

О.С. Бондарук  
О.В. Пономарева

Институт онкологии  
АМН Украины

Институт экспериментальной  
патологии, онкологии  
и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого  
НАН Украины, Киев, Украина

**Ключевые слова:**

опухоль ассоциированная гиперкальциемия, механизмы развития, диагностика, принципы лечения, бисфосфонаты.

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ: МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

**Резюме.** Приведен аналитический обзор научных публикаций, касающихся проблемы злокачественной гиперкальциемии (ГК), и собственные результаты использования золедроната (Зомета®, «Novartis Pharma AG») у больных метастатическим раком молочной железы с ГК. ГК — одно из наиболее часто отмечаемых угрожающих жизни метаболических расстройств, ассоциированных с опухолевым процессом, у 10–30% пациентов. Наиболее часто сопровождаются ГК такие солидные опухоли, как аденокарцинома легкого и молочной железы, а также некоторые гематологические заболевания, в частности миеломная болезнь. Ранняя диагностика с последующей гидратацией и назначением препаратов, снижающих уровень кальция в сыворотке крови, может способствовать клиническому улучшению в течение нескольких дней, однако своевременность установления диагноза может затрудняться нечеткостью симптомов и имеющейся сопутствующей патологией. Следует подчеркнуть, что установление диагноза и своевременное начало лечения не только спасают жизнь, но при условии соответствующего первичного и поддерживающего лечения способствуют улучшению качества жизни пациентов. В публикации представлены различные методы лечения пациентов с ГК. Особое внимание уделено бисфосфонатам как наиболее изученным, безопасным и эффективным препаратам для лечения пациентов с ГК, ассоциированной с опухолевым процессом.

Гиперкальциемия (ГК) — одно из наиболее часто (у 10–30% пациентов) возникающих угрожающих жизни метаболических расстройств, ассоциированных с опухолевым процессом [23, 42, 86, 88]. Чаще всего ГК сопровождаются такие солидные опухоли, как аденокарцинома легкого и молочной железы, а также некоторые гематологические заболевания, в частности миеломная болезнь. Выявление ГК у больных онкологического профиля часто коррелирует с плохим прогнозом — около 50% пациентов умирают в течение 30 дней [84]. Следует подчеркнуть, что установление диагноза и своевременное начало лечения не только спасают жизнь, но и улучшают состояние пациента, а в сочетании с соответствующим первичным и поддерживающим лечением повышают качество жизни пациентов [104]. Для онколога выявление ГК свидетельствует о потенциально летальном, но в принципе обратимом метаболическом нарушении, возникающем, главным образом, при неизлечимых злокачественных опухолях.

### МЕХАНИЗМЫ ГК, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОПУХОЛЕВЫМ ПРОЦЕССОМ (ОАГК)

Структура нормальной кости постоянно обновляется, метаболическая активность здоровой кости

характеризуется двумя противоположными процессами: формированием новой кости остеобластами и резорбцией старой кости остеокластами. Нормальный баланс между резорбцией и костеобразованием нарушается опухолевым процессом. При поражении кости метастатическим процессом опухоль может прямо разрушать кость. Возникающий очаг может быть литическим (вследствие повышения резорбции), бластическим (вследствие повышения синтеза) или смешанным.

Основной причиной ОАГК является повышение резорбции кости с выходом кальция в экстрацеллюлярную жидкость и вторично — неадекватный почечный клиренс кальция. Различают два основных типа ОАГК — остеолитическую и гуморальную. Остеолитическая ГК развивается вследствие прямой резорбции кости остеокластами в зонах, окружающих опухолевые клетки [23, 37, 88]. Гуморальная ГК опосредована циркулирующими в крови факторами, которые секретируются злокачественной опухолью, при отсутствии признаков поражения костей [42, 71, 97]. В настоящее время считается, что ГК — следствие высвобождения опухолью ряда факторов, приводящих, в конечном счете, к реабсорбции кальция из костей.

Резорбция кости остеокластами приводит к высвобождению ряда цитокинов, которые взаимодействуют с опухолевыми клетками. В свою очередь последние посылают «клеточные сигналы», стимулирующие остеокласты, приводя к развитию порочного круга. При формировании остеолитического очага к таким сигналам относятся протеин, подобный паратиреоидному гормону (parathyroid hormone-related protein — PTHrP) и трансформирующий фактор роста-бета (transforming growth factor beta — TGF- $\beta$ ) [28, 107]. Опухолевые клетки в костном микроокружении могут продуцировать PTHrP, соответственно стимулируя резорбцию кости остеокластами [42, 71, 97], что в свою очередь приводит к высвобождению активного TGF- $\beta$ . TGF- $\beta$  может взаимодействовать с опухолевыми клетками, стимулируя их метастатический потенциал и способность продуцировать PTHrP [48]. Другие клеточные сигналы реализуются посредством рецепторной активации ядерного фактора  $\kappa$ B, его лигандов, а также инсулиноподобных факторов роста. Конечным результатом этого взаимодействия является рост опухоли и развитие новых скелетных очагов.

В последние годы в патогенезе злокачественной ГК ведущую роль отводят именно PTHrP — примитивному пептиду, играющему важную роль в транспорте кальция и процессах роста. Он содержит последовательность аминокислот, частично аналогичную нормальному паратгормону, конформационно гомологичен последнему, что позволяет PTHrP связываться с теми же рецепторами костной и почечной ткани и воздействовать на гомеостаз кальция и фосфатов подобно паратгормону [19, 39, 101]. Кроме того, PTHrP увеличивает задержку кальция почками [17, 43]. Повышенный уровень этого фактора в сыворотке крови больных с ОАГК чаще выявляют при солидных опухолях, а не гематологических новообразованиях [111].

К факторам, обуславливающим возникновение ГК, относится также простагландин E (ПГЕ), который стимулирует резорбцию кости через стимуляцию остеокластов [93, 102]. Кроме того, потенциальными медиаторами ГК считаются различные факторы роста: TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , фактор некроза опухоли, интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ранее называемые «фактором активации остеокластов» [66, 69], и др. Указанные ИЛ были выделены из культуры клеток миеломы [68], лимфосаркомы [65], лимфомы Беркитта [67] и лимфоцитов, полученных перед операцией от больных раком молочной железы [70]. Продукция их лимфоцитами осуществляется только в присутствии моноцитов, синтезирующих ПГЕ [115]. По последним данным, кортикостероидные гормоны блокируют реакцию остеокластов на ИЛ, не изменяя их продукции *in vitro* [99]. Эти данные могут в большей степени пояснить эффект кортикостероидных гормонов при ОАГК, развившейся при раке молочной железы, миеломе и лимфомах, чем традиционное отнесение эффективности кортикостероид-

ных гормонов в этой клинической ситуации за счет их противоопухолевого действия [66, 68, 70].

Выделяют еще два дополнительных типа ГК, развивающихся значительно реже. Один из них связан со способностью некоторых лимфом секретировать активную форму витамина D (1,25-дигидроксивитамин D), что приводит к усилению резорбции кости остеокластами и повышению всасывания кальция в тонком кишечнике [42, 94]. Другой — с эктопической секрецией паратгормона — является очень редкой патологией, в настоящее время документально подтвержденной всего у восьми пациентов [42, 72].

**Факторы, потенцирующие развитие ГК.** Имобилизация приводит к повышению резорбции кальция из костей. Анорексия, тошнота и рвота усиливают вызванное дегидратацией уменьшение экскреции кальция почками. Гормональная терапия (эстрогенами, антиэстрогенами, андрогенами и прогестинами) может вызывать ГК; ее могут усугублять тиазидные диуретики, повышая канальцевую реабсорбцию кальция.

