



# БИФОСФОНАТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ КОСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сафронова Е.Ю.<sup>1</sup>, Сергиенко С.А.<sup>1</sup>, Калпинский А.С.<sup>1</sup>, Воробьев Н.В.<sup>1</sup>, Костин А.А.<sup>2</sup>, Каприн А.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия) 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Россия) 249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королева, 4

## Ключевые слова:

бисфосфонаты, золендроновая кислота, кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, компрессия спинного мозга, костные осложнения, метастазы в костях, патологические переломы, резекластин

## Keywords:

bisphosphonates, zoledronic acid, castrate-refractory prostate cancer, bone metastasis, bone complications, spinal cord compression, pathological fractures, resoklastin

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-11



## Для корреспонденции:

Сафронова Екатерина Юрьевна – клинический ординатор отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России  
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3  
E-mail: safronova.mail@mail.ru  
Статья поступила 06.04.2016, принята к печати 20.06.2016

## For correspondence:

Ekaterina Yu. Safronova – clinical intern of oncology Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Address: 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia  
E-mail: safronova.mail@mail.ru  
The article was received 06.04.2016, accepted for publication 20.06.2016

## Резюме

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Заболеваемость и смертность от данной патологии в Российской Федерации в последние годы неуклонно возрастает. Увеличивается количество больных метастатическими и рефрактерными к кастрационной терапии формами заболевания. В настоящее время основным методом терапии больных диссеминированным РПЖ является паллиативная гормональная терапия (ГТ). Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию так называемого кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ). Прогноз у данного контингента больных крайне неблагоприятен не только по причине прогрессирования онкологического заболевания, но и в связи с развитием осложнений, прежде всего, костных метастазов. Профилактика развития серьезных осложнений, таких как патологические переломы, компрессия спинного мозга, является крайне актуальной проблемой. В статье представлен обзор результатов исследований, посвящающих проблемы профилактики развития костных осложнений у больных КРРПЖ. Описаны результаты крупных исследований, в том числе проведенных в нашей стране, продемонстрировавших эффективность золендроновой кислоты у больных КРРПЖ с наличием костных метастазов.

## BISPHOSPHONATES IN PROPHYLAXIS OF SKELETAL-RELATED ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH CASTRATION-REFRACTORY PROSTATE CANCER

Safronova E.Yu.<sup>1</sup>, Sergienko S.A.<sup>1</sup>, Kalpinskiy A.S.<sup>1</sup>, Vorobyev N.V.<sup>1</sup>, Kostin A.A.<sup>2</sup>, Kaprin A.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia) 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia) 4, ul. Korolyeva, Obninsk, Kaluzskaya Oblast', 249036, Russia

## Abstract

Prostate cancer (PC) is one of the most urgent problems of modern oncology. Morbidity and mortality from this disease in the Russian Federation in recent years has been steadily increasing. Including the number of patients with metastatic and refractory to castration therapy forms of the disease is increasing. Currently, the main method of treatment of patients with metastatic prostate cancer is palliative hormone therapy (HT). Patients who have progression of tumor process, with lingering castration levels of testosterone, transferred to the stage of so-called castrate-resistant prostate cancer (CRPC). The prognosis in this group of patients is extremely unfavorable, not only because of the progression

of cancer, but of complications associated primarily with the presence of bone metastases. Prevention of development of serious complications such as pathological fractures, spinal cord compression is an extremely important issue. The article presents a review of studies, the sanctifying of the prob-

lem of prevention of development of bone complications in patients with CRPC. We present the results of large studies, including those conducted in our country demonstrated the effectiveness zoedronic acid in patients with CRPC and the presence of bone metastases.

