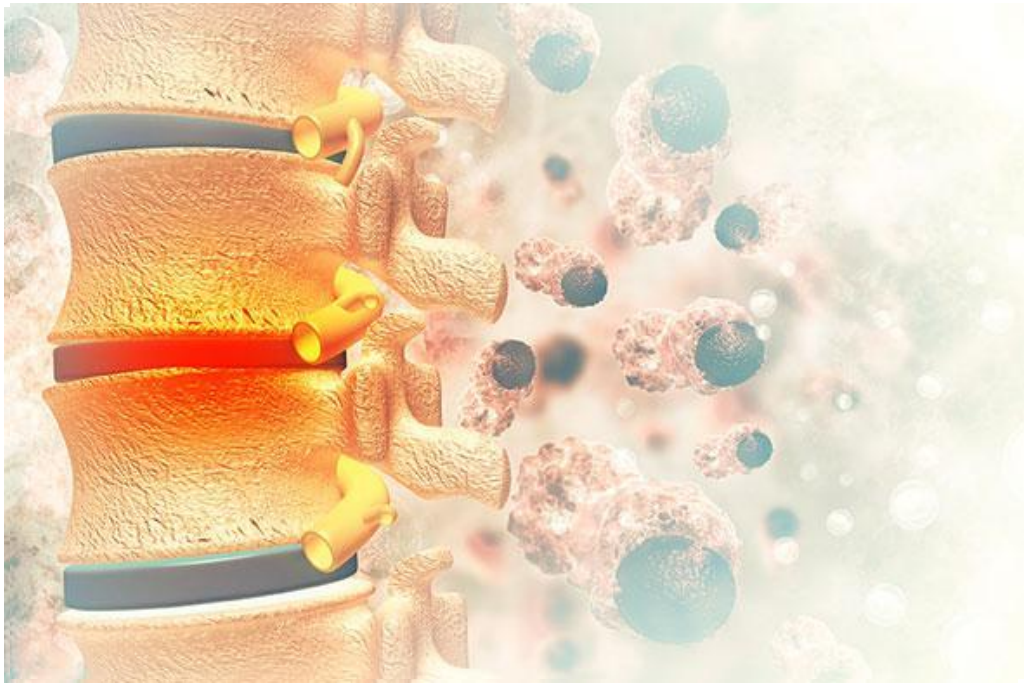
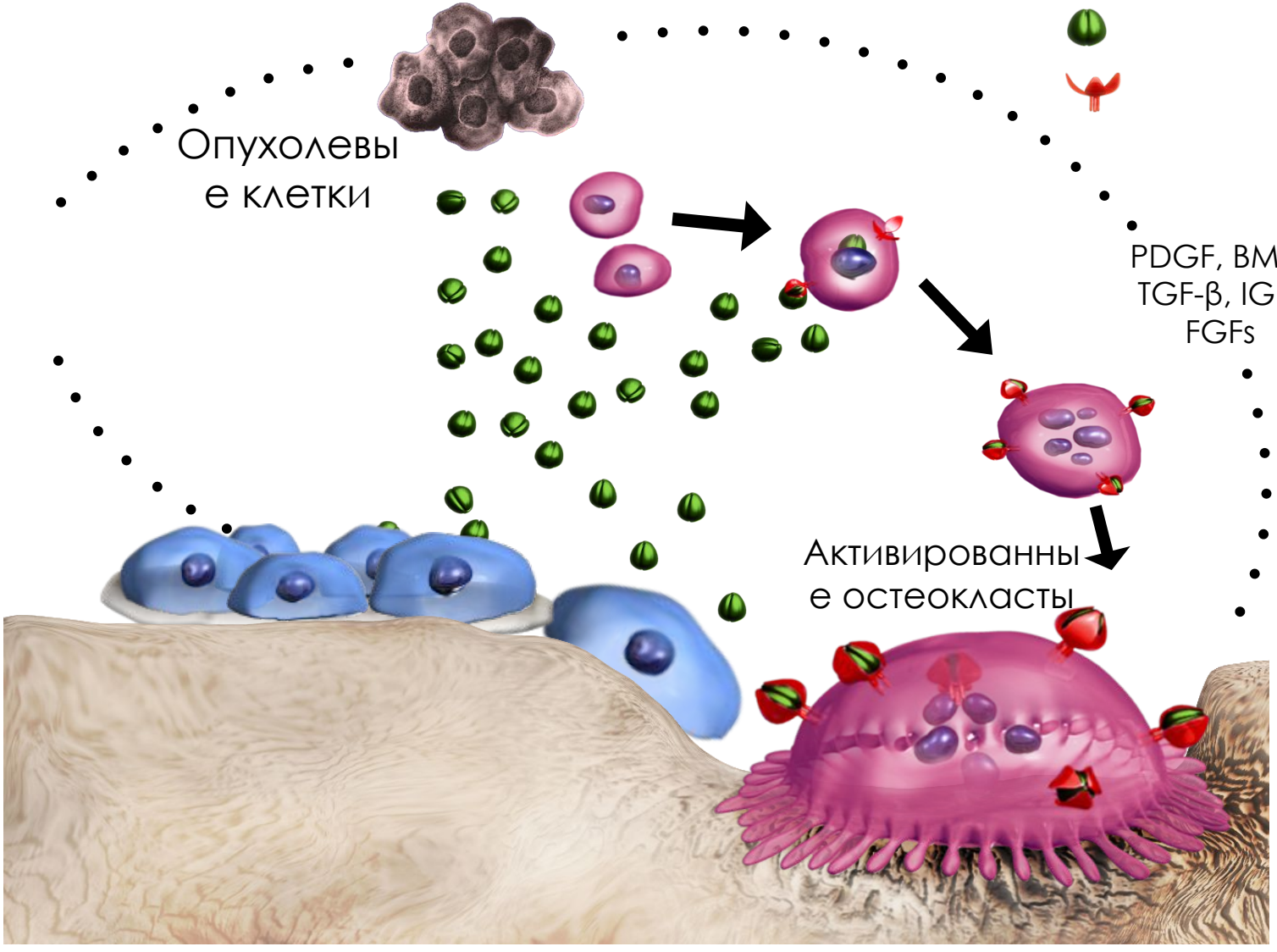
Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«БЕЛГОРОДСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»