Частота развития ОАГК в зависимости от типа опухоли [111]: опухоли легкого — 27,3, опухоли молочной железы — 25,7, миеломная болезнь — 7,3, опухоли головы и шеи — 6,9, анонимные опухоли — 4,7, лимфомы/лейкозы — 4,3, опухоли почки — 4,3, опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 4,1%. В то же время существует ряд опухолей, при которых, несмотря на высокую частоту развития костных метастазов, ОАГК практически никогда не возникает: это мелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы и колоректальный рак.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГК

Не существует четкой корреляции между симптомами ГК и концентрацией кальция в сыворотке крови [104, 111]. Быстрая диагностика ГК часто затруднена, так как ее симптомы неспецифичны и часто могут приписываться проявлениям хронического процесса или терминальных стадий заболевания. Клинические симптомы проявляются, как правило, при уровне кальция в сыворотке крови выше 3,49 ммоль/л. Следует подчеркнуть, что клиническая манифестация тесно связана со скоростью наступления ГК. Нейромышечные симптомы обычно более выражены у людей пожилого возраста. К ранним симптомам относят полиурию, никтурию, полидипсию, анорексию, утомляемость, слабость; к поздним — апатию, раздражительность, депрессию, снижение концентрации внимания, психические расстройства, кому; выраженную мышечную слабость; тошноту, рвоту, «неопределенную» боль в животе, запор и непроходимость, повышение желудочной секреции, острый панкреатит; зуд; нарушения зрения [58, 84, 111].

**Неврологические симптомы.** Повышение уровня кальция приводит к снижению нейромышечной возбудимости, которая ведет к гипотонии гладких и

поперечно-полосатых мышц. Выраженность симптомов коррелирует с концентрацией ионизированного кальция в сыворотке крови. Нейромышечные симптомы включают ослабление и уменьшение выраженности глубоких сухожильных рефлексов. Уменьшается сила мышц, в том числе и дыхательных. Повреждение ЦНС может манифестировать как бредом с симптомами нарушения личности, нарушением мышления, дезориентацией, бессвязной речью, так и психотическими симптомами, такими, как галлюцинации и мании. Притупление сознания прогрессирует по мере повышения концентрации кальция и может перейти в ступор или кому. Местные неврологические симптомы проявляются нечасто, однако ГК приводит к повышению уровня белка в цереброспинальной жидкости, что сопровождается головной болью. Головная боль может усугубляться тошнотой и дегидратацией. Изменения энцефалограммы выявляют у пациентов со значительной ГК [4, 58, 111].

**Кардиоваскулярные симптомы.** ГК сопровождается повышением сократимости и возбудимости миокарда. Электрокардиографические изменения характеризуются замедлением проводимости, включая продление интервала *P–R*, расширением комплекса *QRS*, сокращением интервала *Q–T*, *ST*-сегмент может быть укорочен или отсутствовать, имеется более крутой наклон проксимальной части волны *T* с более ранним пиком. ГК повышает чувствительность пациентов к фармакологическому действию сердечных гликозидов. При превышении концентрации кальция 3,99 ммоль/л расширяется зубец *T*, приводя ко вторичному увеличению интервала *Q–T*. При дальнейшем возрастании уровня кальция могут развиваться брадикардия и блок ветвей предсердно-желудочного пучка [58]. Частичный или полный *AV*-блок может развиваться при концентрации кальция около 4,49 ммоль/л и трансформироваться в полную блокаду, асистолию и остановку сердца [4, 111].

**Гастроинтестинальные симптомы.** Симптомы со стороны ЖКТ, вероятно, связаны с подавляющим действием ГК на автономную нервную систему ЖКТ и соответственно гипотонию гладких мышц. ГК часто сопровождается повышением секреции *HCl*, что увеличивает выраженность симптоматики. Анорексия, тошнота и рвота усиливаются вследствие увеличения остаточного объема желудочного содержимого. Запоры обостряются вследствие дегидратации. Выраженность боли в животе может нарастать вследствие запора, и часто это считают симптомом острой непроходимости [4].

**Почечные симптомы.** ГК является причиной обратимого тубулярного дефекта почек, в результате чего снижается концентрационная способность и развивается полиурия. Уменьшение потребления жидкости и полиурия приводят к развитию симптомокомплекса дегидратации: жажда, сухость слизистых оболочек, нарушение потоотделения, сниже-

ние тургора кожи, повышение концентрации мочи. Снижение проксимальной реабсорбции калия, магния и натрия приводит к истощению уровня воды и солей и как следствие — к клеточной дегидратации и гипотензии. Почечная недостаточность может развиваться в результате уменьшения гломерулярной фильтрации — одного из частых осложнений у пациентов с миеломной болезнью [4, 58].

**Костные симптомы.** ГК при злокачественных новообразованиях может быть результатом остеолитических метастазов или гуморально опосредованной резорбции костей со вторичными переломами, деформацией скелета и болевым синдромом.

### ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нормальный уровень кальция в сыворотке крови составляет 9,0–10,3 мг/дл (4,5–5,2 мЭкв/л или 2,25–2,57 ммоль/л) для мужчин и 8,9–10,2 мг/дл (4,4–5,1 мЭкв/л или 2,22–2,54 ммоль/л) для женщин. Клиническая симптоматика как гипо-, так и ГК обусловлена изменением уровня ионизированного кальция, определение которого, как правило, не является рутинным исследованием, однако проводить его желательно во всех учреждениях онкологического профиля. Корректность определения уровня кальция включает коррекцию с учетом концентрации альбумина в сыворотке крови [52]:

(нормальный альбумин — альбумин пациента) · 0,8) + общий уровень кальция пациента.

Эта формула достаточно точна, за исключением случаев, когда в сыворотке крови повышается уровень парапротеинов, например при миеломной болезни, или имеется продуцирование кальцийсвязывающих иммуноглобулинов [46, 52]. В этом случае необходимо лабораторное определение уровня ионизированного кальция. Кроме того, ацидоз приводит к снижению фракции белковосвязанного кальция (повышению уровня ионизированного), алкалоз — к повышению таковой [111].

**Кроме уровня кальция, при ГК необходимо определять [27]: сывороточную щелочную фосфатазу** (уровень фермента может повышаться как при гиперпаратиреозидизме, так и при метастатическом поражении костей или печени; нормальный уровень характерен для ГК при миеломной болезни); **азот мочевины и креатинин** (прямым результатом влияния ГК на почки является азотемия и нарушение реабсорбции первичной мочи, то есть явления полиурии); **иммунореактивный паратгормон** (его уровень повышается при патологии паразитовидных желез и обычно снижается при ОАГК); ***PTHrP***; **сывороточный 1,25-дигидроксикальциферол** у пациентов с гематологическими заболеваниями; концентрацию других **электролитов** в сыворотке крови (фосфаты, магний; отмечается повышение концентрации сывороточного хлорида, хроническая ГК часто осложняется почечным канальцевым ацидозом).

**Основанием для диагноза ОАГК является наличие следующих симптомов [6]:** низкий или нормальный

уровень паратгормона в сыворотке крови в сочетании с ГК; повышенное содержание РТНгР; метаболический алкалоз; низкий уровень 1,25-дигидроксихолестерола в сыворотке крови.

**Профилактика ГК:** адекватная гидратация (3–4 л жидкости в день при отсутствии противопоказаний); адекватное потребление соли; профилактика и устранение тошноты и рвоты; адекватная двигательная активность пациента; коррекция эпизодов лихорадки; осторожность в применении препаратов, ингибирующих экскрецию калия или снижающих почечный кровоток, так же как и препаратов, содержащих кальций, витамин D и A, ретиноиды [111].

### ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ ГК

ГК является угрожающим жизни состоянием, которое при отсутствии соответствующего лечения приводит, как и печеночная или метаболическая энцефалопатия, к потере сознания и коме. Симптоматическое лечение пациентов с ГК в первую очередь включает коррекцию дегидратации и повышение экскреции кальция почками с последующим применением специфических гипокальциемических препаратов, ингибирующих резорбцию костей (кальцитонин, бисфосфонаты, нитрат галлия и т.д.) [12, 104]. Эффективность и схема окончательного лечения определяются терапией, направленной на основной опухолевый процесс, на фоне которого развилась ОАГК [66]. Одно время считалось, что активное внутривенное введение жидкости — основное лечебное мероприятие для восстановления объема циркулирующей крови и скорости клубочковой фильтрации, для разрыва порочного круга и предотвращения прогрессирования ГК, однако подобное воздействие чревато избыточной гидратацией с последующими связанными с ней осложнениями [111]. В то же время парентеральная гидратация изотоническим раствором NaCl с последующим назначением диуретиков является относительно эффективным средством, так как параллельно экскреции натрия в проксимальных отделах почечных канальцев происходит и экскреция кальция [109], но при этом должны учитываться потеря воды и дегидратация при рвоте. Соответственно в результате проводимой терапии происходит выделение кальция с мочой, а также увеличивается объем циркулирующей крови. Петлевые диуретики (фуросемид, буметанид, этакриновая кислота и др.) индуцируют кальцийурию, ингибируя реабсорбцию кальция в восходящем участке петли Генле, однако они не могут использоваться до достижения достаточного объема циркулирующей жидкости [100]. Экскреция кальция происходит параллельно экскреции натрия, калия и магния [98].

Применение тиазидных диуретиков противопоказано, так как они могут усилить ГК вследствие повышения канальцевой реабсорбции кальция.

После устранения основных проявлений дегидратации последующая стимуляция экскреции каль-

ция достигается назначением петлевых диуретиков в умеренных дозах, например фуросемида по 20–40 мг каждые 6–12 ч. Агрессивное лечение с использованием фуросемида в высоких дозах (80–100 мг каждые 2–4 ч) является проблематичным из-за необходимости параллельного введения больших объемов солевых растворов для предотвращения внутрисосудистой дегидратации [100]. Необходим также постоянный мониторинг гемодинамики во избежание гипергидратации и сердечной декомпенсации, а также частое измерение объема мочи и содержания электролитов для предотвращения угрожающих жизни гипофосфатемии, гипокалиемии и гипомагниемии [44, 87].

Основным направлением в лечении при ГК считается использование веществ, ингибирующих активность остеокластов и резорбцию кости. К наиболее широко применяемым относятся бисфосфонаты, другие препараты, такие как кальцитонин, митрамицин и нитрат галлия, применяют значительно реже.

**Бисфосфонаты (БФ)** являются аналогами пирофосфата, обладающими высокой аффинностью к неорганическому компоненту костного матрикса. Связываясь с гидроксиапатитом, они повышают резистентность кости к гидролитическому разложению фосфатазами, благодаря чему ингибируют как нормальную, так и опухолевую резорбцию кости. Препараты этой группы не являются собственно цитотоксическими, однако они оказывают влияние на костный обмен, нарушенный опухолевым процессом. БФ предотвращают или замедляют резорбцию кости, вызванную опухолевой инвазией [32]. Ингибируя остеокластическую активность, они достоверно замедляют прогрессирование в костных очагах, повышают стабильность костной структуры и существенно уменьшают выраженность болевого синдрома [31]. Кроме того, БФ тормозят процесс дифференцировки остеокластов из моноцит-макрофагальных предшественников [24]. Еще одним результатом действия БФ является ингибирование адгезии опухолевых клеток на костном матриксе и их инвазии, возможно, за счет уменьшения локального высвобождения цитокинов из разрушаемой кости [64, 111]. БФ также уменьшают выраженность других проявлений активированного опухолевым процессом остеолита, в первую очередь ОАГК [64].

В настоящее время БФ считаются наиболее активными препаратами для лечения при ОАГК. В связи с их плохой всасываемостью в ЖКТ используют только парентеральные формы. Первым препаратом этой группы был **этидронат натрия**, в настоящее время вытесненный более активными соединениями. Кроме того, негативной особенностью этидроната натрия является остеомалация и патологические переломы, развивающиеся при его длительном приеме в клинически значимых дозах (300–1600 мг/сут или 5–10 мг/кг массы тела в сутки) вследствие ингибирования минерализации и реконструкции костной структуры [31, 33, 47, 57]. В

то же время клодронат, памидронат, алендронат натрия и золедронат, обладая в 10, 100, 1000 и 20 000 раз большей потенциальной способностью ингибировать резорбцию кости, чем этидронат, применяются в дозах значительно более низких, чем оказывающие побочные эффекты на реконструкцию и минерализацию кости [11, 14–16, 25, 60, 73, 79].

Все БФ являются эффективными средствами для быстрой коррекции ГК. Многочисленные исследования подтверждают их высокую эффективность по сравнению с применением только регидратации и диуретиков, а также других антирезорбтивных препаратов, таких, как кальцитонин [31, 34, 56, 70]. При внутривенном введении БФ эффект лечения проявляется на 2-е–3-и сутки, нормокальциемия наступает на 3-и–5-е сутки, полный эффект лечения наблюдается через неделю. Продолжительность эффекта после окончания лечения зависит от многих факторов — индивидуальных особенностей больного, типа опухоли, дозы и вида БФ [36, 41, 87, 89, 111]. При рецидиве ГК повторное использование БФ, как правило, обеспечивает соответствующий клинический эффект [111].

По данным многих исследователей (рандомизированные плацебо-контролируемые исследования) применение **клюдроната** и памидроната позволяет купировать ГК у 40–100% пациентов. Доказано, что продолжительный пероральный прием клодроната в дозе 1600–2400 мг предотвращает рецидивы ГК, образование новых литических очагов и патологических переломов позвонков у пациентов с раком молочной железы и миеломной болезнью [63, 76]. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности 7-дневного применения клодроната в суточной дозе 300 мг на фоне регидратации свидетельствовали о нормализации уровня кальция у 81% пациентов с опухолями различной локализации по сравнению с таковыми у 21% больных при применении плацебо ( $p = 0,0003$ ) [91]. Наиболее часто для купирования ОАГК используют следующий режим введения клодроната: 300 мг 5 раз в сутки внутривенно. Следует отметить, что эффект лечения связан с величиной суммарной дозы — однократное применение препарата в дозе 1500 мг внутривенно также эффективно, как и предыдущий режим [24, 40, 74]. Некоторые центры используют и более низкие дозы, например 300 мг/сут в течение 2–3 дней или 600 мг/сут однократно. У большинства пациентов рецидив ГК после применения только внутривенных инфузий этого БФ возникает через месяц после их завершения, что приводит к необходимости повторных инфузий препарата [3].

Эффективность **памидроната** (Аредия®; «Novartis Pharma AG») как средства для купирования ГК подтверждают многочисленные исследования. Так, однократное введение памидроната позволяет достичь нормокальциемии у большинства пациентов [106]. При проведении исследования с эскалацией

дозы (30, 45, 60 и 90 мг) памидронат вводили внутривенно в виде 24-часовой инфузии. Нормализация уровня кальция в течение 4–6 дней отмечена у 82,7% пациентов. 8 из 9 пациентов, у которых не была достигнута нормокальциемия, принимали препарат в низких дозах (30 или 45 мг). Продолжительность ремиссии составляла в среднем 1 мес и была дозозависимой [105]. Аналогичные результаты с почти 90% эффективностью при использовании памидроната в дозе 90 мг однократно получены и в других исследованиях [15, 73]. Доказано также, что однократная инфузия памидроната сравнима по эффективности с многократным введением препарата в течение суток [41]. Кроме того, эффективность и безопасность введения памидроната в течение 2 или 4 ч сравнимы с таковыми при проведении 24-часовой инфузии [35, 36, 41].

