

ЗАСТОСУВАННЯ НІМЕСУЛІДА ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З МЕТАСТАТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ КІСТОК

В. В. Проценко¹, О. А. Бур'янов², С. В. Литвиненко¹

¹ДУ “Інститут травматології та ортопедії НАМН України”, м. Київ

²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

THE APPLICATION OF NIMESULIDE WITH COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC LESION OF BONES

V. V. Protsenko, O. A. Buryanov, S. V. Litvinenko

The article reports on complex treatment of 93 patients with metastatic lesion of bones. The complex treatment consisted of chemotherapy, radiation therapy, surgical treatment, hormone therapy, immunotherapy, bisphosphonates, and radiotherapy. After main treatment 47 patients have taken nimesulide for 3 months with prophylactic aim.

As a result of treatment in the group of patients that have taken nimesulide median of survival was 72 months, that is on 34 months higher comparing with the patients who have not taken the drug. The study has shown the prospect of nimesulide application in complex treatment of patients with metastatic bones lesion and solid tumors.

Key words: nimesulide, metastatic bones lesion, complex treatment.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИМЕСУЛИДА ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ КОСТЕЙ

В. В. Проценко, А. А. Бурьянов, С. В. Литвиненко

В статье сообщается о комплексном лечении 93 больных с метастатическим поражением костей. Комплексное лечение больных состояло из химиотерапии, лучевой терапии, хирургического лечения, гормонотерапии, иммунотерапии, бисфосфонатов, радиотерапии. После основного лечения 47 больных с профилактической целью принимали нимесулид в течение 3 месяцев.

В результате лечения в группе больных, которые принимали нимесулид, медиана выживаемости составила 72 месяца, что на 34 месяца больше, чем в группе больных, которые не принимали данный препарат. Проведенное исследование говорит о перспективе использования нимесулида в комплексном лечении больных с метастатическим поражением костей солидными опухолями.

Ключевые слова: нимесулид, метастатическое поражение костей, комплексное лечение.

Вступ

Німесулід є одним з найбільш популярних у світі нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Цей препарат було синтезовано доктором G. Moore в біохімічній лабораторії (підрозділ “Riker Laboratories”) та зареєстровано в 1980 р. швейцарською фірмою “Helsinn Healthcare SA”. Німесулід з'явився на фармакологічному ринку в 1985 р. (уперше в Італії, де він залишається найбільш популярним НПЗП) і сьогодні застосовується в 50 країнах світу, у тому числі в країнах Європи, Південної та Центральної Америки, Китаї, Індії і Південно-Східної Азії. Від початку його застосування було проведено більш як 600 мільйонів терапевтичних курсів цього препарату [10]. Німесулід зарекомендував себе як ефективний препарат при ревматичних захворюваннях, принаймі найважливішою його перевагою є потужний та швидкий знеболюючий ефект, що було продемонстровано в деяких подвійних сліпих рандомізованих клінічних дослідженнях [1, 9].

Новою та перспективною сферою застосування німесуліда може стати лікування та профілактика злоякісних

новоутворень [12]. Відомо, що селективні ЦОГ-2-інгібітори володіють протипухлинною дією, яка пов'язана з індукцією клітинного апоптозу та здатністю пригнічувати неопластичну клітинну проліферацію [2]. На сьогодні є численний експериментальний матеріал, який підтверджує антипроліферативний ефект німесуліда. Так, у роботі D. Fodera зі співавт. [7] було показано дозозалежне гальмування зростання культури клітин гепатоцелюлярної карциноми людини під впливом цього препарату. Y. Pan зі співавт. [11] виявили інгібувальний ефект німесуліда відносно андроген-індукованих генів, активно експресуємих клітинами аденокарциноми передміхурової залози — простат-специфічного антигена (PSA), nK2, FKBP51. Цей механізм, на думку авторів, дозволяє використовувати німесулід як перспективного агента для хіміотерапії раку цієї локалізації. Цікаві результати були отримані в дослідженнях K. Grimes зі співавт. [4], які показали, що німесулід здатний посилювати антипроліферативний ефект радіотерапії відносно великоклітинного раку легень (*in vitro* та *in vivo*). Цей ефект пов'язаний не тільки із впливом на ЦОГ-2, а більшою мірою — з пригніченням експресії цитопротективного

гена медіатора NF-κB. Отримані також експериментальні дані про позитивний вплив німесуліда при злоякісних новоутвореннях молочної залози, сечового міхура, язика та печінки [3, 5, 8, 11].

