

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИСФОСФОНАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КОСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ

Ю. А. Свищенко, Н. Л. Шимановский¹

Описаны новые данные о механизмах действия бисфосфонатов на процессы злокачественного метастазирования, обосновывающие расширение их терапевтического использования не только для лечения, но и профилактики прогрессирования злокачественных новообразований. Приведены сведения о зависимости фармакологических эффектов бисфосфонатов от их химической структуры. Подчеркивается целесообразность более широкого клинического использования наиболее изученного препарата этого ряда клодроната для лечения и профилактики костных осложнений при раковых заболеваниях молочной железы.

При различных онкологических заболеваниях, например, при раке молочной железы, простаты, почек, щитовидной железы, раке легких часто поражается костная система вследствие метастазирования. Костные метастазы сопровождаются болями, патологическими переломами, гиперкальциемией и сдавлением костного мозга, что приводит к ухудшению качества жизни больного и существенному сокращению продолжительности жизни [1]. Из 700 тыс. человек с онкологическими заболеваниями около 500 тыс. имеют метастазы в кости. На ранних стадиях костного метастазирования кость разрушается не клетками опухоли, а остеокластами, которые активируются путем паракринной секреции метастатическими клетками опухоли некоторых веществ, в первую очередь пептидами, имеющими сходство с паратиреоидным гормоном (PTHrP). Опухоли, метастазирующие в костную ткань, вырабатывают данные пептиды [9].

Когда раковые клетки колонизируют костный мозг, они могут секретировать факторы, которые ингибируют пролиферацию нормальных остеобластов человека и клеток, похожих на остеобласты, и усиливают ответ вторичных мессенджеров этих клеток на остеолитические сигналы.

Пептиды PTHrP и другие факторы, стимулируя остеокластную резорбцию кости, приводят к освобождению продуктов деградации костного матрикса, имеющих хемотоксичность для клеток опухоли. Опухоль-ассоциированные факторы, такие, как фактор роста тромбоцитов- α , могут также увеличивать действие PTHrP на органы и на рост раковых клеток.

Таким образом, многочисленные факторы, вызывающие паракринную активацию остеокластов, приводят к деградации минерализованного матрикса кости. Факторы роста и цитокины (например, инсулино-

подобный фактор роста, фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста- α), которые синтезируются или накапливаются в кости, способны стимулировать пролиферативные процессы в микрометастазах. Этот самоподдерживающийся цикл межклеточных взаимодействий определяет характер опухолевого остеолитического [9].

Следовательно, опухольиндуцированный остеолитический процесс можно лечить и/или предупреждать как путем прямого воздействия на клетки, разрушающие кость, так и с помощью подавления стимулирования опухоли остеолитического костных клеток. Поиск фармакологических веществ, способных влиять на эти процессы, привел к созданию бисфосфонатов (табл. 1), которые все шире применяются в клинике с целью регуляции костного метаболизма. Бисфосфонаты представляют аналоги полифосфатов, и подобно им, прочно связываются с гидроксипатитом на поверхности кости [2]. В отличие от пирофосфатов, которые быстро расщепляются гидролитическими ферментами остеокластов, бисфосфонаты, у которых атом углерода заменен кислородом, стабильны и ослабляют активность остеокластов с помощью различных механизмов, которые включают изменения цитоскелета, ферментативной активности и апоптоз. В условиях *in vitro* они подавляют преципитацию фосфата кальция, блокируя его превращение в гидроксипатит, предотвращая агрегацию кристаллов апатита в большие кристаллы и замедляя растворение этих кристаллов. Бисфосфонаты накапливаются предпочтительно в местах активной перестройки кости. Они действуют прямо на зрелые остеокласты, уменьшая их остеорезорбтивную активность путем снижения вытеснения из матрикса H^+ и Ca^{2+} и модификации активности различных ферментов. Выраженный антирезорбтивный эффект бисфосфонатов является фармакологическим обоснованием лечения опухолевого остеолитического. В то же время в последнее

¹ РГМУ, МЗРФ, Москва, 117437, ул. Островитянова, 1.