ТЕРАПИЯ ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИМИ АГЕНТАМИ В ОНКОЛОГИИ



Врач-онколог ДС ХТО №1 Ткаченко Олеся Олеговна

RANK- ЛИГАНД –ОСНОВНОЙ МЕДИАТОР В « ПОРОЧНОМ КРУГЕ» КОСТНОЙ ДЕСТРУКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ И МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ



МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ

- Наиболее часто кости поражаются при таких опухолях как рак молочной железы (РМЖ) и рак предстательной железы (РПЖ) – до 75 %, рак легкого -40%, а так же при раке щитовидной железы, мочевого пузыря, почки, неходжкинских лимфомах и множественной миеломе. Поражение костей значительно ухудшает качество жизни онкологических больных и снижает их выживаемость.

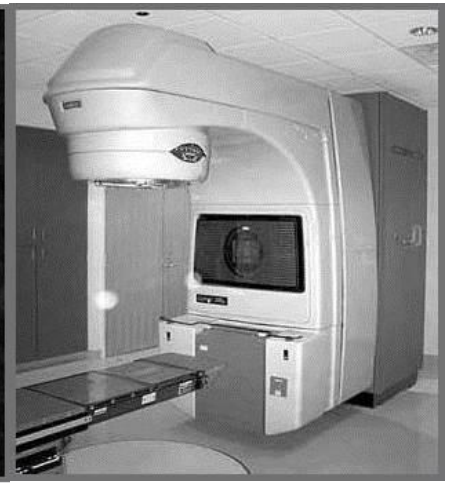
Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии том 9 №3s2- 2019г. RUSSCO ./2019

ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ В КОСТИ

- К диагностическим методам относят:
- Остеосцинтиграфия скелета (очаги гиперфиксации РФП требуют подтверждения Rn, МРТ, КТ)
- Рентгенография (ложноотрицательные результаты при потере минерального состава на 30%, массивное поражение костного мозга)
- Рентгеновская компьютерная томография (недостаток метода- лучевая нагрузка на пациента, применение больших доз йодсодержащего контрастного вещества)
- Магнитно-резонансная томография (ограничение к применению –наличие у больного металлоконструкций)
- Позитронно-эмиссионная томография

Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии том 9 №3s2- 2019г. RUSSCO ./2019