Мета роботи — навести результати комплексного лікування хворих з метастатичним ураженням кісток із застосуванням німесуліда під час комплексного лікування.

Матеріали і методи

За період з 2007 по 2012 р. у клінічних відділах ДУ “ІТО НАМН України” було обстежено та проліковано 93 хворих з метастатичним ураженням кісток. Хворі були розподілені на дві групи: *основну групу* становили 46 (49,46%) пацієнтів, які на тлі комплексного лікування вживали німесулід, *контрольну групу* становили 47 (50,54%) пацієнтів, які отримали комплексне лікування без застосування німесуліда. За статтю: жінок було 50, чоловіків — 43. Вік хворих становив від 32 до 79 років, у середньому — 56,9 роки.

Комплексне лікування хворих обох груп було однаковим і включало: хірургічне лікування, поліхіміотерапію (ПХТ), променеви терапію (ПТ), гормонотерапію, імунотерапію, бісфосфонати, радіоізотопи. В *основній групі* додатково застосовували німесулід.

Розподіл хворих з метастатичним ураженням кісток за локалізацією первинної пухлини представлений в табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих з метастатичним ураженням кісток згідно з локалізацією первинної пухлини

Локалізація первинної пухлини	Число хворих	
	абс.	%
Метастаз раку нирки	27	29,03
Метастаз раку молочної залози	25	26,88
Метастаз раку легені	13	13,97
Множинна міелома	6	6,45
Метастаз анонімного раку	5	5,38
Метастаз раку товстої кишки	3	3,22
Метастаз раку передміхурової залози	2	2,15
Метастаз раку щитовидної залози	2	2,15
Метастаз раку шийки матки	2	2,15
Метастаз саркоми тіла матки	2	2,15
Метастаз ангіосаркоми кістки	2	2,15
Метастаз раку яєчника	1	1,07
Метастаз ангіосаркоми м'яких тканин	1	1,07
Метастаз раку носоглотки	1	1,07
Метастаз медулобластоми головного мозку	1	1,07
Усього:	93	100

Хворі (93) розподілились за локалізацією метастатичної пухлини таким чином:

- стегнова кістка — 47 (50,53%);
- плечова кістка — 19 (20,43%);

- здухвинна кістка — 6 (6,45%);
- хребет — 4 (4,3%);
- великогомілкова кістка — 3 (3,22%);
- лопатка — 2 (2,15%);
- кістки кисті — 2 (2,15%);
- лобкова кістка — 2 (2,15%);
- сіднична кістка — 2 (2,15%);
- кістки стопи — 2 (2,15%);
- променева кістка — 2 (2,15%);
- грудна кістка — 1 (1,07%);
- надколінник — 1 (1,07%).

У 29 хворих спостерігалось множинне метастатичне ураження кісток скелета, а в деяких випадках — і метастатичне ураження внутрішніх органів.

Обстеження хворих

При госпіталізації до стаціонару хворі обстежувались комплексно за допомогою рентгенографії, скінтіграфії, комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії, також пацієнтам виконувалась трепанобіопсія або відкрита біопсія ураженого сегмента кістки для верифікації пухлинного процесу. З урахуванням результатів обстеження для кожного хворого застосований диференційний підхід до лікування. Пацієнти з множинними метастазами в кістках та внутрішніх органах отримували курси ПХТ згідно з гістологічною формою первинної пухлини, а також бісфосфонати та курси ПТ на осередки ураження, гормонотерапію, імунотерапію, бісфосфонати, радіоізотопи.

Хірургічне лікування

Усім 93 пацієнтам проведено хірургічне втручання в системі комплексного лікування. Хірургічне лікування виконувалося, як правило, тим хворим, у яких були поодинокі метастази в кістках або патологічні переломи кісток, у тому числі при множинних метастазах. При хірургічному лікуванні застосовані:

- резекція суглобового сегмента кістки та ендпротезування суглоба — у 31 пацієнта;
- армований металоостеосинтез — 30;
- сегментарна резекція кістки з пухлиною — 14;
- стержневі апарати зовнішньої фіксації Костюка — 10;
- пункційна вертебропластика — 4;
- сегментарна резекція кістки з пухлиною та заміщення дефекту кістки алотрансплантатом — 2;
- скапулектомія — 2.