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России и составляет 14,3% [1]. У мужчин в возрасте старше 60 лет этот показатель увеличивается до 18,5%. В 2014 г. в России выявлено 37 168 новых случаев РПЖ, при этом средний возраст мужчин с впервые выявленным РПЖ составил 64,4 лет (в 2003 г. данный показатель был несколько выше – 70,4 лет). Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2014 году на 100 тысяч мужского населения в России составил 39,38. При среднегодовом темпе прироста 7,11%, прирост заболеваемости РПЖ с 2004 по 2014 гг. составил 116,68%. В 2014 г. по сравнению с 2004 годом у мужчин на фоне значительного снижения стандартизованного показателя смертности (–12,3%) от всех злокачественных новообразований идет нарастание показателя смертности от злокачественных опухолей предстательной железы (26,2%). Так у мужчин 60–69 лет, РПЖ является причиной смерти в 6,2% случаев, а в возрастной группе >70 лет достигает 14,16%, занимая второе место после опухолей трахеи, бронхов и легкого [1]. Таким образом, РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день.

Кроме того, несмотря на совершенствование методов диагностики и внедрение программ, направленных на активное выявление данного заболевания на ранних стадиях, количество больных, страдающих запущенными формами РПЖ, остается высоким [1]. Показатель смертности населения России от РПЖ в 2014 г. составил 11,86 на 100 тыс. населения. Прирост показателя смертности с 2004 по 2014 гг. равен 26,17%, летальность на первом году – 9,7% [1].

В настоящее время основным методом терапии больных диссеминированным РПЖ является паллиативная гормональная терапия (ГТ); также используется ранняя химиотерапия [2–6]. Посредством андроген-депривационной терапии удается достичь стабилизации заболевания более чем у 90% пациентов, но среднее время до прогрессирования после проведенной ГТ у больных метастатической формой РПЖ составляет около 2 лет. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию так называемого кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ). Кроме того, у некоторых больных опухоль изначально является резистентной к гормональному воздействию. Средняя продолжительность жизни пациентов данной группы составляет около 6–12 месяцев [7]. Распространенный КРРПЖ является не только прогностически неблагоприятным заболеванием, но также существенно ухудшает качество жизни больных. Рядом работ продемонстрировано, в том чис-

ле, увеличение частоты развития костных осложнений при формировании заболевания, резистентного к проведению кастрационной терапии с 5 до 38% при медиане времени до развития данных осложнений около 7 месяцев [2–15]. Таким образом, с учетом неизлечимости данного контингента больных, методы терапии в основном направлены на улучшение качества жизни пациентов и устранение симптомов заболевания.

У больных диссеминированным РПЖ с наибольшей частотой локализация метастатических очагов наблюдается в лимфатических узлах и костях. Частая локализация метастатических очагов в костях объясняется тропностью опухолевых клеток РПЖ к костной ткани. Так, результаты аутопсий показали, что более чем у 80% больных, умерших от РПЖ, определяются костные метастазы [8]. Комплексные реципрокные взаимодействия между опухолевыми клетками и костным компонентом объясняют тропность метастазирования в кости и наличие характеристик остеобластического компонента в метастатических очагах. В отличие от ряда других опухолей метастазы РПЖ являются остеобластическими. С наибольшей частотой поражаются кости позвоночного столба, таза, ребра, а также проксимальные отделы длинных трубчатых костей. Костные метастазы у больных КРРПЖ являются наиболее частой причиной развития осложнений и существенно ухудшают качество жизни пациентов. Наиболее частым симптом метастатического поражения костей у больных РПЖ являются боли. Кроме того, наличие метастазов в позвоночный столб может вызвать компрессию спинного мозга, что приводит к развитию паралича нижних конечностей и дисфункции тазовых органов. Также могут наблюдаться спонтанные переломы, которые с наибольшей частотой возникают в телах позвонков. В отличие от остеолитических метастазов патологические переломы длинных трубчатых костей наблюдаются крайне редко [2–15]. В процессе формирования и развития костных метастазов происходит нарушение процессов ремоделирования костной ткани, проявляющееся формированием костного матрикса с измененными биомеханическими свойствами, что снижает прочность костной ткани и способствует возникновению костных осложнений [2–15]. Таким образом, помимо непосредственного воздействия на опухолевую ткань, терапия у больных КРРПЖ с высоким риском развития костных осложнений должна быть направлена на профилактику и снижение вероятности их развития, раннюю диагностику и своевременную терапию в случае возникновения данных осложнений, поскольку сам факт их развития существенно ухудшает прогноз заболевания и выживаемость больных.