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА МОЖЕТ БЫТЬ БЕССИМПТОМНОЙ, ОДНАКО НЕРЕДКО НАБЛЮДАЕТСЯ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ И ВОЗНИКАЮТ РАЗЛИЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ТАК НАЗЫВАЕМЫЕ « СОБЫТИЯ СВЯЗАННЫЕ СО СКЕЛЕТОМ» -SKELETAL RELATED EVENT



Хирургические вмешательства на кости

Патологические переломы

Компрессия спинного мозга

Лучевая и радионуклидная терапия

- Гиперкальциемия

-Остеопороз

Доступно на:: http://www.hopkins-arthritis.org/rheumrounds/metastatic_bone_disease_rheumrounds2.html. Accessed August, 10.2007. Provided by John Hopkins Arthritis Center at John Hopkins University. 2. Wheeless' Textbook of Orthopaedics. www.wheelessonline.com © 2007 Data Trace Publishing Company. All rights reserved. 3. Higdon ML, et al. Am Fam Physician. 2006;74:1873-1880. Permission obtained. 4. This image is licensed under the GNU Free Documentation License

ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

- - это группа препаратов, которая участвует в процессах ремоделирования патологической костной ткани, снижая риск возникновения костных осложнений.

- Применения ОМА является частью мультидисциплинарного подхода наряду со специфическим противоопухолевым лечением

БИСФОСФОНАТЫ

- Это аналоги эндогенного пирофосфата костного матрикса, в котором атом кислорода замещен на атом углерода, необходимый для связывания гидроксиапатита.

- Механизм действия бисфосфонатов основан на их способности ингибировать активность остеокластов, а также снижать интенсивность процессов кальцификации при депонировании препарата, обладающего высоким сродством к гидроксиапатиту в минеральной части костного матрикса.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ БИФОСФОНАТОВ:

- Остеолитические, смешанные метастазы в костях
- Множественная миелома;
- Гиперкальциемия;
- Профилактика и лечение остеопороза;

Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии том 9 №3s2- 2019г. RUSSCO ./2019

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ БИСФОСОФНАТОВ:

- Повышенная чувствительность к препарату;
- Одновременный прием других ОМА (бисфосфонатом, деносумаба)
- Выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина 30 мкмоль/л и менее)
- Беременность, период лактации.

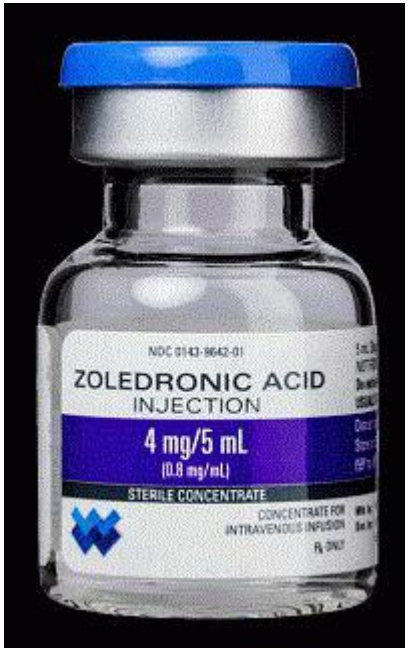
Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии том 9 №3s2- 2019г. RUSSCO ./2019

ПРЕПАРАТЫ ИЗ ГРУППЫ БИСФОСФОНАТОВ:

- Клодроновая кислота (caps.400 mg, in tabs . 400 mg,800 mg, sol.300 mg./5ml)
- Ибандроновая кислота (in tabs . 50 mg,150 mg, sol.2 mg./2ml, sol.6 mg./6ml)
- Памидроновая кислота (sol.9 mg./5ml, sol.9 mg./10 ml)
- Алендроновая кислота (in tab. 10 mg)
- Золедроновая кислота (sol.4 mg./5ml)

Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии том 9 №3s2- 2019г. RUSSCO ./2019

ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА



Назначается в виде внутривенных инфузий по 4 мг капельно в течение 15 мин, цикл 28 дней.

