

*І.В. Касьяненко
В.М. Півнюк
Т.В. Дехтяр
І.О. Клименко
Г.П. Олійніченко
В.Ф. Чехун*

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

Київська міська онкологічна лікарня, Київ, Україна

Ключові слова: МЕБІФОН, клодронові кислота, ефективність, рак молочної залози, рак передміхурової залози, метастази.

ЕФЕКТИВНІСТЬ НОВОГО ПРЕПАРАТУ ГРУПИ БІФОСФОНАТІВ МЕБІФОНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З МЕТАСТАЗАМИ В КІСТКАХ

Резюме. Визначено ефективність застосування нового вітчизняного препарату групи біфосфонатів МЕБІФОНУ у лікуванні хворих на рак молочної або передміхурової залози II–IV стадії з множинними метастазами в кістках. Як препарат порівняння у пацієнтів контрольної групи застосовували клодронову кислоту. Крім основного ефекту лікування (анальгезуюча дія, вплив на уражені кістки) у групі хворих, які одержували МЕБІФОН, в ряді випадків спостерігали зменшення кількості метастазів в лімфатичних вузлах, в печінці, плеврі, а також стимулювальну дію препарату на еритро- та лейкопоєз. Протягом лікування проявів токсичності МЕБІФОНУ не відзначено.

ВСТУП

Рак молочної залози (РМЗ) в Україні посідає перше місце в структурі онкологічної захворюваності жінок. Підвищилась захворюваність і на рак передміхурової залози (РПЗ). На жаль, обидві пухлини часто метастазують в кістки, що призводить до інвалідизації хворих, незважаючи на застосування методів хіміопроменевої та гормонотерапії. Зараз накопичені дані про значну кількість препаратів, які можна використовувати при лікуванні хворих з метастазами злоякісних пухлин у кістках [1], при деструктивних процесах (різного генезу) у кістках [2, 3], а також при остеолізі та гіперкальціємії [4]. Останнім часом серед цих засобів з'явилися групи сполук на основі клодронової кислоти, які широко застосовуються у хворих з метастазами в кістках.

В Інституті органічної хімії НАН України, Інституті біоорганічної хімії ім. О.В. Палладіна НАН України та Інституті фармакології та токсикології АМН України розроблено і вивчено препарат групи біфосфонатів, діючою речовиною якого є динатрієва сіль метиленбіфосфонової кислоти (МЕБІФОН), аналог пірофосфату, його антиметаболіт. Згідно з результатами експериментальних досліджень препарату МЕБІФОН встановлено, що він виявляє виражену протипухлинну активність: на 2 штамах експериментальних пухлин досягнуто від 25 до 93% гальмування росту; у лабораторних тварин відзначено гальмування росту пухлини молочної залози людини (підкапсульний тест) в середньому на 49%. МЕБІФОН належить до препаратів середньої токсичності. Він не впливає на функцію печінки, кісткового мозку, органи дихання, нервову та серцево-судинну системи, а також на стінки судин, чинить анальгезуючу та жарознижуваль-

ну дію, не пригнічує функцію кісткового мозку [5, 6]. Важливою особливістю в порівнянні з відомими препаратами — біфосфонатами є те, що у МЕБІФОНА виявлені властивості, подібні до метаболічно активної речовини — пірофосфату, чим зумовлена його протипухлинна дія, на відміну від зазначених біфосфонатів [7], а також виявлена імунотропна активність [8], яка підтверджена результатами клінічних досліджень. МЕБІФОН вивчали у I та II фазах клінічних досліджень згідно з постановою Державного Фармакологічного Центру МОЗ України від 17.07.2000 р. за № 5-12-1599/1. Препарат зареєстровано Міністерством охорони здоров'я України (реєстраційне посвідчення № Р.07.02/04973 від 01.07.2002 р.). МЕБІФОН випускає ВАТ «Фармак» (Україна, Київ).

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні брали участь 46 хворих (основна група — 29, контрольна — 17), які загалом отримали 47 курсів МЕБІФОНУ або 26 курсів препарату порівняння (контрольна група).