Схеми лікування

При комплексному лікуванні пацієнтів з метастатичним ураженням кісток були застосовані різні схеми лікування:

Хворим з *первиннодисемінованим раком молочної залози* (РМЗ) призначався тамоксифен або тореміфен перорально, а хворим із *рецидивами* після первинного лікування — нестероїдний інгібітор ароматази — летрозол, перорально, тривало. ПХТ проводилась за схемами САФ (курси повторювали кожні 4 тижні) або ФАС (курси повторювали кожні 3 тижні), інколи застосовували капектабін перорально протягом 2 тижнів.

Хворим з *первинним раком передміхурової залози* (РПЗ) призначали ципротерон перорально щодня, а хворим із *рецидивами* після первинного лікування — фосфестрол, спочатку внутрішньовенно (в/в) протягом 10–15 діб з наступним пероральним застосуванням протягом 10–20 діб.

Хворим на *недрібноклітинний рак легенів* (НДРЛ) проводилась ПХТ із застосуванням схем на основі цисплатину та гемцитабіну (гемзар) або доцетакселу (таксотер), схеми повторювали кожні 3 тижні. Як монокіміотерапію застосовували капецитабін перорально протягом 2 тижнів.

Хворим на *дрібноклітинний рак легенів* (ДРЛ) проводилась ПХТ за схемами CAV або TC, TP, GP, схеми повторювали кожні 3 тижні.

Хворим на *саркому матки* (СМ) проводили ПХТ за схемами SAPO або GP, схеми повторювали кожні 3 тижні.

Хворим на *мієлому хворобу* (МХ) проводили терапію мелфаланом протягом 4 днів у поєднанні із преднізолоном або курси ПХТ за схемами VMCP або VBAR, схеми повторювали кожні 3–4 тижні.

Хворим з *метастазами раку нирки* (РН) у кістки проводили курс ХТ: фторурацил в/в; тамоксифен перорально, тривало; рекомбінантний α -2 β інтерферон 3 млн. од./добу, тричі на тиждень тривало.

Хворим з *метастазами у кістки* при невизначеному первинному осередку (анонімна пухлина) проводились курси ПХТ за такими схемами:

- при *плоскоклітинному раку* — за схемами CF або VBP, курси повторювали кожні 3 тижні;
- при *аденокарциномі та низькодиференційованому раку* — за схемами: BEP, EP, PCE, DM, курси повторювали кожні 42 дні.

Окрім системної протипухлинної терапії, пацієнтам також призначали бісфосфонати: золедроновна кислота (зомета) — 4 мг в/в або памідронова кислота (паміредін) — 90 мг в/в з інтервалом між введеннями 28 днів. Кількість введень — від 6 до 12, залежно від ефекту лікування.

Деяким хворим на РМЗ та РПЗ із *множинним метастатичним ураженням кісток* при лікуванні застосовані радіоізотопи: ³²P (фосфор) або ⁸⁹Sr (хлорид стронцію). При проведенні ³²P- та ⁸⁹Sr-терапії застосовувалася активність від 108 до 154 МБк, у середньому — 140,8 МБк. Проводилося від 1 до 4 курсів ⁸⁹Sr-терапії. Фосфор-32 у вигляді натрію фосфату, стронцій-89 у вигляді стронцію хлориду застосовувались в/в (³²P у вигляді ортофосфату також перорально).

При комплексному лікуванні пацієнтів також застосовувались курси ПТ. Хворим з *поодинокими метастазами в кістки* при наявності вираженого болювого синдрому та загрози патологічного перелому паліативна ПТ проводилась разовою осередковою дозою (РОД) 3,0 Грея (Гр) до сумарної осередкової дози (СОД) 30 Гр при фракціонуванні 5 разів на тиждень. При наявності множинних метастазів у кістки в першу чергу опромінювались ті осередки, де існувала загроза виникнення патологічного перелому.

