разів) внутрішньовенного застосування, що менш травмує пацієнта та навантажує медперсонал. Крім того, Мебіфон порівняно з усіма іншими БФ є більш привабливим з точки зору фармoeкономіки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Fleisch H. Bisphosphonates in bone Disease. From the laboratory to the Patient P-212. 2000. Academy press, USA.
2. Комисаренко СВ, Карлова НП, Шарикіна НІ та ін. Дигідрат натрієвої солі метиленбісфосфонової кислоти, який виявляє протипухлинну активність. Авторське свідоцтво 1987, № 1512099.
3. Шарикіна НІ, Комисаренко СВ, Карлова НІ. Противоопухолевая активность метилендифосфоновой кислоты в эксперименте. Матер III Всесоюз совещания. «Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей» — Черногловка. В: Химиотерапия опухолей в СССР. М, 1987; (48): 12–4.
4. Coleman RE. Optimizing treatment of bone metastases by Aredia and Zometa. Breast Cancer 2000; 7 (4): 361–9.
5. Coleman RE. Bisphosphonates Clinical. The Oncologist 2004; 9 (Suppl 4): 14–27.
6. Хиллнер БЕ, Ингл ДН, Хлебовски РТ и др. Американское общество клинической онкологии 2003 г.: Современный взгляд на роль бисфосфонатов и состояние костей у женщин с раком груди. J Clin Oncol 2003; 21 (21): DOI: 10 (2001 ASCO 2003, 086 017.) Отдельный выпуск, ASCO 2003.
7. Информация представительства «Novartis Pharma Services AG» «Международный опыт применения золедроновой кислоты в лечении больных с метастатическим поражением костей». Онкология 2005; 7 (2): 126–31.
8. Шарикіна НІ, Кудрявцева ІГ, Карлова НП та ін. Новий протипухлинний препарат «Мебіфон». (Результати експериментальних досліджень). Матеріали 1-ї Республ наук практ конф «Нове в медикаментозній терапії раку молочної залози». К, 15–16 жовтня 1998 р. 1998: 93–4.
9. Комисаренко СВ, Шарикіна НІ, Карлова НП та ін. Мебіфон — перший вітчизняний дисфосфонат. Матер наук-прак конференції «Вчені України — вітчизняній фармації». Харків: НФАУ 2000: 272–3.
10. Комисаренко СВ. Биологическое действие биофосфонатов в регуляции иммунного ответа. [Автореф дис ... д-ра биол наук]. К, 1989. 43 с.
11. Кудрявцева ІГ, Шарикіна НІ, Карацуба ТА и др. Новый представитель группы бисфосфонатов (доклинические исследования). Онкология 2004; 6 (3): 193–8.
12. Касьяненко ІВ, Півнюк ВМ, Дехтяр ТВ та ін. Ефективність нового препарату групи бисфосфонатів Мебіфону

в лікуванні хворих з метастазами в кістках. Онкологія 2002; 4 (4): 268–70.

13. Півнюк ВМ, Касьяненко ІВ, Дехтяр ТВ та ін. Вітчизняний препарат групи бісфосфонатів у лікуванні хворих онкологічного профілю з метастазами у кістках. Онкологія 2004; 6 (3): 199–202.

14. Касьяненко ІВ, Півнюк ВМ, Дехтяр ТВ та ін. Ефективність Мєбіфону при хіміотерапії хворих на рак молочної залози різних стадій. Онкологія 2003; 5 (3): 231–2.

15. Conte P, Guarneri V. Безопасность внутривенных и оральных бисфосфонатов и приверженность дозовым режимам. The Oncologist 2004; 9 (Suppl 4): 28–37. Отдельный выпуск.

16. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long, term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of Skeletal complications in patients with advanced multiple myelonic or breast carcinoma: a randomized, double-blind multicenter, comparative trial. Cancer 2003; 98: 1735–44.

17. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomised placebocontrolled trial of zoledronic acid in patients with hormonerefractory metastatic prostate carcinoma J Nath Cancer Inst 2002; 94: 1458–68.

18. Fontana A, Garnerio P, Delmas PD. Markers of bone turnover in diagnosis and monitoring of bone metastases. In JJ Body (ed) 1999. Tumor Bone Diseases and Osteoporosis in Cancer Patients. Pathophysiology, Diagnosis and Therapy. p 213–226. (New York, Basel, Dekker).

19. Gindler M, King ID. Rapid colorimetric determinations of calcium in biologic fluids with mefhylyfthymol blue. Am J Clin Path 1972; 58: 376–82.

MEBIFON — AN EFFECTIVE DOMESTIC BISPSPHONIC DRUG

V.M. Pivnyuk, N.I. Sharykina, T.V. Dekhtyar,
O.O. Khavych, S.V. Komisarenko, N.P. Karlova,
G.P. Olynychenko, F.I. Zhebrovska, V.F. Chekhun

Summary. *Experimental and clinical findings are discussed with regard to the efficacy and safety studies of a domestic drug, Mebifon, (Pharmak) compared to other commonly applied bisphosphonates. The analysis demonstrates the promising role of Mebifon as a drug to improve the life quality of cancer patients with metastases in bones.*

Key Words: Mebifon, bisphosphonates, breast cancer, prostate cancer, lung cancer, kidney cancer, melanoma, lymphoproliferative diseases, metastases, bone resorption, anti-tumor activity, objective effect, toxicity.

Адреса для листування:

Півнюк В.М.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України