Основну групу склали 29 хворих на рак молочної (РМЗ) та передміхурової (РПЗ) залози II–IV стадії з множинними метастазами в кістках. До контрольної групи ввійшли 17 хворих на РМЗ II–IV стадії також з метастазами в кістках. З хворих контрольної групи 6 отримували тільки клодронову кислоту, 11 — клодронову кислоту з протипухлинною хіміотерапією.

Схема призначення МЕБІФОНУ: перед внутрішньовенним краплинним введенням 1,5% розчину препарату його розводять у 180 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, після чого вводять по 300 мг протягом 30 хв через день. Усього здійснюють 6 введень, сумарна доза на курс лікування —

1800 мг. Схема призначення клодронової кислоти: 300 мг внутрішньовенно краплинно щоденно протягом 5 днів. Сумарна доза на курс лікування — 1500 мг.

Критеріями ефективності обох препаратів були: загальний стан хворого, сприйняття препаратів (суб'єктивні та об'єктивні дані), показники лабораторних, рентгенологічних досліджень, УЗД, сцинтиграфії кісток.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

П'ятнадцять хворих (віком від 53 до 72 років) на РМЗ отримали загалом 23 курси МЕБІФОНУ (від 1 до 3 курсів). Результати визначення ефективності дослідного препарату наведені в табл. 1: зменшення вираженості та зникнення болю в кістках наприкінці курсу лікування відзначені у 20 (86%) випадках (курсів), у тому числі біль зник у 3 (13%), значно зменшився — у 16 (69%). У 4 курсах мало місце короткочасне загострення болю в кістках. Покращання загального стану відзначено пацієнтами в 20 (86%) курсах. Підвищення фізичної активності (хворі почали підніматися з ліжка, вільно ходити, відмовляючись від допомоги), що ми віднесли до об'єктивного ефекту, встановлено у 13 (56%) курсах. При вивченні впливу МЕБІФОНУ на гематологічні показники в динаміці було виявлено стимулювальний ефект на червоний росток кісткового мозку, а також відзначено тенденцію до збільшення кількості лейкоцитів та лімфоцитів у периферичній крові (табл. 2). Так, рівень гемоглобіну підвищився в динаміці у 72%, лейкоцити — у 59%, лімфоцити — у 72% випадків (курсів). Останнє свідчить і про імуномодулювальний ефект препарату. Переносимість МЕБІФОНУ була задовільною: підвищення температури тіла не спостерігали. У всіх хворих на ЕКГ зафіксовані дифузні зміни міокарда різної інтенсивності, картина ЕКГ не змінювалась в процесі лікування, тахікардія не посилювалась і не з'являлась в динаміці. У частини хворих час згортання крові збільшився на 15–45 с, кількість тромбоцитів змінювалась в межах норми. У 6 пацієнтів в кінці лікування з'явилися показники фібриногену Б. Біохімічні показники крові незначно змінювались і на хід лікування не впливали. У

6 хворих після закінчення лікування спостерігали зменшення розмірів і кількості метастатичних уражень (в печінці, легенях, кістках).

До контрольної групи увійшли 17 хворих (віком від 24 до 73 років) на РМЗ, яких лікували клодроновою кислотою (загалом 26 курсів). Зменшення вираженості та зникнення болю в кістках спостерігали у 20 курсах, у тому числі біль зник — у 4, зменшився — у 15 з них. Загальний стан покращився у 18 (69%) курсах. Фізична активність підвищилася у 15 (57%) курсах, в 11 — лишилася без змін або визначено незначне покращання (див. табл. 1.). В контрольній групі об'єктивний протипухлинний ефект спостерігали лише у хворих, яким призначали клодронову кислоту і протипухлинну хіміотерапію: зменшення набряку молочної залози на 50% (1 хвора), зменшення розмірів пухлини на 50% (1), регрес збільшених надключичних лімфатичних вузлів (1), зменшення метастазів у шкірі і лімфатичних вузлах на 30% (1). У пацієнтів контрольної групи переважали такі побічні явища: лейкопенія, анемія, загальна слабкість, що в основному залежало від призначення протипухлинної хіміотерапії; у 4 була субфебрильна температура тіла. Хворим призначали супровідну терапію за показаннями. За даними ЕКГ проведене лікування не впливало на стан серцево-судинної системи. За даними коагулограми у 10 хворих вихідний рівень фібриногену А був дещо підвищений, у 16 — визначали фібриноген Б. В динаміці ці показники змінювались мало. Кількість тромбоцитів в крові була в межах норми. Показники гемоглобіну, лейкоцитів та лімфоцитів в крові оцінювали в динаміці лікування у всіх хворих контрольної групи (див. табл. 2). Рівень гемоглобіну підвищився у 6 хворих, знизився — у 9, лишився без змін — у 2, кількість лейкоцитів збільшилась у 3, зменшилась — у 10, лишалась без змін — у 4 хворих. Кількість лімфоцитів в крові зменшилась у 11 із 17 хворих. З 6 хворих, які отримали клодронову кислоту без протипухлинної хіміотерапії, рівень гемоглобіну підвищився у 2, у 4 — знизився або залишався без змін. Кількість лейкоцитів в крові зменшилась у 4 хворих і у 2 — збільшилась, кількість лімфоцитів збільшилась у 2 хворих, а у 4 — лишилась без змін