Хворим, яким планувалось проведення хірургічного втручання, для більш аблястичного та радикального

видалення метастатичної пухлини проводилась ПТ на уражений сегмент кістки до СОД 30 Гр (РОД 3,0 Гр), при фракціонуванні 5 разів на тиждень. Після закінчення променевого лікування та зменшення променевої реакції за показаннями хворим проводилось хірургічне втручання.

Пацієнтам, яким спочатку було виконано хірургічне втручання (при наявності поодиноких метастазів або наявності чи загрози патологічного перелому), ПТ проводилась на прооперований сегмент кістки для запобігання рецидиву пухлини. Опромінення ураженого сегмента кістки проводилось до СОД 35–40 Гр (РОД 2,2–2,5 Гр), при фракціонуванні 5 разів на тиждень.

Важливе значення при проведенні комплексного лікування мала *терапія супроводу* (для зменшення побічних ефектів лікування), яка складалась із застосування колонієстимулюючих препаратів (нейпоген, граноцит, лейкомакс, епрекс) та антиеметиків (ондасетрон, новобан, зофран).

46 хворих на *солідні злоякісні новоутворення з метастатичним ураженням кісток* вживали німесулід по 100 мг перорально після їжі, протягом двох тижнів, у проміжку між курсами ПХТ, або після проведеного лікування вживали німесулід протягом 3 місяців двотижневими курсами з інтервалом у 2 тижні.

Оцінювання результатів лікування

Пацієнтам до операції та після хірургічного втручання оцінювали функціональну активність прооперованою відділу скелета у % (за W.F. Enneking).

Біль у місці метастатичного ураження до та після комплексного лікування оцінювали у балах згідно з опитувальником (за R.G. Watkins).

Для оцінки якості життя хворих з метастатичним ураженням кісток ми скористались опитуванням за системою EORTC QLQ-C30 (шкала балів від 0 до 4), керуючись рекомендаціями ВООЗ.

Результати та їх обговорення

У результаті комплексного лікування 93 пацієнтів з метастатичним ураженням кісток із застосування комбінації різних методів лікування встановлено, що в *основній групі* з 46 хворих, які, окрім основного лікування, вживали німесулід, у 5 (10,9%) хворих розвинулися рецидиви пухлини, а у 4 (8,69%) виявлені нові метастатичні осередки. У процесі лікування у 46 хворих не спостерігалось ускладнень після вживання німесуліда з боку серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту та печінки. У *контрольній групі* з 47 хворих, яким проведено комплексне лікування без застосування німесуліда, у 8 (17,02%) хворих розвинулися рецидиви пухлини, а у 16 (34,04%) виявлені нові метастатичні осередки.

Незважаючи на комплексне лікування, протягом першого року померло 20 (21,5%) хворих з метастатичним ураженням кісток, унаслідок прогресування основного захворювання.

У динаміці спостереження за хворими з метастатичним ураженням кісток після комплексного лікування показник загальної трирічної виживаності стано-