ПАЦИЕНТАМ С НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫМИ ИЛИ УМЕРЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК ТРЕБУЕТСЯ КОРРЕКТИРОВКА ДОЗЫ

Исходное значение клиренса креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза золедроновой кислоты
>60	4 мг (5 мл концентрата)
50-60	3,5 мг (4,4 мл концентрата)
40-49	3,3 мг (4,1 мл концентрата)
30-39	3, 0 мг (3,8 мл концентрата)

$$\text{Клиренс креатинина} = \frac{\text{К x (140-возраст, годы) x масса тела, кг}}{\text{Креатинин сыворотки, (моль)}}$$

Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии том 9 №3s2- 2019г. RUSSCO ./2019

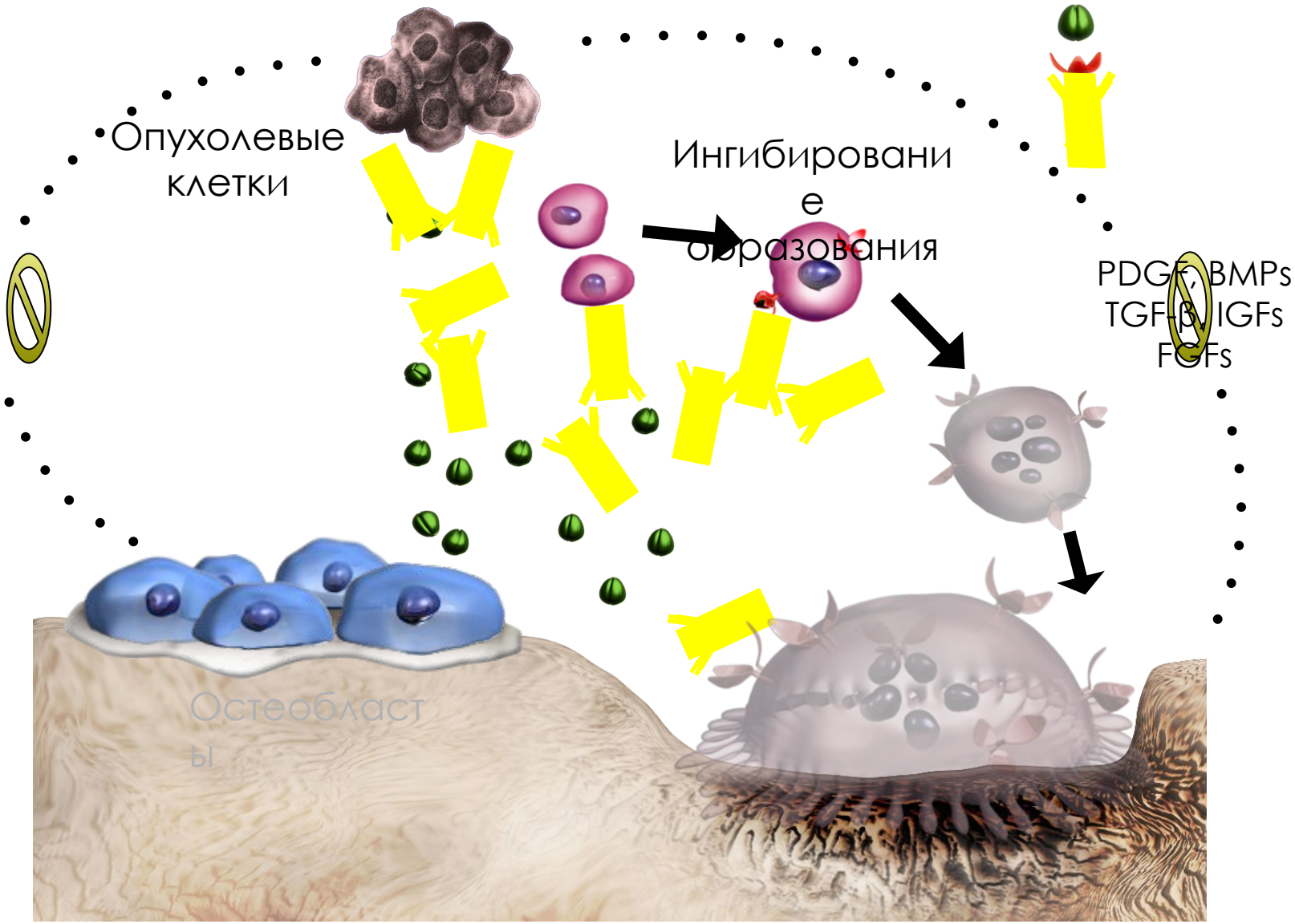
МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА-ДЕНОСУМАБ