Таблица 1. Бисфосфонаты, разрешенные к применению в Российской Федерации

Международное непатентованное название	Торговое название, лекарственная форма, производитель	Показания к применению при онкологических заболеваниях
Этидроновая кислота	Ксидифон (концентрат для приготовления раствора для приема внутрь 200 мг/мл — 100 мл; Мосхимфармпрепараты ФГУП им. Н. А. Семашко, Россия)	Гиперкальциемия при неопластических болезнях
Клодроновая кислота	Бонифос (концентрат для приготовления раствора для инфузий 60 мг/мл — 5 мл, ампулы, капсулы по 400 мг — 100 шт, таблетки по 800 мг — 60 шт; Шеринг Ой, дочернее предприятие Шеринг АГ, Германия)	Остеолиз при метастазах злокачественных опухолей в кости и миеломной болезни (множественной миеломе). Профилактика развития костных метастазов первичного рака молочной железы. Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.
Памидроновая кислота	Аредиа (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 15 мг, 30 мг, флаконы; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 60 мг, 90 мг, Новартис Фарма АГ, Швейцария)	Метастазы в кости (преимущественно остеолитического характера), миеломная болезнь; гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями (эпидермоидного и неэпидермоидного происхождения, без и с костными метастазами)
Алендроновая кислота	Фосамакс (таблетки по 70 мг, 4 шт, таблетки по 10 мг, 14 шт., Мерк Шарп и Доум Б. В., Нидерланды)	Гиперкальциемия при злокачественных опухолях.
Ибандроновая кислота	Бондронат (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл, 1 мл, 2 мл, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд; Швейцария, произведено Рош Диагностикс ГмбХ, Германия)	Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях (в т.ч. с метастазами)
Золедроновая кислота	Зомета (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий — 4 мг, флаконы, Новартис Фарма АГ, Швейцария)	Остеолитические, остеосклеротические и смешанные костные метастазы солидных опухолей; остеолитические очаги при множественной миеломе (в составе комбинированной терапии). Гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью

время появились данные, свидетельствующие о способности бисфосфонатов предотвращать появление костных метастазов, оказывать прямой противоопухолевый эффект, а также уменьшать болевую чувствительность при опухолях, что может увеличить сферу их практического использования [3 – 5, 29, 33, 34]. По химическому строению все бисфосфонаты разделяют на азотсодержащие (памидронат, ибандронат, золедронат, алендронат) и азотнесодержащие (этидронат и клодронат) [2]. Между бисфосфонатами имеются различия и в спектре их фармакологической активности.

Первым бисфосфонатом, для которого было показано антиостеолитическая активность, был этидронат [16, 29]. R. Nemoto и соавт. (1987) [28] установили, что этот бисфосфонат уменьшает величину опухолевого остеолитического и увеличивает выживаемость мышей с раком мочевого пузыря. Однако авторы отметили, что этидронат обладает относительно слабым эффектом и, кроме того, нарушает процесс минерализации. В дальнейшем В. Krempien и С. Manegold [19] сообщили об остеопротективном эффекте вновь синтезированного бисфосфоната клодроната на модели саркомы Уолкера 256. Введение клодроната значительно снижало деструкцию кости. Причем, чем длительнее было введение клодроната, тем сильнее была защита костей от деструкции. В дальнейшем были синтезированы амино-

бисфосфонаты (памидронат, алендронат, ибандронат, золедронат и др), которые в условиях *in vitro* у мышей и *in vivo* у крыс еще сильнее ингибировали резорбцию кости. Данный эффект повышался при удлинении алифатической углеводородной и азотсодержащей боковых цепей бисфосфонатов. Однако в терапевтических дозах клодронат (800 мг) и алендронат (10 мг) в равной степени снижали остеопороз и частоту переломов позвоночника. Также равноэффективны были памидронат (90 мг) и золедронат (4 мг) [37]. При этом важно подчеркнуть, что более низкие дозы азотсодержащих бисфосфонатов последнего поколения (золедронат) не ухудшают переносимости лечения бисфосфонатами [25]. В частности, имеются сообщения о повышении риска гипокальциемии [41] и увеличении частоты возникновения воспалительных заболеваний органов зрения при их использовании [12].