Терапия, лежащая в основе профилактики развития костных осложнений, может быть специфической, направленной непосредственно на опухолевую ткань

и неспецифической, направленной на укрепление костной ткани и снижение процессов ее резорбции [16]. Таким образом, лечение КРРПЖ является сложной и актуальной проблемой. Понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования, развития и прогрессии костных метастазов у больных РПЖ позволило разработать и внедрить в клиническую практику ряд препаратов, направленных на повышение прочности костной ткани или торможение процессов резорбции, что, в свою очередь, приводит к снижению риска развития костных осложнений. В настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику препараты, применение которых позволяет существенно улучшить качество жизни у больных с наличием метастазов в костях. Среди антирезорбтивных препаратов наиболее эффективными являются бисфосфонаты, а также ингибиторы лиганда RANKL [2, 8].

Терапию бисфосфонатами используют для сдерживания патологической резорбции кости в зоне метастатического поражения под действием остеокластов и их предшественников у больных КРРПЖ, что обеспечивает эффективную профилактику развития костных осложнений и уменьшение или полное исчезновение болевого синдрома. Бисфосфонаты являются аналогами пирофосфата с высоким сродством к гидроксиапатиту и способны связываться непосредственно с минерализованной костной тканью [17–19]. Выделяют два класса бисфосфонатов: бисфосфонаты первой генерации, которые не содержат атома азота (этидронат и клодронат), и бисфосфонаты второго поколения, содержащие азот в любой алкильной цепи (алендронат, памидронат и ибандронат) или в гетероциклическом кольце (ризедронат и Золедроновая кислота).

Препараты, не имеющие в составе боковой цепи азотистой группы, характеризуются низкой антирезорбтивной активностью. Они включаются в молекулы аденозинтрифосфата (АТФ), и накопление этих негидролизуемых аналогов АТФ ингибирует АТФ-зависимые клеточные процессы, таким образом, вызывая апоптоз остеокластов [17, 20, 21].

Азотсодержащие бисфосфонаты (nBPs) – специфические агенты костной ткани, которые ингибируют фарнезилдифосфат-синтазы. Благодаря аффинности nBPs к костной ткани, они являются мощными ингибиторами костной резорбции и ремоделирования костной ткани и проявляют высокую активность с ограниченным потенциалом побочных эффектов в иных тканях. Кроме того, они обладают значительным преимуществом над бисфосфонатами первого поколения, влияя на остеокласты посредством ингибирования ферментов биосинтеза холестерина, таких как фарнезилпирофосфата (FPP) и геранилгеранилдифосфат (GGPP). Ключевым ферментом в метаболизме пирофосфатов является фарнезилпирофосфата-синтаза (FPP-синтаза) [22]. Исследования [5, 22–24] показали, что золедроновая кислота и другие азотсодержащие бисфосфонаты ингибируют FPP-синтазы, таким образом предотвращая синтез FPP и GGPP, необходимых для синтеза гуанозинтрифосфата (GTP). Потеря этих белков приводит к снижению активности остеокластов и стимулирует их апоптоз [25, 26].

Золедроновая кислота имеет наиболее выраженную активность, направленную на предотвращение патологической резорбции костной ткани. В крупном исследовании III фазы [27], включившем 643 больных РПЖ с костными метастазами, которых рандомизировали на терапию золедроновой кислотой в дозе 8 или 4 мг каждые 3 недели в течение 15 последующих месяцев или плацебо, оценили эффективность терапии золедроновой кислотой. К 15-му и 24-му месяцу последующего врачебного наблюдения у пациентов, которые получали дозировку по 4 мг, наблюдалось меньше костных осложнений по сравнению с группой, принимавшей плацебо (44% против 33%,  $p = 0,021$ ), а также меньше патологических переломов (13,1% против 22,1%,  $p = 0,015$ ). Кроме того, у больных, принимавших золедроновую кислоту, время до развития костных осложнений было значительно большим, чем в контрольной группе, что, в свою очередь, улучшало качество жизни.