- Высокая аффинность к лиганду рецептора RANK
- Высокая специфичность к RANK лиганду.
- Отсутствие выявляемых связей с TNF-α, TNF-β, TRAIL или CD40L
- В клинических исследованиях не было показано образования нейтрализующих антител.
- Не требует мониторинга почечных функций и коррекции режима дозирования деносумаба при хронической почечной недостаточности
- В ходе клинических исследований не отмечено острофазовых реакций, обусловленных деносумабом

Ig = иммуноглобулин; TNF = фактор некроза опухоли; TRAIL = TNF-α–связанный лиганд, индуктор апоптоза

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эксджива
Bekker PJ, et al. J Bone Min Res. 2004;19:1059-1066; Elliott R, et al. Osteoporos Int. 2007;18:S54. Abstract P149;

Механизм действия препарата МНН Деносумаб



ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МНН « ДЕНОСУМАБ»

- При метастазах в костях : 120 мг п/к 1 раз в 4 недели;
- С целью профилактики и лечения остеопороза: 60 мг п/к 1 раз в 6 месяцев

- Полностью человеческое моноклональное антитело IgG2[1,2]
- Предотвращает созревание, функционирование и выживание остеокластов[1,2]
- Подкожная инъекция 1 раз в 4 недели[2]
- Циркулирует в крови и внеклеточной жидкости[1]
- Период полувыведения: 28 дней[2]
- Деносумаб не выводится посредством почек и следует изученными путями клиренса иммуноглобулинов[2]

- Химическая молекула[1]
- Ингибируют резорбтивную функцию и выживание уже созревших остеокластов[1,3]
- Перорально или внутривенная инфузия[1]
- Встраивается и накапливается в костный матрикс[1]
- Период полувыведения: 6 дней[3]
- Бисфосфонаты крайне медленно возвращаются в системную циркуляцию из костной ткани и элиминируются через почки[3]

IgG2: иммоноглобулин G2.

1. Baron R, et al. Bone. 2011;48:677-692.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Эксджива. Ноябрь 2019
3. Zoledronic acid Summary of Product Characteristics, last revised June 2017.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МНН ДЕНОСУМАБ

- ***Множественная миелома и злокачественные опухоли с метастазами в кости*** Препарат МНН «Деносумаб» показан для профилактики костных осложнений у пациентов с множественной миеломой и у пациентов с солидными опухолями с метастазами в кости
- ***Гигантоклеточная опухоль кости*** Лечение нерезектабельной гигантоклеточной опухоли кости у взрослых пациентов или подростков со сформировавшимся скелетом, а также в случаях, когда хирургическое вмешательство сопряжено с высоким риском серьезных осложнений
- ***Гиперкальциемия при злокачественных опухолях*** Лечение гиперкальциемии при злокачественных опухолях у взрослых пациентов, резистентных к лечению внутривенными бисфосфонатами

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эксджива

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МНН ДЕНОСУМАБ

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.
- Тяжелая нелеченная гипокальциемия
- Беременность, период грудного вскармливания
- Десткий возраст до 18 лет (по показанию – профилактика осложнений со стороны костной ткани)
- Дети до 12 лет и с несформировавшимся скелетом (по показанию –лечение гигантоклеточной опухоли кости).

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МНН Деносумаб

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОМА

- Для назначения ОМА необходимо рентгенологическое подтверждение наличия метастазов.
- При использовании любого из ОМА необходимо обеспечить ежедневный прием кальция 1200-1500 мг внутрь, витамин D 400-800 Ед.
- Применения ОМА с целью купирования болевого синдрома должно начинаться как можно раньше.
- Оптимальная продолжительность лечения ОМА на сегодняшний день окончательно не определена.
- Введение золедроновой кислоты на втором году терапии 1раз в 3 месяца равноэффективно ежемесячному.
- В связи с возможностью развития остеонекроза нижней челюсти перед началом лечения ОМА необходима консультация рекомендуется профилактический осмотр у стоматолога, санация полости рта.

Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии
том 9 №3s2- 2019г. RUSSCO ./2019

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Основой успешного лечения больных с метастазами в костях является эффективная противоопухолевая лекарственная терапия (химио, гормонотерапия или таргетная терапия) в комбинации с хирургическими и /или лучевыми методами. ОМА являются средством поддерживающей терапии и должны назначаться в дополнение к основному лечению.

Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии том 9 №3s2- 2019г. RUSSCO ./2019

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!