Клодронат, в отличие от этидроната и памидроната, не вызывает нарушения процессов минерализации костной ткани, накопления некальцифицированных остеоидов и ингибирования кальцификации хрящевого матрикса. У крыс с хроническим артритом клодронат и алендронат в равной степени ингибировали снижение костной массы, вызванной этой патологией, но только клодронат уменьшал воспалительную реакцию и местную деформацию кости [15]. Исследования на

Таблица 2. Снижение частоты костных осложнений, связанных с опухолевыми заболеваниями, при использовании клодроната (результаты двойных, слепых, плацебо-контролируемых исследований)

Вид опухоли	n	Доза	Степень снижения частоты осложнения, %			Литература
			Гиперкальциемия	Переломы позвоночника	Другие	
Миелома	336	2400	0	-25	0	R. Lachinen и др. [21]
Миелома	536	1600	-60 (0,06)	-45 (0,001)	-43	E. V. McCloskey и др. [26]
Молочной железы	173	1600	-46 (0,01)	-32 (0,025)	-20	A. H. G. Paterson и др. [30]
Молочной железы	133	1600	-39	-22 (0,1)	-75 (0,1)	J. A. Kanis и др. [17]

Примечание. n — число пациентов. В скобках — уровень значимости для результатов статистически достоверно отличающихся от контроля. Знак “-” указывает на снижение определяемого показателя.

клеточных линиях подтвердили, что цитотоксическое действие клодроната на макрофаги и остеокласты достигается путем индукции процессов апоптоза [36, 39]. Интересно, что между разными бисфосфонатами есть различия в механизме развития апоптоза. Клодронат индуцирует апоптотическую гибель клеток, превращаясь в негидролизуемый аналог АТФ аденозин-5'-[β,γ-дихлорметил]-трифосфат [10], который цитотоксичен для макрофагов и остеокластов [36]. В случае аминобисфосфонатов апоптоз, видимо, обусловлен ингибированием метаболизма мевалоновой кислоты, которая важна для поддержания целостности клеточной мембраны, что указывает на различие биохимических механизмов апоптотического действия этих препаратов на остеокласты [22]. При использовании клодроната апоптотический эффект имел место в терапевтических дозах, а при использовании памидроната — только во много более высоких (токсических) дозах. Согласно данным P. S. Mackie и соавт. [24], бисфосфонаты не только могут подавлять рост клеток опухоли и вызывать их апоптоз, но и регулировать экспрессию некоторых типов мРНК, которые опосредуют синтез факторов, регулирующих остеокласты. В частности, клодронат и памидронат дозозависимым образом ингибировали экспрессию мРНК для остеопонтина и лиганда рецептора, активирующего дифференциацию NF-κB в клетках остеосаркомы UMR 106–01.

Кроме того, показано, что бисфосфонаты могут изменять адгезивные свойства клеток опухоли к поверхности кости. Показано, что после инкубации с клодронатом или ибандронатом кусочки костной ткани становились устойчивыми к адгезии опухолевых клеток [40]. В исследовании [7] выявлено выраженное снижение адгезивных свойств культуры клеток рака молочной железы и простаты в присутствии бисфосфонатов. Таким образом, представленные материалы свидетельствуют о возможности использования бисфосфонатов как для ингибирования патологического остеолита, особенно часто встречающегося при злокачественных новообразованиях, имеющих склонность к метастазированию в кости, так и в качестве химиотерапевтических противоопухолевых препаратов, способных угнетать метастазирование.

Кроме того, недавно были выявлены дополнительные фармакологические эффекты бисфосфонатов, которые могут быть полезны при их клиническом применении. В частности, в исследованиях *in vivo* на животных продемонстрировано, что клодронат обладает ингибирующим влиянием на развитие атеросклероза путем уменьшения накопления кальция и/или холестерина в сосудистой стенке. Другим полезным дополнительным эффектом некоторых бисфосфонатов является их прямая анальгетическая активность. Внутривенное введение мышам клодроната и памидроната, в отличие от алендроната или этидроната, приводит к развитию дозозависимого анальгетического эффекта (определяли по тесту отдергивания хвоста) [8]. Анальгетическая активность клодроната и памидроната также имела место после их введения в желудочки головного мозга. Эти результаты свидетельствуют о способности данных бисфосфонатов оказывать центральный и периферический обезболивающий эффект, что весьма важно при использовании бисфосфонатов у больных с опухолевыми заболеваниями, которые часто сопровождаются болевым синдромом.