Black D. и соавт. [28] было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включающее 7765 пациентов (средний возраст 73 лет). 3889 из них получали разовую 15-минутную инфузию препарата золедроновой кислоты (5 мг) и 3876 получали плацебо. Основной целью исследования явилась оценка времени до возникновения костных осложнений в группах больных, получавших золедроновую кислоту и плацебо. Вторичные конечные точки включали оценку минеральной плотности костной ткани, определение концентрации маркеров костной резорбции, а также оценку безопасности проводимой терапии. Авторы сообщают, что у всех пациентов, получавших инфузии золедроновой кислоты, отмечено снижение на 70% риска развития переломов позвоночника, по сравнению с группой больных, получавших плацебо (3,3% в группе золедроновой кислоты – против 10,9% в группе плацебо; ОР (относительный риск): 0,30; 95% ДИ 0,24–0,38) и риска развития перелома шейки бедра на 41% (1,4% в группе золедроновой кислоты – по сравнению с 2,5% в группе плацебо; ОР: 0,59; 95% ДИ 0,42–0,83). Терапия золедроновой кислотой была ассоциирована со значительным снижением концентрации маркеров костной резорбции, таких как щелочная фосфатаза и лактатдегидрогеназа. Побочные эффекты терапии, в том числе риск развития почечной недостаточности, были сходными в двух исследуемых группах.

Таким образом, крупные рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность золедроновой кислоты в снижении риска развития костных осложнений и предотвращении процессов патологической резорбции костной ткани у больных с метастазами в костях. На сегодняшний день на рынке существуют отечественные аналоги золедроновой кислоты, эффективность которых также продемонстрирована рядом исследований. Препарат Резокластин ФС<sup>®</sup> является одним из наиболее изученных препаратов данной группы. Е.А. Куляевым и соавт. [29] было изучено влияние терапии золедроновой кислотой (Резокластин ФС<sup>®</sup>, 5 мг/6,25 мл) на показатель минеральной плотности костной ткани (МПКТ) через 1 год после введения препарата пациентам с низкой МПКТ. В исследование было включено 30 женщин в постменопаузальном периоде

(средний возраст  $60,1 \pm 11,5$  года). В соответствии со степенью снижения МПКТ были сформированы три группы: I группа – с умеренным снижением МПКТ (остеопенией), Т-критерий от  $-1,0$  до  $-2,5$  SD; II группа (постменопаузальный остеопороз) и III (сенильный остеопороз) – пациенты с выраженным снижением МПКТ, имеющие в анамнезе один или более неосложненных переломов осевого или периферического скелета, Т-критерий составил от  $-2,6$  до  $-4,5$  SD. Всем пациентам однократно выполнена инфузия золедроновой кислоты (Резокластин ФС®, 5 мг/6,25 мл). Через 12 месяцев при контрольном исследовании зарегистрированы значительный прирост МПКТ во всех группах и достоверное снижение риска возникновения новых переломов как осевого, так и периферического скелета. В I группе прирост МПКТ составил: левое предплечье – 4,68%, прирост по BMD (bone mineral density – минеральная плотность кости) – 0,025 г/см<sup>2</sup>, позвоночник – 3,82% (по BMD – 0,035 г/см<sup>2</sup>), правое бедро – 1,3% (по BMD – 0,01 г/см<sup>2</sup>), левое бедро – 1,46% (по BMD – 0,012 г/см<sup>2</sup>). В группе II (пациентки с постменопаузальным остеопорозом) прирост МПКТ составил: левое предплечье – 5,42% (по BMD – 0,023 г/см<sup>2</sup>), позвоночник – 3,62% (по BMD – 0,029 г/см<sup>2</sup>), правое бедро – 6,29% (по BMD – 0,043 г/см<sup>2</sup>), левое бедро – 5,97% (по BMD – 0,039 г/см<sup>2</sup>). В группе III (пациентки с сенильным остеопорозом) прирост МПКТ составил: левое предплечье – 3,89% (по BMD – 0,018 г/см<sup>2</sup>), позвоночник – 7,01% (по BMD – 0,054 г/см<sup>2</sup>), правое бедро – 2,04% (по BMD – 0,016 г/см<sup>2</sup>), левое бедро – 0,31% (по BMD – 0,001 г/см<sup>2</sup>). При контрольном исследовании новых переломов не было выявлено. Авторы отмечают высокую эффективность препарата Резокластин ФС® в дозе 5 мг/6,25 мл у пациентов с изначально низкой МПКТ. Одна инфузия в год Резокластина позволила предотвратить возникновение костных осложнений не только у пациентов с умеренной МПКТ, но и в группе пациентов с выраженным снижением МПКТ, что наблюдается, в том числе, в когорте больных КРРПЖ. Таким образом, применение данного препарата с целью профилактики