При сравнении эффективности клодроната (в дозе 1500 мг внутривенно в течение 4 ч) и памидроната (90 мг внутривенно в течение 4 ч) в двойном слепом рандомизированном исследовании установлена идентичная активность обоих препаратов — нормокальциемия была достигнута у 80 и 100% пациентов соответственно (различие статистически недостоверно), однако при использовании памидроната отмечали большую продолжительность эффекта: 28 дней при применении клодроната — 14 дней ( $p = 0,01$ ) [82]. Результаты вышеуказанного исследования подтверждают изoeffективность клодроната по сравнению с памидронатом при условии применения его через более короткие промежутки времени.

**Ибандронат**, БФ третьего поколения, также изучали как средство для купирования ОАГК. В рандомизированном исследовании (II фаза, 174 пациента) выявлено, что применение ибандроната в дозе от 0,6 до 2 мг позволяет достичь нормокальциемии у 44–67% пациентов [77]. В другом исследовании введение ибандроната в дозе от 2 до 6 мг способствовало нормализации уровня кальция у 55–77% из 147 пациентов, при этом продолжительность ответа не зависела от дозы вводимого препарата [86]. Эти два испытания с эскалацией дозы ибандроната подтверждают его эффективность и удовлетворительную переносимость. Исследования последних лет (III фаза) подтвердили эффективность и безопасность применения ибандроната у пациентов с метастатическим поражением костей при раке молочной железы, вводимого в дозе 6 мг в виде 1-часовой внутривенной инфузии с интервалом 3–4 нед [14].

В соответствии с международной программой (International Clinical Development Program) изучали эффективность еще одного препарата — **золедроната** (Зомета®, «Novartis Pharma AG»), в тысячи раз потенциально более активного, чем этидронат и клодронат, в лечении злокачественной ГК [60]. При проведении I фазы исследования с эскалацией дозы золедроната у пациентов с ОАГК (коррегированный кальций в сыворотке крови превышал 2,75 ммоль/л)

подтвердили безопасность и эффективность доз выше 0,2 мг/кг массы тела и выраженный клинический эффект при использовании доз, превышающих 2 мг [16]. Результаты двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (287 пациентов) были посвящены сравнению эффективности 2 режимов введения золедроната (4 и 8 мг внутривенно в течение 5 мин) и памидроната (90 мг внутривенно в течение 2 ч). Изучали частоту полной нормализации уровня кальция в сыворотке крови на 10-е сутки, нормализацию уровня кальция к 4-м суткам, время до появления ответа и среднюю продолжительность нормокальциемии. Эффективность золедроната в дозе как 4, так и 8 мг превышала таковую памидроната по всем исследуемым параметрам. Нормализация уровня кальция в сыворотке крови на 10-е сутки при введении золедроната в дозе 4 мг отмечена у 88,4% пациентов ( $p = 0,002$ ), 8 мг — у 86,7% ( $p = 0,015$ ), в то время как при введении памидроната — всего у 69,7%. Средняя продолжительность нормокальциемии при использовании золедроната почти в 2 раза превышала (32 и 43 сут) аналогичный показатель при применении памидроната (18 сут). При приеме золедроната также зафиксировано более выраженное снижение активности биохимических маркеров костной резорбции. Наиболее частыми побочными эффектами были лихорадка, гипофосфатемия и бессимптомная гипокальциемия, не требовавшие специальной коррекции. Нарушения функции почек отмечены только при использовании золедроната в дозе 8 мг, однако различия в клинической эффективности обоих режимов весьма незначительны. Пациентам, у которых отсутствовала реакция на начальную терапию или был диагностирован рецидив в течение 56 сут, назначали повторное лечение золедронатом (болюсно в дозе 8 мг). Более чем у половины (52%) этих пациентов полная нормализация уровня кальция сохранялась в среднем в течение 15 сут. По мнению авторов, золедронат в дозе 4 мг является более эффективным, чем памидронат в стандартных дозах, и достаточно безопасным для лечения пациентов со злокачественной ГК [59]. По данным J. Verenson и R. Hirschberg, более предпочтительным и безопасным является 15-минутное введение золедроната [10].

Терапию БФ следует проводить сразу же после выявления ГК, так как снижение уровня кальция начинается через 2–4 дня после начала терапии, достигая минимума через 4–7 дней. Нормокальциемия отмечается через 4–7 дней у 60–90% пациентов, продолжительность ответа колеблется от 1 до 3 нед [22, 36, 40, 45, 47, 78, 86, 95]. При сравнении эффективности памидроната и золедроната (рандомизированное исследование) установлена статистически достоверно высшая эффективность последнего (уровень корригированного кальция в сыворотке крови достигал к 10-м суткам 2,7 ммоль/л у 70 и 88% пациентов соответственно) [59, 90].

В экспериментальных работах выявлено: введение БФ приводит к азотемии, что делает потенциально опасным их применение у больных с почечной недостаточностью [22, 32]. В эксперименте также продемонстрировано кумулятивное поражение собирательных канальцев при многократных инъекциях золедроната [80, 81]. Описаны случаи, когда многократное применение БФ было причиной или усугубляло почечную недостаточность [62]. Несмотря на то что ГК часто является причиной почечной недостаточности, у пациентов с ОАГК эффективное ее лечение способствует улучшению почечной функции [25, 34]. В соответствии с рекомендациями American Society of Clinical Oncology нет необходимости снижать дозу памидроната или золедроната при уровне креатинина в сыворотке крови ниже 265,2 мкмоль/л (3,0 мг/дл), однако следует помнить о недопустимости сокращения оговоренной продолжительности инфузии [38].

**Кальцитонин** — полипептидный гормон, секретруемый клетками щитовидной и паращитовидной желез, являющийся антагонистом физиологических эффектов паратгормона на уровне костной и почечной резорбции кальция. Однако точно не установлено, играет ли он важную роль в кальциевом гомеостазе. Тем не менее, кальцитонин быстро ингибирует резорбцию кальция из костной ткани и снижает реабсорбцию кальция почками — эффект наступает быстрее, чем при использовании других препаратов, — в течение 12–24 ч, однако редуция кальция небольшая и преходящая, составляет в среднем 1 мг/дл, или 0,25 ммоль/л [13, 114]. Под действием гормона развиваются гипокальциемия и гиперфосфатемия [18]. Более активным и с более длительным периодом действия, чем человеческий, является кальцитонин лосося [114]. К сожалению, достаточно часто на кальцитонин развивается аллергическая реакция. Кроме того, при повторном применении, как правило, эффективность снижается даже при использовании доз, превышающих рекомендуемые. У пациентов, чувствительных к кальцитонину, дополнительное использование БФ позволяет ускорить достижение нормокальциемии и увеличить продолжительность эффекта [85, 105]. Отсутствие миелотоксического действия позволяет использовать кальцитонин у больных с тромбоцитопенией. По данным литературы, ГК при злокачественных новообразованиях или первичном гиперпаратиреозе временно купируется кальцитонином у 75–90% больных [96, 101, 108].