Из представленных препаратов только клиническая эффективность этидроната не подтверждена результатами рандомизированных клинических испытаний. В остальных случаях показания подтверждены доказательными исследованиями. При этом следует отметить, что наиболее полно изучен клодронат, эффективность которого доказана в многочисленных рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях у больных с раком молочной железы, предстательной железы и множественной миеломой [11, 14, 18, 23, 34]. Не случайно, что именно у клодроновой кислоты наиболее широко представлен спектр показаний, и только ее рекомендуют как для лечения, так и для профилактики костного метастазирования.

Многочисленные клинические испытания, особенно на пациентах с метастазирующим раком молочной железы и множественной миеломой, показали способность бисфосфонатов устранять скелетные осложнения остеолитической костной болезни. Количество ожидаемых осложнений с помощью бисфосфонатов удалось уменьшить на 30–40%. Для субпопуляций пациентов с множественной миеломой и метастазиру-

ющим раком легких были получены данные о более долгой продолжительности жизни.

У пациентов с гиперкальциемиями, вызванными опухолями, лечение однократными (1500 мг) или многократными (5×300 мг) инфузиями клодроната (бонифоса) приводило к быстрому снижению уровня кальция в сыворотке до нормальных [30, 34].

Высокая антиостеолитическая эффективность клодроната, сопровождающаяся снижением смертности, выявлена у пациентов с метастазами в костной ткани при проведении длительного, плацебо-контролируемого, рандомизированного и двойного слепого исследования [30].

Важно отметить, что клодронат статистически достоверно снижает смертность, связанную с поражением костной ткани. Долговременное, плацебо-контролируемое, рандомизированное и двойное слепое исследование на пациентах с рецидивирующим раком молочной железы, продемонстрировало снижение на 21 % числа пациентов, у которых возникают новые метастазы в костях ($p < 0,005$) [17]. В начале исследования не отмечалось признаков метастазов в костях.

Положительное влияние клодроната на костную ткань подтверждено данными рандомизированного исследования изменения минеральной плотности кости в процессе комбинированной терапии постменопау-

зальных женщин с раком молочной железы. У пациентов, получавших терапию клодронатом (1600 мг внутрь) в течение 3-х лет, отмечается достоверное повышение минеральной плотности кости (МПК) в поясничном ($p = 0,002$) и в шейном отделе ($p < 0,0001$) по сравнению с теми, кто лечился только антиэстрогенами (20 мг тамоксифена либо 60 мг торемифена).

Результаты исследований влияния клодроната на выраженность костных осложнений при злокачественных заболеваниях представлены в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 2 результатов клодронат снижает частоту костных осложнений на 30–40 % как при раке молочной железы, так и при множественной миеломе. Существуют доказательства ингибирования клодронатом резорбции костной ткани у больных с раком простаты и снижения у них боли в костях.

Анализ результатов 126 клинических исследований на 1930 больных с метастазами в кости показал, что клодронат и памидронат хорошо переносятся. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии — появлялись у 1,8 % пациентов. Нарушение функции почек проявлялись повышением уровня сывороточного креатинина и у 0,6 % пациентов потребовали прекращения лечения.

Таблица 3. Частота костных и некостных метастазов и число смертных случаев у пациенток с первичным раком молочной железы, которые принимали клодронат или плацебо [35]

Группа пациентов	Клодронат (бонифос)		Плацебо		p
	n	%	n	%	
Общее число	530		539		
Пациентки с костными метастазами	63	11,9	80	14,8	0,127
Число выявленных метастазов в период приема препарата	12	2,3	28	5,2	0,016
Число выявленных метастазов в период без приема препарата	51	9,6	52	9,7	0,732
Число пациенток с наличием раковых клеток в костном мозге	5	0,9	21	3,9	
Число пациентов с некостными метастазами	112	21,1	128	23,7	0,257
Число метастазов в период лечения лекарственными препаратами	38	7,2	39	7,2	1,0
Число метастазов в период без приема препарата	74	14,0	89	16,5	0,139
мягкие ткани	61	11,5	55	10,2	
кожа	28	5,3	22	4,1	
лимфатические узлы	48	9,0	42	7,7	
Другая молочная железа	7	1,3	6	1,1	
Висцеральные органы	89	16,8	106	19,7	
Местные рецидивы	22	4,1	20	3,7	
Рецидивы любой локализации	139	26,2	145	26,9	
Смертные случаи (общее количество)	98	18,5	129	23,9	0,047
вследствие рака молочной железы	83	15,7	105	19,5	
другие причины	15	2,8	24	4,5	
Выбыло из исследования	20	3,7	11	2,0	
Медиана средней продолжительности исследования (дни)	2011		2007		