развития костных осложнений у больных КРРПЖ может, в значительной степени, улучшить качество жизни данных пациентов.

### Заключение

Частая локализация отдаленных метастазов в костях и высокий риск развития костных осложнений у больных КРРПЖ объясняется тропностью опухолевых клеток РПЖ к костной ткани. В процессе формирования и развития костных метастазов происходит нарушение процессов ремоделирования костной ткани, проявляющееся формированием костного матрикса с измененными биомеханическими свойствами, что снижает прочность костной ткани и способствует возникновению костных осложнений. Помимо непосредственного воздействия на опухолевую ткань, терапия у больных КРРПЖ с высоким риском развития костных осложнений должна быть направлена на профилактику и снижение вероятности их развития, раннюю диагностику и своевременную терапию в случае возникновения данных осложнений, поскольку сам факт их развития существенно ухудшает прогноз заболевания и выживаемость больных. Результаты исследований, оценивших эффективность золедроновой кислоты, в том числе отечественного препарата Резокластин ФС®, показали, что данные препараты являются эффективными и безопасными бисфосфонатами, обладающими наиболее высокой антирезорбтивной активностью. Лечение Резокластин ФС® удобно для пациентов, так как препарат вводится в виде кратковременной инфузии 1–2 раз в год. Показаниями к применению резокластина являются: остеолитические, остеобластические и смешанные костные метастазы солидных опухолей, в том числе у больных КРРПЖ, остеолитические очаги при множественной миеломе в составе комбинированной терапии, а также наличие гиперкальциемии, вызванной злокачественной опухолью. Резокластин ФС® подавляет деструктивные процессы в костях и способствует регенерации костной ткани, улучшая качество жизни онкологических больных.

### Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2016. Доступно: <http://www.demoscope.ru/weekly/2016/0685/biblio04.php> (дата обращения: 25.03.2016).
2. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Гормональная терапия больных раком предстательной железы. Онкоурология. 2007; 3: 57–62.
3. Русаков И. Г., Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Гормональная терапия препаратом Лейпрорелин (Люкрин-депо®) у больных раком предстательной железы. Онкоурология. 2009; 3: 56–60. doi:10.17650/1726-9776-2009-5-3-56-60
4. Ньюшко К. М., Алексеев Б. Я., Калпинский А. С., Каприн А. Д. Лютенизирующего гормона рилизинг-гормона у больных. Онкоурология. 2014; 4: 70–74. doi:10.17650/1726-9776-2014-10-4-70-74
5. Бирюков В. А., Карякин А. О., Горбань Н. А., Минаева Н. Г., Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., и др. Результаты российского многоцентрового проспективного наблюдательного исследования по применению доцетаксела (Таксотер) у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2013; 1 (6): 36–40.
6. Быстров С. В., Ньюшко К. М., Алексеев Б. Я. Таутакс (доцетаксел) в лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы. Эффективная фармакотерапия. 2011; 45: 16–21.
7. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Возможности применения абиратерона ацетата в гормональной терапии у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2012; 1: 70–72.
8. Harada M., Iida M., Yamaguchi M., Shida K. Analysis of bone metastasis of prostate adenocarcinoma in 137 autopsy cases. Adv Exp Med Biol. 1992; 324: 173–182.
9. Алексеев Б. Я., Каприн А. Д., Ньюшко К. М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология. 2011; 2: 84–88.
10. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2012; 2: 100–102.