Таблиця 1

Ефективність препарату МЕБІФОН у хворих на РМЗ та РПЗ

Група хворих	Загальна кількість курсів лікування	Суб'єктивний ефект				Об'єктивний ефект (підвищення фізичної активності)	
		Зменшення вираженості болю		Покращання загального стану		Абс. кількість	%
		Абс. кількість	%	Абс. кількість	%		
Основна:							
РМЗ	23	20	86	20	86	13	56
РПЗ	24	20	83	21	87	15	62
Контрольна	26	20	76	18	69	15	57

Таблиця 2

Показники гемоглобіну, лейкоцитів, лімфоцитів (в динаміці лікування)

Група хворих	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
			Основна:					
РМЗ	15	23	101,80 ± 4,0	113,95 ± 3,1*	4,45 ± 0,38	5,62 ± 0,54*	20,78 ± 1,31	26,63 ± 2,60*
РПЗ	14	24	111,3 ± 3,59	109,55 ± 4,0	5,83 ± 0,46	6,36 ± 0,42	21,18 ± 1,81	23,5 ± 1,79
Контрольна	17	26	114,00 ± 3,7	113,90 ± 3,98	5,46 ± 0,43	4,54 ± 0,37	26,19 ± 2,10	24,13 ± 1,82

* p < 0,05 порівняно з показником до лікування.

або зменшилась. Отримані дані свідчать, що клодронові кислота на відміну від МЕБІФОНУ не виявляє вираженої гемостимулювальної дії.

Чотирнадцять хворих на РПЗ (віком від 53 до 73 років) отримали 24 курси МЕБІФОНУ (від 1 до 3 курсів). В результаті призначення препарату в 20 (83%) з 24 курсів зменшилась вираженість болю в кістках; в тому числі біль зник у 3 (13%) і значно зменшився — у 12 (50%). Фізична активність підвищилась у 15 (62%) курсах, загальний стан покращився — у 21 (87%) (див. табл. 1). Рівень фібриногену А у 10 хворих був підвищений до початку лікування, у 7 — після курсу лікування. Фібриноген Б з'явився в кінці курсу введення препарату у 10 пацієнтів. Біохімічні показники крові суттєво не змінювались. Переносимість МЕБІФОНУ була цілком задовільна. Рівень гемоглобіну підвищився у 8 (33%) курсах, збільшилась кількість лейкоцитів — у 15 (63%), лімфоцитів — у 12 (50%). На відміну від хворих на РМЗ, в осіб з РПЗ середні значення показників змінювались на рівні тенденції (див. табл. 2).

Об'єктивний ефект лікування у частини хворих був підтверджений при сцинтиграфії, УЗД та рентгенівському дослідженні. Наводимо деякі приклади.

Хворий С.: РПЗ з множинними метастазами в кістках. Після 3 курсів МЕБІФОНУ відзначено зникнення болю в кістках, під час сцинтиграфії — відсутність метастатичних вогнищ в кістках. Працює з повним навантаженням третій рік, з метою профілактики отримує по 2 курси лікування 3 рази на рік.