**Митрамицин** — противоопухолевый антибиотик — ингибитор синтеза РНК остеокластов, тормозящий резорбцию кости остеокластами в дозах, значительно более низких, чем цитостатические. При изучении действия митрамицина на костную кинетику выявлено преимущественное влияние препарата на процессы костной резорбции и слабое влияние на костеобразование [46]. Торможение резорбции кости начинается через 6–12 ч после введения

препарата и длится 3–7 дней. Клинически действие митрамицина характеризуется снижением уровня кальция и фосфора в крови и наличием кальция и гидроксипролина в моче [49, 75, 79]. Обычно при ГК после инъекции препарата в дозе 25–30 мкг/кг массы тела уровень кальция стабилизируется через 12 ч и затем снижается, достигая минимального значения через 48 ч [75, 79]. Многократное введение митрамицина позволяет купировать ГК в течение нескольких недель, однако без адекватного лечения по поводу основного заболевания возникает рецидив ГК [49]. Как правило, однократное введение митрамицина в дозе 20–25 мкг/кг хорошо переносится, однако длительное использование препарата обуславливает коагулопатии, нефротоксичность, значительные биохимические нарушения [1, 2, 5, 9, 30, 49, 61, 83]. Быстрое внутривенное введение обычно сопровождается тошнотой и рвотой [49]. До появления БФ митрамицин длительное время считался основным средством для лечения больных с ГК [79].

**Галлия нитрат** исследовали как цитостатический агент, при этом случайно был обнаружен его гипокальциемический эффект, превышающий таковой этидроната [110]. Галлия нитрат влияет на АТФ-зависимый протонный насос мембран остеокластов. Это ослабляет окисление и растворение остеокластами подлежащего костного матрикса [111]. Препятствием для его использования, включая пролонгированную 5-дневную инфузию (200 мг/м<sup>2</sup> площади тела в сутки) [55, 87], является его нефротоксичность, потенцируемая другими нефротоксичными препаратами, например аминогликозидами и амфотерицином В [110]. Галлия нитрат также можно использовать в виде ежедневных подкожных инъекций для предотвращения резорбции и сохранения костной массы у пациентов со множественной миеломой [112].

**Глюкокортикоиды** эффективны в качестве гипокальциемического агента в первую очередь при стероидчувствительных опухолях (лимфома, миелома, в меньшей степени — рак молочной железы) и у пациентов с повышенным синтезом или поступлением витамина D (саркоидоз, гипервитаминоз D) [13, 65, 84, 102, 113]. Глюкокортикоиды повышают экскрецию кальция почками и ингибируют опосредованную витамином D абсорбцию кальция в ЖКТ [53, 103]. Кроме того, одним из механизмов действия глюкокортикоидов может быть блокирование стимулирующего эффекта ИЛ-1 и ИЛ-6 на остеокласты [99]. К недостаткам терапии относится то, что ответ обычно развивается медленно — снижение концентрации кальция в сыворотке крови отмечается через 1–2 нед от начала терапии. Возможно пероральное использование гидрокортизона (100–300 мг/сут) или других глюкокортикоидов в эквивалентных дозах, однако побочные эффекты в случае длительной терапии ограничивают их использова-

ние даже у пациентов с удовлетворительным ответом на терапию.

**Неорганические фосфаты** являются минимально эффективным средством для длительного перорального применения при слабой и умеренной ГК. Введение неорганических фосфатов (пероральное или через назогастральный зонд в виде нейтрального фосфата [54]) обеспечивает снижение уровня кальция в крови, уменьшение выделения кальция с мочой [34] и депонирование его в мягких тканях [29]. Их использование ограничивается индивидуальной непереносимостью и токсичностью — от 25 до 50% пациентов не переносят фосфаты, принимаемые перорально [34, 44, 87]. Более того, необходимо помнить, что противопоказанием к применению фосфатов является норма- и гиперфосфатемия, а также почечная недостаточность.

**Ингибиторы синтеза простагландинов** такие, как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), также характеризуются умеренной активностью в отношении ОАГК. У пациентов, у которых другая терапия оказалась неэффективна, возможно применение аспирина (концентрация салицилата в сыворотке должна составлять 20–30 мг/дл) или индометацина в дозе 25 мг каждые 6 ч [18, 26, 93].

**Цитостатическая терапия.** При внутривенном введении цисплатина в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> снижение уровня кальция сохраняется в среднем на протяжении 34 дней. Гипокальциемический эффект не коррелировал с уменьшением размеров опухоли. В то же время при химиочувствительных опухолях эффект терапии коррелирует с нормализацией концентрации кальция в сыворотке крови [51].

При неэффективности терапевтических мер можно проводить перитонеальный диализ или гемодиализ. Кроме того, у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью, или сердечной недостаточностью невозможно проведение активной гидратации, и в этом случае диализ также является методом выбора [21, 50]. Его проведение позволяет быстро снизить уровень кальция, однако диализ относится к числу редко используемых при лечении ГК методов. В настоящее время нет четких рекомендаций относительно уровня гломерулярной фильтрации, при котором необходимо проводить диализ для коррекции ГК, однако большинство авторов считает показанием уровень около 10–20 мл/мин либо наличие сопутствующей тяжелой сердечной недостаточности.

**Новые направления в лечении ГК.** Система лигандов, активирующих рецепторы ядерного фактора κВ (receptor activator of nuclear factor κB ligand — RANKL), является молекулярным путем, приводящим к увеличению численности и дифференцировке остеокластов, что в свою очередь лежит в основе резорбции костей при ОАГК. Вещества, нарушающие работу этой системы, такие, как рекомбинантный остеопротегерин (рецептор-ловушка для RANKL) или моноклональные антитела непосред-

ственно к RANKL в настоящее время рассматриваются как новые терапевтические средства для лечения при ОАГК, так же, как антитела, нейтрализующие РТНгР. Результаты экспериментальных работ, а также небольших клинических исследований эффективности этих препаратов у женщин с остеопорозом подтверждают существенное уменьшение резорбции костей [7, 8, 92]. Насколько эти препараты окажутся эффективными и безопасными при лечении больных со злокачественной ГК, будут ли они эффективнее БФ, — в настоящее время неизвестно.

#### Опыт применения золедроната у больных с ОАГК.

Клинически значимая ГК (3–3,25 ммоль/л, что соответствует II–III стадии ГК по шкале NCI CTC) отмечена у 3 больных раком молочной железы. У 1 больной выявлено раннее — через 14 мес после хирургического лечения — продолжение болезни с множественным метастатическим поражением костей и легких. У 2 пациенток впервые установлена IV стадия рака молочной железы: у 1 — с множественным метастатическим поражением костей и множественными метастазами в костях и у 1 — с отечно-инфильтративной формой рака молочной железы и множественными метастазами в костях. При первичном обращении у всех больных выявлены нейромышечные симптомы (головная боль, уменьшение силы мышц, выраженная слабость, значительная утомляемость, заторможенность, частичная дезориентация, у 1 больной — нарушение речи), гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, ухудшение аппетита, запоры), симптомы со стороны мочевыделительной системы (уменьшение потребления жидкости, полиурия и вследствие этого — дегидратация; в 1 случае — умеренная (I стадия NCI CTC) гиперкалиемия и повышение уровня креатинина). Кроме ГК, у всех больных выявлено повышение уровня щелочной фосфатазы >1000 IU. Статус по шкале ECOG оценен в 2 балла.

У всех больных на фоне дезинтоксикационной терапии и цикловой полихимиотерапии применяли золедронат в разовой дозе 4 мг (препарат Зомета®, «Novartis Pharma AG») с повторными введениями 1 раз в 28 дней. Полихимиотерапию проводили по схемам FAC (в 2 случаях) и TAC (в 1 случае). Золедронат ввели пациенткам 4–6 раз.