11. Каприн А. Д., Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Калпинский А. С. Современные подходы к лекарственной терапии больных метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Фарматека*. 2014; 8 (281): 35–39.
12. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Калпинский А. С., Каприн А. Д. Возможности и концепции лекарственной терапии у больных кастрационнорефрактерным раком предстательной железы. *Русский медицинский журнал*. 2014; 22 (17): 1234–1238.
13. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Крашенинников А. А. Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 6: 32–37.
14. Ньюшко К. М., Алексеев Б. Я. Гормональная терапия препаратом диферелин у больных раком предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2010; 29: 36–40.
15. Ньюшко К. М., Калпинский А. С., Каприн А. Д. Профилактика развития осложнений у больных раком предстательной железы с метастазами в костях. *Исследования и практика в медицине*. 2015; 2 (3): 76–81. doi:10.17709/2409–2231–2015–2–3–76–81
16. Reddi A. H., Roodman D., Freeman C., Mohla S. Mechanisms of tumor metastases to the bone: challenges and opportunities. *J of Bone and Mineral Research* 2003; 18 (2): 190–194.
17. Russell R. Determinants of structure-function relationships among bisphosphonates. *Bone*. 2007; 40 (5): S21–S25.
18. Dunford J., Thompson K., Coxon F. P., Luckman S. P., Hahn F. M., Poulter C. D., et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 296 (2): 235–242.
19. Rodan G., Fleisch H. Bisphosphonates: mechanism of actions. *J Clin Invest*. 1996; 97: 2692–2696.
20. Lehenkari P., Kellinsalmi M., Nääpänkangas J., Ylitalo K. V., Mönkkönen J., Rogers M. J., et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenosine containing metabolite. *Mol Pharmacol*. 2002; 61 (5): 1255–1262.
21. Frith J., Monkonen J., Auriola S., Mönkkönen H., Rogers M. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (9): 2201–2210.
22. Bergstrom J., Bostedor R., Masarachia P., Reszka A., Rodan G. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys*. 2000; 373 (1): 231–241.
23. Li E., Davis L. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate. *Clin Ther*. 2003; 25 (11): 2669–2708.
24. Green J. Chemical and biological prerequisites for novel bisphosphonate molecules: Results of comparative preclinical studies. *Semin Oncol*. 2001; 28 (2 Suppl 6): 4–10.
25. Benford H., McGowan N., Helfrich M., Nuttall M., Rogers M. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone*. 2001; 28 (5): 465–473.
26. Boissier S., Ferreras M., Peyruchaud O., Magnetto S., Ebtino F. H., Colombel M., et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res*. 2000; 60 (11): 2949–2954.
27. George R., Jeba J., Ramkumar G., Chacko A. G., Leng M., Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8 (4): CD006716.
28. Black D. M., Delmas P. D., Eastell R., Reid I. R., Boonen S., Cauley J. A., et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1809–1822.
29. Куляев Е. А., Графов А. В., Фаламеева О. В., Храпова Ю. В., Садовой М. А. Опыт применения золедроновой кислоты (Резокластин ФС 5 мг/6,25 мл, ЗАО «Ф-Синтез», Россия) у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 2 (38): 30–33.