Возможно появление аллергических реакций в виде кожной сыпи, а также бронхообструктивного синдрома при приеме клодроната у больных с аспириновой формой бронхиальной астмы. Эти осложнения требуют отмены препарата.

Что касается лейкопении, то данные исследований по этому вопросу не совпадают. Однако экспертные комиссии многих стран рекомендовали регулярный контроль за уровнем лейкоцитов у пациентов, принимающих клодронат и памидронат.

У пациентов с рецидивирующей формой рака молочной железы без видимых костных метастазов клодронат значительно уменьшал риск возникновения последних. Аналогичным образом клодронат уменьшал частоту появления костных метастазов у больных раком молочной железы без клинических проявлений костного метастазирования, но с наличием раковых клеток в костном мозге.

Для выяснения эффективности клодроната в отношении развития метастазов в кости и других тканях Т. Poweles и соавт. [35] у женщин с первичным раком молочной железы провели на сегодняшний день самое большое многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование (табл. 3.).

Группы, принимающие клодронат (530 женщин) или плацебо (539 женщин), по возрасту, массе тела, клиническому и менопаузальному статусу, размеру и гистологии опухоли, характеру проводимого лечения имели значительное сходство между собой. Кроме того, время между первичной хирургической операцией или предоперационной химиотерапией и началом лечения клодронатом у группы, принимавшей бисфосфонат ($49,1 \pm 74,0$ дня) или плацебо ($47,3 \pm 81,1$ дня) было примерно одинаковым.

К моменту прекращения исследования его продолжительность для пациенток, принимавших клодронат, составила 2011 дней, а для группы плацебо — 2001 дней (см. табл. 3).

С помощью радиологических методов костные метастазы были выявлены у 143 пациенток. У женщин, принимающих клодронат, число костных метастазов было значительно меньше, чем в группе плацебо (2,3 % против 5,2 %). Выживаемость пациенток в течение 2 и 5 лет в группе, принимавшей клодронат, составила 96,2 и 88,9 %, что статистически достоверно отличается от группы плацебо — 93,3 и 89,8 % соответственно. В то же время прием клодроната не влиял на количество неместных метастазов у обследуемых пациенток, хотя и имелась тенденция к снижению числа висцеральных метастазов при его приеме. Однако клодронат значительно уменьшал смертность у данных больных - она составила в группах принимавших бисфосфонат и плацебо, 98 и 129 человек соответственно ($p = 0,047$).

Данные результаты свидетельствуют о том, что риск развития костных метастазов у больных с раком

молочной железы можно уменьшить на 56 %, а смертность — на 23 %, если принимать клодронат внутрь в дозе 1600 мг/день.

Важно отметить, что снижение частоты возникновения костных метастазов имеет место только во время приема клодроната, а после его прекращения данный эффект не сохраняется. Имеются также и другие данные о снижении количества микрометастазов в костном мозге при приеме клодроната [9]. Механизм данного эффекта клодроната может быть связан с его способностью избирательно действовать на костную ткань, ингибируя функцию остеокластов. Кроме того, клодронат может оказывать действие на размер опухоли в костях благодаря локальному ингибированию выработки факторов роста — трансформирующего фактора роста β или инсулиноподобного фактора роста либо прямого действия на рост опухоли, вызывая апоптоз.

Важно отметить, что число пациентов с метастазами в костный мозг при приеме клодроната заметно меньше ($n = 5$), чем в контроле ($n = 21$). Селективность действия клодроната на костную ткань подтверждается отсутствием его влияния на частоту возникновения неместных метастазов (см. табл. 3).