При мониторинге уровня кальция установленные следующие закономерности: снижение уровня кальция регистрировали со 2–3-х суток после начала лечения золедронатом. К 7–10-м суткам после введения уровень кальция нормализовался у всех больных, а после 22-х — появилась тенденция к его повышению у 1 пациентки (исходный высокий уровень не был достигнут), у 2 больных концентрация кальция в сыворотке крови оставалась стабильной в пределах нормы. Повторное введение золедроната способствовало нормализации уровня кальция сыворотки крови у той из пациенток, для которой первое введение обеспечило лишь временный эффект;

дальнейшее лечение дало возможность поддерживать уровень кальция на нормальном уровне на протяжении всего периода наблюдения у всех больных. Обратное развитие клинической симптоматики коррелировало с уровнем кальция: улучшение самочувствия и состояния отмечено с некоторым запозданием — на 4–5-е сутки после введения золедроната, практическая нормализация к 14–15-му дню после введения. Уровень щелочной фосфатазы сыворотки крови также начал снижаться начиная с 7–15-х суток после начала лечения, и у 1 пациентки достиг нормы; у 2 больных — снизился и стабилизировался в пределах 500–600 IU на протяжении всего периода лечения золедронатом.

Следует отметить, что кроме симптомокомплекса ОАГК, все больные отмечали болевой синдром различной степени выраженности, связанный с метастатическим поражением костей. Все пациентки до начала лечения нуждались в обезболивании: 1 — НПВП (диклофенак в максимальной суточной дозе 150 мг/сут), 2 — синтетическими наркотическими анальгетиками (трамадол) в сочетании с НПВП. Уменьшение выраженности боли отмечено вследствие проводимого лечения золедронатом через 7–15 дней после первого введения; эффект усиливался и поддерживался на протяжении всего периода наблюдения за больными. Необходимость в наркотических анальгетиках исчезла после первого введения, последующие привели к значительному снижению дозы НПВП. После 4-го введения золедроната у 2 больных сохранилась потребность в однократном (на ночь) приеме 25 мг диклофенака. Перед началом второго курса лечения статус по шкале ECOG оценен в 1 балл и оставался стабильным на протяжении всего периода лечения золедронатом.

Период наблюдения больных составил 12 мес. У всех пациенток прогноз был неблагоприятным. У 1 больной достигнута стабилизация процесса и после 6 курсов полихимиотерапии на фоне золедроната назначена поддерживающая гормональная терапия летрозолом. В настоящее время пациентка жива, ее состояние стабильно. У 2 пациенток после 4–6 курсов лечения отмечено прогрессирование заболевания со стороны висцеральных метастатических очагов. За время наблюдения уровень кальция сыворотки крови оставался стабильным, повторные эпизоды ГК не регистрировали.

Таким образом, использование золедроната для лечения при ГК у больных метастазирующим раком молочной железы с наличием неблагоприятных прогностических признаков в комплексе с дезинтоксикационной терапией и полихимиотерапией позволило нормализовать уровень кальция сыворотки крови, улучшить состояние и самочувствие пациенток, значительно снизить суточную дозу НПВП и отменить прием наркотических анальгетиков.



## ВЫВОДЫ

1. В настоящее время не существует единого руководства для лечения больных с ОАГК. Как правило, основными методами лечения умеренной и тяжелой ГК (уровень скорректированного кальция в сыворотке крови выше 3 ммоль/л) считаются регидратация (200–500 мл/ч изотонического раствора в зависимости от состояния сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы), агрессивный кальцийурез с использованием петлевых диуретиков при достижении нормоволемии и внутривенное введение ингибиторов костной резорбции — БФ (клодронат в дозе 1500 мг в течение 2 ч, памидронат в дозе 60–90 мг — 2 ч, золедронат в дозе 4 мг — 15 мин) [25].

2. Оптимальный режим и схемы применения различных БФ в сочетании с различными видами противоопухолевой терапии требуют дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ahr DJ, Scialla SJ, Kimball DB. Acquired platelet dysfunction following mithramycin therapy. *Cancer* 1978; **41**: 448–54.
2. Ashby MA, Lazarchick J. Acquired dysfibrinogenemia secondary to mithramycin toxicity. *Am J Med Sciences* 1986; **292**: 53–5.
3. Atula ST, Tahtela RK, Nevalainen JI, Pylkanen LH. Clodronate as a single-dose intravenous infusion effectively provides short-term correction of malignant hypercalcemia. *Acta Oncol* 2003; **42**: 735–40.
4. Bajorunas DR. Clinical manifestations of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 1990; **17** (suppl 5): 16–25.
5. Bashir Y, Tomson CR. Cardiac arrest associated with hypokalaemia in a patient receiving mithramycin. *Postgrad Med J* 1988; **64**: 228–9.
6. Beers MH, Berkow R, eds.: *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 17th ed., Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories, 1999. 432 p.
7. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; **16**: 348–60.
8. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS. A single-dose placebo-controlled trial of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004; **19**: 1059–66.
9. Benedetti RG, Heilman KJ, Gabow PA. Nephrotoxicity following single dose mithramycin therapy. *Am J Nephrol* 1983; **3**: 277–8.
10. Berenson J, Hirschberg R. Safety and convenience of a 15-minute infusion of zoledronic acid. *The Oncologist* 2004; **9**: 319–29.
11. Berenson JR, Rosen L, Vescio R, et al. Pharmacokinetics of pamidronate disodium in patients with cancer with normal or impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1997; **37**: 285–90.
12. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992; **326**: 1196–203.
13. Binstock ML, Mundy GR. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann Intern Med* 1980; **93**: 269–72.
14. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. MF 4265 Study Group. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003; **14**: 1399–405.
15. Body JJ, Dumon JC. Treatment of tumor-induced hypercalcemia with the bisphosphonate pamidronate: dose-response relationship and influence of the tumour type. *Ann Oncol* 1994; **5**: 359–63.
16. Body JJ, Lortholary A, Romieu G, et al. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. *J Bone Miner Res* 1999; **14**: 1557–61.

17. Bonjour JP, Philippe J, Guelpa G, et al. Bone and renal components in hypercalcemia of malignancy and response to a single infusion of clodronate. *Bone* 1988; **9**: 123–30.

18. Brenner DE, Harvey HA, Lipton A, Demers L. A study of prostaglandin E<sub>2</sub>, parathormone, and response to indomethacin in patients with hypercalcemia of malignancy. *Cancer* 1982; **49**: 556–61.

19. Broadus AE, Mangin M, Ikeda KL, et al. Humoral hypercalcemia of cancer: identification of a novel parathyroid hormone-like peptide. *N Engl J Med* 1988; **319**: 556–63.

20. Calafato A, Jessup AL. Body fluid composition, alteration in hypercalcemia. In: McNally JC, Somerville ET, Miaskowski C, eds: *Guidelines for Oncology Nursing Practice*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2nd Edition, 1991: 397–401.

21. Cardella CJ, Birkin BL, Rapoport A. Role of dialysis in the treatment of severe hypercalcemia: report of two cases successfully treated with hemodialysis and review of the literature. *Clin Nephrol* 1979; **12**: 285–90.

22. Cheer SM, Noble S. Zoledronic acid. *Drugs* 2001; **61**: 799–805.

23. Clines GA, Guise TA. Hypercalcemia in hematologic malignancies and in solid tumors associated with extensive localized bone destruction. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2003: 251–6.

24. Coleman RE. Management of bone metastases. *The Oncologist* 2000; **5**: 463–70.

25. Coleman RE. Bisphosphonates: Clinical Experience. *The Oncologist* 2004; **9**: 14–27.

26. Coombes RC, Neville AM, Bondy PK. Failure of indomethacin to reduce hydroxyproline excretion or hypercalcemia in patients with breast cancer. *Prostaglandins* 1976; **12**: 1027–35.

27. Coward DD. Hypercalcemia knowledge assessment in patients at risk of developing cancer-induced hypercalcemia. *Oncol Nurs For* 1988; **15**: 471–6.