## References

1. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 g. (zabolevaemost' i smertnost'). Ed by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow, 2016. Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2016/0685/biblio04.php> (Accessed: 25.03.2016) (Russian).
2. Alekseyev B. Ya., Nyushko K. M. Hormonal therapy for prostate cancer. *Cancer Urology*. 2007; 3: 57–62. (Russian).
3. Rusakov I. G., Alekseyev B. Y., Nyushko K. M. Hormonal therapy with leuprorelin (Lucrin-depot®) in patients with prostate cancer. *Cancer Urology*. 2009; 5 (3): 56–60. (In Russ.) doi:10.17650/1726–9776–2009–5–3–56–60.
4. Nyushko K. M., Alekseyev B. Y., Kalpinsky A. S., Kaprin A. D. Lutetizing hormone-releasing hormone antagonists in patients with prostate cancer. A standard approach and the results of innovative studies. *Cancer Urology*. 2014; 10 (4): 70–74. (In Russ.) doi:10.17650/1726–9776–2014–10–4–70–74.
5. Biriukov V. A., Kariakin A. O., Gorban' N. A., Minaeva N. G., Alekseyev B. Ia., Nyushko K. M., et al. Results of the Russian multicenter prospective observational study of docetaxel (Taxotere) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gertsena*. 2013; 1 (6): 36–40. (Russian).
6. Bystrov S. V., Nyushko K. M., Alekseyev B. Ya. Tautaks (dotsetaksel) v lechenii gormonorefrakternogo raka predstatel'noi zhelezy. *Effective Pharmacotherapy*. 2011; 45: 16–21. (Russian).
7. Alekseyev B. Ia., Nyushko K. M. Possibilities of using abiraterone acetate in hormonal therapy in castration-resistant prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gertsena*. 2012; 1: 70–72. (Russian).
8. Harada M., Iida M., Yamaguchi M., Shida K. Analysis of bone metastasis of prostate adenocarcinoma in 137 autopsy cases. *Adv Exp Med Biol*. 1992; 324: 173–182.
9. Alekseyev B. Y., Kaprin A. D., Nyushko K. M. A Role of somatostatin analogues in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Urology*. 2011; 7 (2): 84–87. (In Russ.) DOI:10.17650/1726–9776–2011–7–2–84–87. (Russian).
10. Alekseyev B. Ia., Nyushko K. M. Role of somatostatin analogues in the treatment of patients with castration-refractory prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gertsena*. 2012; 2: 100–102. (Russian).
11. Kaprin A. D., Alekseyev B. Ya., Nyushko K. M., Kalpinskiy A. S. Sovremennyye podkhody k lekarstvennoy terapii bol'nykh metastaticheskimi kastratsionno-refrakternym rakom predstatel'noi zhelezy. *Farmateka*. 2014; 8 (281): 35–39. (Russian).
12. Alekseyev B. Ya., Nyushko K. M., Kalpinskiy A. S., Kaprin A. D. Vozmozhnosti i kontseptsii lekarstvennoy terapii u bol'nykh kastratsionnorefrakternym rakom predstatel'noi zhelezy. *Russkii meditsinskiy zhurnal*. 2014; 22 (17): 1234–1238. (Russian).
13. Alekseyev B. Ya., Nyushko K. M., Krashenninikov A. A. Somatostatin-analogs for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Effective Pharmacotherapy*. 2013; 6: 32–37. (Russian).
14. Nyushko K. M., Alekseyev B. Ya. Gormonal'naya terapiya preparatom diferelin u bol'nykh rakom predstatel'noi zhelezy. *Effective Pharmacotherapy*. 2010; 29: 36–40. (Russian).
15. Nyushko K. M., Kalpinskiy A. S., Kaprin A. D. Prevention of complications in castrate-refractory prostate cancer patients with bone metastases. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2015; 2 (3): 76–81. (In Russ.) doi:10.17709/2409–2231–2015–2–3–76–81 (Russian).