При проведении мета-анализа в Кохрановском обзоре подтверждена высокая эффективность клодроната для снижения костных осложнений при раке молочной железы [31]. Согласно данным, приведенным в этом обзоре, прием клодроната женщинами с метастазирующим раком молочной железы снижает частоту костных осложнений на 16 % ($p = 0,03$).

Безопасность и хорошая переносимость формы клодроната для приема внутрь наблюдалась у 230000 пациентов-лет и при проведении 430 000 терапевтических курсов с помощью его внутривенной формы. По сравнению с плацебо клодронат при приеме внутрь незначительно увеличивал частоту появления диареи и снижал частоту появления кожной сыпи [35].

Если сравнить преимущества клодроната по сравнению с другими бисфосфонатами, можно отметить, по крайней мере, 3 положения:

— клодронат наиболее полно и всесторонне изучен, в том числе в длительных клинических исследованиях, он хорошо переносится, к нему не развивается толерантности;

— клодронат можно назначать не только в виде внутривенных инфузий, но и применять внутрь, что особенно важно для пожилых больных, находящихся на амбулаторном лечении;

— клодронат, в отличие от этидроната и памидроната, не вызывает нарушения процессов минерализации, накопления некальцифицированных остеоидов и ингибирования кальцификации хрящевого матрикса.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют считать, что у больных с раком молочной железы клодронат как препарат выбора значительно уменьшает частоту возникновения остеолитических осложнений — гиперкальциемии, переломов, болей, а также появле-

ния новых костных метастазов и микрометастазов в костном мозге. Клодронат увеличивает также выживаемость этих больных, повышает качество жизни больного. Есть все основания считать целесообразным увеличить в паллиативной медицине применение этого препарата, который характеризуется хорошей переносимостью и разнообразием лекарственных форм (таблетки, капсулы, инъекции) удобных для применения. Продолжающиеся исследования указывают на возможность расширения использования бисфосфонатов не только для профилактики и лечения злокачественного метастазирования в кость, но и при других патологических состояниях, характеризующихся резорбцией костной ткани, таких как остеопороз при терапии кортикостероидами [27] или в менопаузе [13].