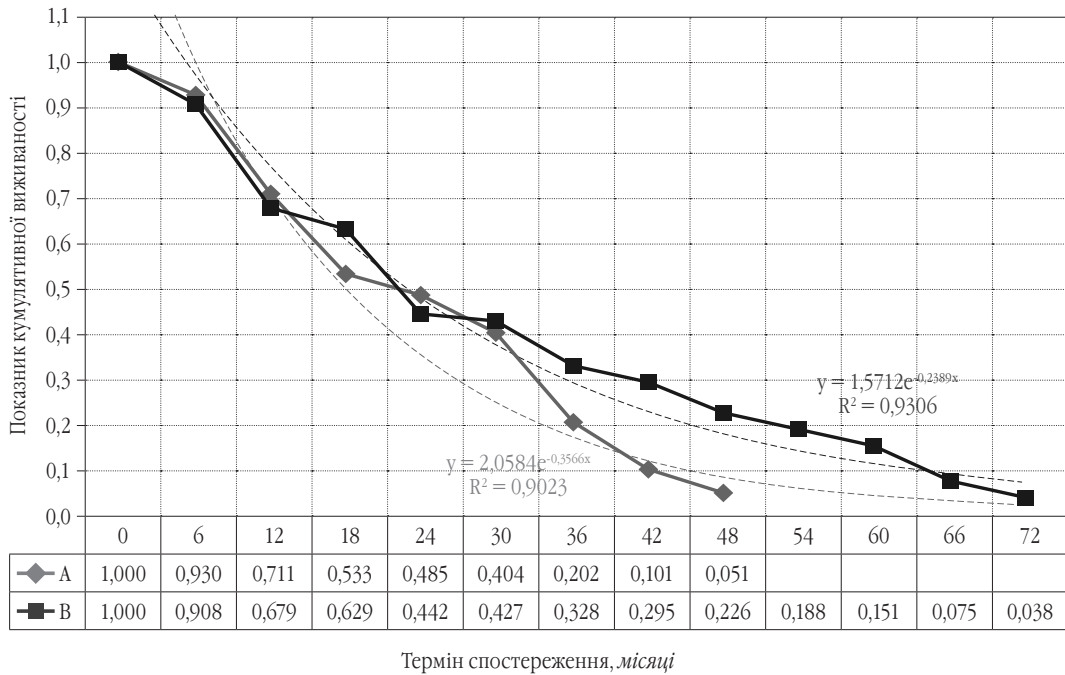


Рис. Графік виживаності хворих на метастатичне ураження кісток.
Крива А — контрольна група; крива В — основна група

вив $41,16 \pm 8,8\%$, а загальної п'ятирічної виживаності — $21,61 \pm 8,6\%$.

Медіана виживаності в основній групі хворих, які вживали німесулід, становила 72 місяці, а в контрольній групі — 48 місяців. На рисунку представлений графік виживаності хворих на метастатичне ураження кісток.

У динаміці спостереження за прооперованими хворими встановлено, що у пацієнтів спостерігалось відновлення функції та опороспроможності прооперованих відділів скелета. Залежно від застосованих методик хірургічного лікування результати функції прооперованих відділів скелета за W. F. Enneking у % були такими: колінний суглоб — 75–82%, кульшовий суглоб — 70–80%, плечовий суглоб — 60–68%, хребет — 74–78%, лопатка — 60–62%, кисть — 68–78%, стопа — 65–70%, таз — 60–66%.

При оцінюванні больового синдрому в місці метастатичного ураження до і після комплексного лікування (за R. G. Watkins) отримані такі результати (табл. 2)

Таблиця 2

Порівняльна оцінка больового синдрому за R. G. Watkins до і після комплексного лікування

Кількість балів	До лікування		Після лікування	
	абс.	%	абс.	%
0	—	—	21	22,6
1	12	12,9	34	36,6
2	28	30,1	28	30,1
3	28	30,1	10	10,7
4	25	26,9	—	—
Усього:	93	100	93	100

Як видно з табл. 2 при порівняльному оцінюванні больового синдрому до і після комплексного лікування, що переважна більшість хворих — 56 (60,2%) до лікування мали больовий синдром, відповідний 2–3 балам за шкалою R. G. Watkins. У 25 (26,9%) хворих зберігався постійний сильний больовий синдром (4 бали за R. G. Watkins). Ця група пацієнтів потребувала постійного прийому наркотичних анальгетиків.

Після комплексного лікування у 34 (36,6%) хворих зберігався мінімальний больовий синдром (1 бал за R. G. Watkins), що не вимагало прийому анальгетиків. У 21 (22,6%) пацієнта больовий синдром був відсутній. У 10 (10,7%) хворих була необхідність у періодичному вживанні ненаркотичних анальгетиків, які зменшували больовий синдром.

Згідно з опитувальником EORTC QLQ-30 в основній групі хворих з метастатичним ураженням кісток, які при комплексному лікуванні вживали німесулід, відмічалось поліпшення якості життя з 30 до 75 балів, а в контрольній групі хворих, які не вживали німесулід, відмічалось поліпшення якості життя з 30 до 60 балів.