Хворий Л.: РПЗ (під спостереженням знаходиться протягом 1 року). У січні зник біль, оніміння у крижах, промежині, метастази в надлонній ділянці і лівому стегні. В лютому на УЗД — парааортальні лімфатичні вузли не візуалізуються. Болю в кістках немає. В липні того ж року — практично здоровий, метастазів в кістках немає (дані сцинтиграфії).

Хворий Р.: РПЗ. За даними УЗД зменшились метастази в печінці з 9–1,8 см до 4–1,7 см.

Хвора К.: РМЗ. Значно зменшились метастази в печінці за даними УЗД.

Хвора Н.: РМЗ. Зменшилось накопичення ексудату в плевральній порожнині.

На підставі одержаних результатів отримано Декларативний Патент на винахід № 36756А від 16.04.2001 р. «Спосіб лікування хворих зі злоякісними пухлинами молочної залози».

ВИСНОВКИ

1. Введення МЕБІФОНУ не спричиняє токсичного впливу на організм хворих.

2. Препарат виявляє значну анальгезуючу дію при метастатичних ураженнях кісток (на рівні ефекту препарату порівняння — клодронові кислоти).

3. Відзначено стимулювальну дію препарату на еритро- та лейкопоез у хворих на РМЗ.

4. Як антиметаболіт пірофосфату препарат МЕБІФОН виявляє цитотоксичну активність, що сприяє не тільки зменшенню болю в уражених кістках, але й метастазів в печінці, легенях, плеврі, лімфатичних вузлах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Coleman RE, Purohit OP. Osteoclast inhibition for the treatment of bone metastases. *Cancer Treat Rev* 1993; **19**: 79–103.
2. Mishijima V, Jehida KA, Nemoto R. Effect of a new bisphosphonate on experimental bone metastases. *J Spn Son Cancer Ther* 1993; **28** (10): 16 71–6.
3. Subramanian VM, Affer JG, Thomas K.D, et al. Comparison with methylene diphosphonate. *Radiology* 1983; **149** (3): 823–8.
4. Kraempfl B, Manegold C. Prophylactic treatment of skeletal metastases, tumor-induced osteolysis and hypercalcemia in rats with the bisphosphonate Cl₂ MBP. *Cancer (Philadelphia)* 1993; **72** (1): 91–8.
5. Шарыкина НИ, Комиссаренко СВ, Карлова НП. Противоопухолевая активность метиленидифосфоновой кислоты (М-1) в эксперименте. В: Химиотерапия опухолей в СССР. Москва, 1987; **48**: 12–4.
6. Черних ВП, Тихонов ОІ, Зупанець ІА і др. Мебіфон — перший вітчизняний дифосфонат. В: Матеріали наук-практ конф. Харків: Видавництво НФАУ, 2000: 272–3.
7. Яцемирский КБ, Манорик ПА, Гайворонская ГГ, Комиссаренко СВ. Роль комплексобразования в ингибировании пирофосфатазы дифосфоновыми кислотами. Докл АН СССР Сер Б, 1983; (11): 28–32.
8. Комиссаренко СВ, Карлова НП, Колесникова ИН и др. Применение дифосфонатов в качестве иммуномодуляторов. Химия и биология иммуномодуляторов. Рига: Зинатне, 1985: 237–52.

EFFICIENCY OF A NEW BISPHOSPHONATE MEBIPHON IN TREATMENT OF PATIENTS WITH BONE METASTASES

I.V. Kasianenko, V.M. Pivniuk, T.V. Dekhtiar, I.O. Klimenko, G.P. Oliynichenko, V.F. Chekhun

Summary. The efficacy evaluation was performed of a new domestic medicine belonging to the group of bisphosphonates (disodium methylene bisphosphonate, MEBIPHON) in patients with breast cancer or prostatic cancer at stages II–IV with multiple metastases in bones. For comparison, patients of the control group were given clodronic acid. In addition to the primary effect of treatment (analgesic effect, effect on affected bones), some patients from the group treated with MEBIPHON showed decreased number of metastases in lymph nodes, liver, pleura, as well as stimulatory effect of the medicine on erythro- and leukopoiesis. During the course of treatment, no signs of MEBIPHON toxicity were observed.

Key Words: MEBIPHON, clodronic acid, efficacy, breast cancer, prostatic cancer, metastases.

Адреса для листування:

Касьяненко І.В.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України