16. Reddi A. H., Roodman D., Freeman C., Mohla S. Mechanisms of tumor metastases to the bone: challenges and opportunities. *J of Bone and Mineral Research* 2003; 18 (2): 190–194.
17. Russell R. Determinants of structure-function relationships among bisphosphonates. *Bone*. 2007; 40 (5): S21–S25.
18. Dunford J., Thompson K., Coxon F. P., Luckman S. P., Hahn F. M., Poulter C. D., et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 296 (2): 235–242.
19. Rodan G., Fleisch H. Bisphosphonates: mechanism of actions. *J Clin Invest*. 1996; 97: 2692–2696.
20. Lehenkari P., Kellinsalmi M., Näpänkangas J., Ylitalo K. V., Mönkkönen J., Rogers M. J., et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenosine containing metabolite. *Mol Pharmacol*. 2002; 61 (5): 1255–1262.
21. Frith J., Monkkonen J., Auriola S., Mönkkönen H., Rogers M. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (9): 2201–2210.
22. Bergstrom J., Bostedor R., Masarachia P., Reszka A., Rodan G. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys*. 2000; 373 (1): 231–241.
23. Li E., Davis L. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate. *Clin Ther*. 2003; 25 (11): 2669–2708.
24. Green J. Chemical and biological prerequisites for novel bisphosphonate molecules: Results of comparative preclinical studies. *Semin Oncol*. 2001; 28 (2 Suppl 6): 4–10.
25. Benford H., McGowan N., Helfrich M., Nuttall M., Rogers M. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone*. 2001; 28 (5): 465–473.
26. Boissier S., Ferreras M., Peyruchaud O., Magnetto S., Ebetino F. H., Colombel M., et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res*. 2000; 60 (11): 2949–2954.
27. George R., Jeba J., Ramkumar G., Chacko A. G., Leng M., Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8 (4): CD006716.
28. Black D. M., Delmas P. D., Eastell R., Reid I. R., Boonen S., Cauley J. A., et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1809–1822.
29. Kulyayev Y. A., Grafov A. V., Falameyeva O. V., Khrapova Yu. V., Sadovoy M. A. Study of zoledronic acid preparation RezoKlastin FS 5 mg/6.25 ml (F-Sintez CJSC) in patients with low bone mineral density. *Effective Pharmacotherapy*. 2013; 2 (38): 30–33. (Russian).

#### Информация об авторах:

1. Сафронова Екатерина Юрьевна – клинический ординатор отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Сергиенко Сергей Александрович – клинический ординатор отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Калпинский Алексей Сергеевич – к. м. н., научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
4. Воробьев Николай Владимирович – к. м. н., руководитель отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
5. Костин Андрей Александрович – д. м. н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН
6. Каприн Андрей Дмитриевич – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

#### Information about authors:

1. Ekaterina Yu. Safronova – clinical intern of oncological Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
2. Sergey A. Sergienko – clinical intern of oncological Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
3. Alexey S. Kalpinskiy – PhD, Researcher at the Department of oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
4. Nikolay V. Vorobyev – PhD, head of department of oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
5. Andrey A. Kostin – PhD, MD, professor, vice director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of the Department of urology, oncology and radiology FAT MW, People's Friendship University of Russia.
6. Andrey D. Kaprin – corr. Member of RAS, PhD, MD, Prof.; Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia

#### Оформление ссылки для цитирования статьи:

Сафронова Е.Ю., Сергиенко С.А., Калпинский А.С., Воробьев Н.В., Костин А.А., Каприн А.Д. Бифосфонаты в профилактике развития костных осложнений у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2016; 3(2): 78-83. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-11

Safronova E.Yu., Sergienko S.A., Kalpinskiy A.S., Vorobyev N.V., Kostin A.A., Kaprin A.D. Bisphosphonates in prophylaxis of skeletal-related adverse events in patients with castration-refractory prostate cancer. *Issled. prakt. Med*. 2016; 3(2): 78-83. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-11