ЛИТЕРАТУРА

1. О. П. Модников, Г. А. Новиков, В. В. Родионов, *Костные метастазы рака молочной железы, Некоммерческая организация Фонд "Паллиативная медицина и реабилитация больных"*, Москва (2001).
2. Э. А. Юрьева, Т. А. Матковская, И. А. Елагина, Ю. Ю. Столяров, *Экспер. и клин. фармакол.*, **63**, 74 – 79 (2000).
3. R. Bell, *EJC Supplements*, **2**, 1 – 4, (2004).
4. J. J. Body, *Current opinion in oncologic, endocrine&metabolic investigational drugs.*, **2**, 155 – 181 (2000).
5. J. J. Body, *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.*, **6**, 477 – 485 (2001).
6. J. J. Body, *Semin. Oncol.*, **28**, Suppl., **11**, 49 – 53 (2001).
7. S. Boissier, S. Magnetto, L. Frappart, et al., *Cancer res.*, **57**, 3890 – 3894 (1997).
8. A. Bonabello, M. R. Galmozzi, T. Bruzzese, and G. P. Zara, *Pain*, **91**, 269 – 275 (2001).
9. I. J. Diel, *Drugs*, **59**, 391 – 399 (2000).
10. J. C. Frith, J. Monkkonen., G. M. Blackburn, et al., *J. Bone Mineral Res.*, **12**, 358 – 1367 (1997).
11. M. Fernandez-Conde, *Am. J. C. Oncol.*, **20**, 471 – 476 (1997).
12. F. W. Fraunfelder and F. T. Fraunfelder, *N. Engl. J. Med.*, **348**, № 12, 1187 – 1188 (2003).
13. S. Gnudi, L. Lisi, M. Fini, and N. Malavatova, *Int. J. Tissue react*, **23**, 33 – 37 (2001).
14. A. Heidenreich and R. Hofmann, *Engelmann. J. Urol.*, **165**, 136 – 140 (2001).
15. F. Itoh, S. Aoyagi, H. Kusama H. et al., *Inflammation*, **28**, 15 – 21 (2004).
16. A. Jung, J. Bomand, B. Mermillod, et al., *Cancer Res.*, **44**, 3007 – 3011 (1984).
17. J. A. Kanis, T. Powles, A. H. G. Paterson, et al., *Bone*, **19**, 663 – 667 (1996).
18. J. A. Kanis and E. V. McCloskey, *Cancer.*, **88**, 3022 – 3032 (2000).
19. B. Krempien and C. Manegold, *Cancer*. **72**(1), 91 – 98 (1993).
20. A. Lipton, *Cancer.*, **88**, 3033 – 3037 (2000).
21. R. Lachinen, M. Laakso, I. Palva, et al., *Lancet*, **340**, 1049 – 1052 (1992).
22. S. P. Luckman, D. E. Hughes, F. P. Cxon, et al., *J. Bone Miner. Res.*, **13**, 681 – 589 (1998).
23. E. V. McCloskey, I. C. M. MacLennan, M. Drayson, et al., *Br. J. Haematol.*, **100**, 317 – 325. (1998).
24. P. S. Mackie, J. L. Fisher, H. Zhou P. F. M. Choong, *British J. Cancer*, **84**, 951 – 958 (2001).
25. G. S. Markowitz, P. L. Fine, J. I. Stack, et al., *Kidney Int.*, **64**, 281 – 289 (2003).
26. E. V. McCloskey, J. A. Dunn, J. A. Kanis, et al., *Br. J. Haematol*, **113**, 1035 – 1043 (2000).
27. M. Muratore, G. Santacesaria, E. Quarta, et al., *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, **20**, 61 – 64 (2000).
28. R. Nemoto, K. Uchida, M. Tsutsumi, et al., *Cancer Res Clin Oncol.*, **113**(6), 539 – 543 (1987).
29. H. L. Neville-Webbe, I. Holen and R. E. Coleman, *Cancer Treatment Rev.*, **28**, 305 – 319 (2002).
30. A. H. G. Paterson, T. Powles, J. Kanis, et al., *Journal of Clinical Oncology*, **11**, 59 – 65 (1993).
31. N. Pavlakis and M. Stockler, *Cochrane Database Syst. Rev.*, № 2 CD003474 (2004).
32. R. Peter, V. Mishra and W. Fraser, *BMJ*, **328**, 335 – 336 (2004).
33. L. M. Pickering, and J. L. Mansi, *Med. Res. Opin*, **18**, 284 – 295 (2002).
34. C. H. van Poznak, *Cancer Control.*, **9**, 480 – 489 (2002).
35. T. Powles, S. Paterson, J. A. Kanis, et al., *J. Clin. Oncol.*, **20**, 3219 – 3224 (2002).
36. M. J. Rogers, J. C. Frith, S. P. Luckman, et al., *Bone*, **24**, S73 – S79 (1999).
37. D. Rosen, M. Gordon, M. Kaminski, et al., *Cancer J.*, **7**, 377 – 387 (2001).
38. Saarto T. et al., *British Journal of Cancer*, **75**, 602 – 605 (1997).
39. S. G. Senaratne, G. Pirianov, J. L. Mansi, et al., *British J. Cancer.*, **82**, 1459 – 1468 (2000).
40. G., Van der Pluijm, H. Vloedgraven, E. van Beek, et al., *J. Clin Invest.*, **98**, 698 – 705 (1996).
41. N. Zojer, A. V. Keck, and M. Pecherstorfer, Lignancy, *Drug Saf*, **21**, 389 – 406 (1999).

Поступила 02.09.04

EXPANDING THE POSSIBILITIES OF USING BIPHOSPHONATES FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF OSTEAL COMPLICATIONS IN MALIGNANT METASTASIS

Yu. A. Svishchenko and N. L. Shimanovskii¹

State Medical University, ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117437 Russia

New results concerning the mechanisms of bisphosphonate action on malignant metastasis are described, which justify an increase in the use of bisphosphonates not only for the treatment of malignancies, but for prophylaxis of malignant neoplasm development as well. Data on the relationship between the pharmacological effect of bisphosphonates and their chemical structure are presented. It is emphasized that clodronate, which is most thoroughly investigated drug of this group, can be more frequently used in clinics for the treatment and prophylaxis of osteal complications in cases of breast cancer.