Таким чином, результати наших досліджень і дані літератури свідчать, що пацієнти з метастатичним ураженням кісток потребують комплексного лікування. Вибір методів комплексного лікування залежить від сукупності факторів, серед яких головними є загальний стан пацієнта, тип пухлини та її хіміо- і радіочутливість, стадія пухлинного процесу, включаючи середню тривалість життя хворого, попередня терапія, больовий синдром, термін від появи перших симптомів ураження скелета, поширеність ураження скелета. Комплексне лікування хворих з метастатичним ураженням кісток сприяє відновленню функції й опороздатності кінцівки та завдяки

цьому дозволяє поліпшити якість життя пацієнта. Використання німесуліда в комплексному лікуванні хворих при різних локалізаціях метастатичного ураження кісток дозволяє зменшити больовий синдром, зменшити кількість рецидивів метастатичної пухлини та призупинити появу нових метастатичних осередків. Слід зазначити, що при довгостроковому використанні німесуліда не відмічено значного збільшення частоти ускладнень з боку серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту та печінки. Усе вищевикладене говорить про те, що комплексне лікування метастатичних уражень кісток, яке включає хірургічне лікування, поліхіміотерапію, променеву терапію, гормонотерапію, імунотерапію, бісфосфонати, радіоізотопи та німесулід, має найбільший позитивний ефект лікування та сприяє підвищенню показників виживаності цієї категорії хворих.

Висновки

1. Німесулід як антипроліферативний препарат може бути застосований при комплексному лікуванні хворих з метастатичним ураженням кісток.

2. Комплексне лікування хворих з метастатичним ураженням кісток, у тому числі із застосуванням німесуліда, дозволяє поліпшити якість та довгостроковість життя цієї категорії пацієнтів.

Література

1. *Насонов Е.Л.* Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные / *Е.Л. Насонов* // РМЖ. — 2001. — № 15. — С. 6–8.
2. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors / *Masferrer J., Leahy K., Koki A.* [et al.] // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60. — P. 1306–1311.
3. Chemopreventive effects of nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on the development of rat urinary bladder carcinomas initiated by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine / *Okajima E., Denda A., Ozono S.* [et al.] // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58. — P. 3028–3031.
4. Cyclooxygenase-2 inhibitor, nimesulide, improves radiation treatment against non-small cell lung cancer both in vitro and in vivo / *Grimes K., Warren G., Fang F.* [et al.] // *Oncol. Rep.* — 2006. — Vol. 16, № 4. — P. 771–776.
5. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein during rat hepatocarcinogenesis caused by a choline-deficient, L-amino acid-defined diet and chemopreventive efficacy of a specific inhibitor, nimesulide / *Denda A., Kitayama W., Murata A.* [et al.] // *Carcinogenesis* (Lond.). — 2002. — Vol. 23. — P. 245–256.
6. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in 4-nitroquinoline-1-oxide-induced rat tongue carcinomas and chemopreventive efficacy of a specific inhibitor, nimesulide / *Sbiotani H., Denda A., Yamamoto K.* [et al.] // *Cancer Res.* — 2001. — Vol. 61. — P. 1451–1456.
7. Induction of apoptosis and inhibition of cell growth in human hepatocellular carcinoma cells by COX-2 inhibitors / *Fodera D., D'Alessandro N., Cusimano A.* [et al.] // *Ann. N Y Acad. Sci.* — 2004. — № 1028. — P. 440–449.
8. *Nakatsugi S.* Chemoprevention by nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine (PhIP) — induced mammary gland carcinogenesis in rats / *Nakatsugi S., Ohta T., Kawamori T.* [et al.] // *Jpn. J. Cancer Res.* — 2000. — Vol. 91 — P. 886–892.
9. *Rainsford K.* Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide / *K. Rainsford* // *Inflammopharmacology.* — 2006. — Vol. 14, № 3–4. — P. 120–137.
10. *Rainsford K.* Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus / *K. Rainsford* // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2006. — Vol. 22, № 6. — P. 1161–1170.
11. The cyclooxygenase 2-specific nonsteroidal anti-inflammatory drugs celecoxib and nimesulide inhibit androgen receptor activity via induction of c-Jun in prostate cancer cells / *Pan Y., Zhang J., Gazi M.* [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2003. — Vol. 12, № 8. — P. 769–774.
12. The use of nimesulide and its analogues in cancer chemoprevention / *Renard J., Julemont F., de Leval X.* [et al.] // *Anticancer Agents Med. Chem.* — 2006. — Vol. 6, № 3. — P. 233–237.