28. Dodwell DJ. Malignant bone resorption: cellular and biochemical mechanisms. *Ann Oncol* 1992; **3**: 257–67.

29. Eisenberg E. Effect of intravenous phosphate on serum strontium and calcium. *N Engl J Med* 1970; **282**: 889–92.

30. Fillastre JP, Maitrot J, Canonne MA. Renal function and alterations in plasma electrolyte levels in normocalcaemic and hypercalcaemic patients with malignant diseases, given an intravenous infusion of mithramycin. *Chemotherapy* 1974; **20**: 280–95.

31. Fleisch H. Bisphosphonates. Pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs* 1991; **42**: 919–44.

32. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; **19**: 80–100.

33. Flora L, Hasing GS, Cloyd GG. The long-term skeletal effects of EHDP in dogs. *Metabol Bone Dis Rel Res* 1981; **3**: 289–300.

34. Goldsmith RS, Ingbar SH. Inorganic phosphate treatment of hypercalcemia of diverse etiologies. *N Engl J Med* 1966; **274**: 1–7.

35. Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH, et al. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol* 1992; **10**: 134–42.

36. Gucalp R, Theriault R, Gill I, et al. Treatment of cancer-associated hypercalcaemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Arch Intern Med* 1994; **154**: 1935–44.

37. Guise TA, Yin JJ, Taylor SD, et al. Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis. *J Clin Invest* 1996; **98**: 1544–49.

38. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 4042–57.

39. Horiuchi N, Caufield MP, Fisher JE, et al. Similarity of synthetic peptide from human tumor to parathyroid hormone in vivo and in vitro. *Science* 1987; **248**: 1566–8.

40. **Hortobagyi GN, Piccart-Gebhart MJ.** Current management of advanced breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; **23**: 1–5.
41. **Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al.** Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1785–91.
42. **Horwitz MJ, Stewart AF.** Humoral hypercalcemia of malignancy. In: Favus MF, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5<sup>th</sup> ed. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2003: 246–50.
43. **Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, et al.** Direct comparison of sustained infusion of human parathyroid hormone-related protein-(1-36) [hPTHrP-(1-36)] versus hPTH-(1-34) on serum calcium, plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations, and fractional calcium excretion in healthy human volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 1603–9.
44. **Ignoffo RJ, Tseng A.** Focus on pamidronate: a bisphosphonate compound for the treatment of hypercalcemia of malignancy. *Hospital Formulary* 1991; **26**: 774–86.
45. **Jacobs TP, Siris ES, Bilezikian JP, et al.** Hypercalcemia of malignancy: treatment with intravenous dichloromethylene diphosphonate. *Ann Intern Med* 1981; **94**: 312–6.
46. **John R, Oleesky D, Issa B, et al.** Pseudohypercalcemia in two patients with IgM paraproteinaemia. *Ann Clin Biochem* 1997; **34**: 694–6.
47. **Jung A.** Comparison of two parenteral diphosphonates in hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1982; **72**: 221–6.
48. **Kakonen SM, Selander KS, Chirgwin JM, et al.** Transforming growth factor-beta stimulates parathyroid hormone-related protein and osteolytic metastases via Smad and mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *J Biol Chem* 2002; **277**: 24571–8.
49. **Kiang DT, Lokcn MK, Kennedy BJ.** Mechanism of the hypocalcemic effect of mithramycin. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; **48**: 341–4.
50. **Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, et al.** Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron* 1996; **72**: 424–8.
51. **Lad TE, Mishoulam HM, Shevrin DH, et al.** Treatment of cancer-associated hypercalcemia with cisplatin. *Arch Intern Med* 1987; **147**: 329–32.
52. **Ladenson JH, Lewis JW, McDonald JM, et al.** Relationship of free and total calcium in hypercalcemic conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; **48**: 393–7.
53. **Lazor MZ, Rosenberg LE.** Mechanism of adrenal-steroid reversal of hypercalcemia in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1964; **270**: 749–55.
54. **Lentz RD, Brown DM, Kjellstrand CM.** Treatment of severe hypophosphatemia. *Ann Intern Med* 1978; **89**: 941–4.
55. **Leyland-Jones B.** Treatment of cancer-related hypercalcemia: the role of gallium nitrate. *Semin Oncol* 2003; **30** (suppl 5): 13–9.
56. **List A.** Malignant hypercalcemia: the choice of therapy. *Arch Intern Med* 1991; **151**: 437–8.
57. **Machado CE, Flombaum CD.** Safety of pamidronate in patients with renal failure and hypercalcemia. *Clin Nephrol* 1996; **45**: 175–9.
58. **Mahon SM.** Signs and symptoms associated with malignancy-induced hypercalcemia. *Cancer Nurs* 1989; **12**: 153–60.
59. **Major P, Lortholary A, Hon J, et al.** Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 558–67.
60. **Major PP, Coleman RE.** Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy: results of the international clinical development program. *Semin Oncol* 2001; **28** (suppl 6): 17–24.
61. **Margileth DA, Smith FE, Lane M.** Sudden arterial occlusion associated with mithramycin therapy. *Cancer* 1973; **31**: 708–12.
62. **Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, et al.** Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003; **64**: 281–9.
63. **McCloskey EV, Dunn JA, Kanis JA, et al.** Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; **113**: 1035–43.
64. **McCloskey EV, Yates AJ, Beneton MN, et al.** Comparative effects of intravenous diphosphonates on calcium and skeletal metabolism in man. *Bone* 1987; **8** (suppl 1): S35–S41.
65. **Mundy GR, Rick ME, Turcotte R.** Pathogenesis of hypercalcemia in lymphosarcoma cell leukemia. *Am J Med* 1978; **65**: 600–6.
66. **Mundy GR.** Pathophysiology of cancer-associated hypercalcemia. *Semin Oncol* 1990; **17** (suppl 5): 10–5.
67. **Mundy GR, Luben RA, Raisz LG.** Bone-resorbing activity in supernatants from lymphoid lines. *N Engl J Med* 1974; **290**: 867–71.
68. **Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA.** Evidence for the secretion of an osteoclast-stimulating factor in myeloma. *New Engl J Med* 1974; **291**: 1041–6.
69. **Mundy GR, Raisz LG.** Big and little forms of osteoclast activating factor. *J Clin Invest* 1977; **60**: 122–8.
70. **Myers WPL, Bookman R.** Studies on the pathogenesis of cancer hypercalcemia. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1976; **88**: 177–90.
71. **Nakayama K, Fukumoto S, Takeda S.** Differences in bone and vitamin D metabolism between primary hyperparathyroidism and malignancy-associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 607–11.
72. **Nussbaum SR, Gaz RD, Arnold A.** Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. *N Engl J Med* 1990; **323**: 1324–8.
73. **Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ.** Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med* 1993; **95**: 297–304.
74. **O'Rourke NP, McCloskey EV, Vasikaran S, Eyres K.** Effective treatment of malignant hypercalcemia with a single intravenous infusion of clodronate. *Br J Cancer* 1993; **67**: 560–3.
75. **Parsons DM, Baum M, Self M.** Effect of mithramycin on calcium and hydroxyproline metabolism in patients with malignant disease. *Br Med J* 1967; **1**: 474–7.
76. **Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, et al.** Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 59–65.
77. **Pecherstorfer M, Herrmann Z, Body JJ, Manegold C.** Randomized phase II trial comparing different doses of the bisphosphonate ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 268–76.
78. **Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, et al.** Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003; **11**: 539–47.
79. **Perlia CP, Gubisch NJ, Wolter J, et al.** Mithramycin treatment of hypercalcemia. *Cancer* 1970; **25**: 389–94.
80. **Pfister T, Atzpodien E, Bauss F.** The renal effects of minimally nephrotoxic doses of ibandronate and zoledronate following single and intermittent intravenous administration in rats. *Toxicology* 2003; **191**: 159–67.
81. **Pfister T.** Comparative renal effects of two intravenously administered bisphosphonates. *Toxicology* 2004; **196**: 169–170.
82. **Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, et al.** A randomized double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcemia of malignancy. *Br J Cancer* 1995; **72**: 1289–93.
83. **Purpora D, Ahern MJ, Silverman N.** Toxic epidermal necrolysis after mithramycin. *N Engl J Med* 1978; **299**: 1412.
84. **Ralston SH, Gallagher SJ, Patel U, et al.** Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality: clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990; **112**: 499–504.
85. **Ralston SH, Gallacher SJ, Dryburgh FJ.** Treatment of severe hypercalcemia with mithramycin and aminohydroxypropylidene bisphosphonate. *Lancet* 1988; **2**: 277.

86. **Ralston SH, Thiebaud D, Herrmann Z.** Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Br J Cancer* 1997; **75**: 295–300.
87. **Ritch PS.** Treatment of cancer-related hypercalcaemia. *Semin Oncol* 1990; **17** (suppl 5): 26–33.
88. **Roodman GD.** Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1655–64.
89. **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 myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; **98**: 1735–44.
90. **Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al.** Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; **7**: 377–87.
91. **Rotstein S, Glas U, Eriksson M, Pfeiffer P.** Intravenous clodronate for the treatment of hypercalcaemia in breast cancer patients with bone metastases — a prospective, randomised placebo-controlled multicentre study. *Eur J Cancer* 1992; **28A**: 890–3.
92. **Sato K, Onuma E, Yocum RC, Ogata E.** Treatment of malignancy-associated hypercalcaemia and cachexia with humanized anti-parathyroid hormone-related protein antibody. *Semin Oncol* 2003; **30** (suppl 16): 167–73.
93. **Seyberth HW, Segre GV, Morgan JL, Hamet P.** Prostaglandins as mediators of hypercalcaemia associated with certain types of cancer. *N Engl J Med* 1975; **293**: 1278–83.
94. **Seymour JF, Gagel RF, Hagemester FB, et al.** Calcitriol production in hypercalcaemic and normocalcaemic patients with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1994; **121**: 633–40.
95. **Shah S, Hardy J, Rees E.** Is there a dose-response relationship for clodronate in the treatment of tumor-induced hypercalcaemia? *Br J Cancer* 2002; **86**: 1235–7.
96. **Sjoberg HE, Hjern B.** Acute treatment with calcitonin in primary hyperparathyroidism and severe hypercalcaemia of other origin. *Acta Chir Scand* 1975; **141**: 90–5.
97. **Stewart AF, Vignery A, Silvergate A, Broadus AE.** Quantitative bone histomorphometry in humoral hypercalcaemia of malignancy: uncoupling of bone cell activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; **55**: 219–27.
98. **Stoltz ML, Nolph KD, Maher JF.** Factors affecting calcium removal with calcium-free peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1971; **78**: 389–98.
99. **Strumpf M, Kowalski MA, Mundy GR.** Effects of glucocorticoids on osteoclast-activating factor. *J Lab Clin Med* 1978; **92**: 772–8.
100. **Suki WN, Yum JJ, Von Minden M.** Acute treatment of hypercalcaemia with furosemide. *N Engl J Med* 1970; **283**: 836–40.
101. **Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall RE.** A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcaemia: cloning and expression. *Science* 1987; **237**: 893–6.
102. **Tashjian AH, Voelkel EF, Levine L.** Effects of hydrocortisone on the hypercalcaemia and plasma levels of 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin E2 in mice bearing the HSDM1 fibrosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; **74**: 199–207.
103. **Thalassin NC, Joplin GF.** Failure of corticosteroid therapy to correct the hypercalcaemia of malignant disease. *Lancet* 1970; **2**: 537–9.
104. **Theriault RL.** Hypercalcaemia of malignancy: pathophysiology and implications for treatment. *Oncology (Huntingt)* 1993; **7** (1): 47–50.
105. **Thiebaud D, Jaeger P, Jacquet AF, Burckhardt P.** Dose-response in the treatment of hypercalcaemia of malignancy by a single infusion of the bisphosphonate AHPPrBP. *J Clin Oncol* 1988; **6**: 762–8.
106. **Tiebaud D, Jaeger P, Jacquet AF, Burckhardt P.** A single-day treatment of tumor-induced hypercalcaemia by intravenous amino-hydroxypropylidene bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 1986; **1**: 555–62.
107. **Uy HL, Mundy GR, Boyce BF, et al.** Tumor necrosis factor enhances parathyroid hormone-related protein-induced hypercalcaemia and bone resorption without inhibiting bone formation in vivo. *Cancer Res* 1997; **57**: 3194–9.
108. **Vaughn CB, Vadkevics VK.** The effects of calcitonin in hypercalcaemia in patients with malignancy. *Cancer* 1974; **34**: 1268–71.
109. **Walser M.** Calcium clearance as a function of sodium clearance in the dog. *Amer J Physiol* 1961; **200**: 1099–104.
110. **Warrell RP Jr, Murphy WK, Schulman P.** A randomized double-blind study of gallium nitrate compared with etidronate for acute control of cancer-related hypercalcaemia. *J Clin Oncol* 1991; **9**: 1467–75.
111. **Warrell RP Jr.** Metabolic emergencies. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., 1997: 2486–93.
112. **Warrell RP, Lovett D, Dilmanian FA.** Low-dose gallium nitrate for prevention of osteolysis in myeloma: results of a pilot randomized study. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 2443–50.
113. **Watson L, Moxham J, Fraser P.** Hydrocortisone suppression test and discriminant analysis in differential diagnosis of hypercalcaemia. *Lancet* 1980; **1**: 1320–5.
114. **Wisneski LA, Croom WP, Silva OL, Becker KL.** Salmon calcitonin in hypercalcaemia. *Clin Pharmacol Ther* 1978; **24**: 219–22.
115. **Yoneda T, Mundy GR.** Monocytes regulate osteoclast-activating factor production by releasing prostaglandins. *J Exp Med* 1979; **150**: 338–50.

### MALIGNANT HYPERCALCAEMIA: PATHOGENESIS AND TREATMENT PRINCIPLES (LITERATURE REVIEW AND OWN FINDINGS)

O.S. Bondaruk, O.V. Ponomareva

**Summary.** *The paper reviews scientific publications dealing with the problem of malignant hypercalcaemia (HC) and presents own findings with regard to using Zoledronate in the treatment of metastatic breast cancer featuring HC. HC is one of the most frequent life-threatening metabolic disorders associated with tumor process; it occurs in 10 to 30 percent of cases. Most frequently, HC occurs in such solid tumors as pulmonary adenocarcinoma and breast cancer as well as some hematological disorders, including myeloma. Early diagnostics with further hydration and prescription of drugs decreasing the calcium level in the serum may help attain a clinical improvement within few days; however, a timely diagnosis may be complicated due to indistinct symptoms and various types of concomitant pathology. It should be emphasized that early diagnosis and undelayed treatment not only save the patient's life but, if combined with appropriate primary and supportive treatment, also improve its quality. The paper presents various approaches to HC treatment. A special emphasis is made on bisphosphonates as best studied, safe, and efficient drugs used to treat tumor-associated HC.*

**Key Words:** tumor-associated hypercalcaemia, pathogenesis, diagnostics, treatment principles, bisphosphonates.

#### Адрес для переписки:

Бондарук О.С.  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Институт онкологии АМНУ  
E-mail: devil@istc.kiev.ua