



OSTEOPOROZES MEDIKAMENTI

onkoloģiskiem pacientiem

Uzlabojoties vēža agrīnai diagnostikai un ārstēšanas metodēm, pieaugusi pacientu dzīvildze, bet vienlaikus palielinās arī kaulu bojājuma un lūzumu risks, tāpēc mūsdienās onkoloģisku pacientu aprūpē jāiekļauj kaulu minerālā blīvuma (KMB) zuduma un osteoporozes riska faktoru izvērtējums, kā arī savlaicīgi jāsāk KMB zuduma profilakse un osteoporozes ārstēšana ar atbilstīgiem medikamentiem. [1]

Aktualitāte

Lielākajai daļai pacientu ar vēzi ir palielināts KMB zudums un trauslo kaulu lūzumu risks, kas ir daudzu faktoru iedarbības rezultāts — tiešas vēža sekas (piemēram, metastāzes kaulos), kaulaudus noārdošo vielu cirkulācija asinsritē (piemēram, krūts dziedzera, priekšdziedzera vai plaušu vēža gadījumā), pacienta vecums un vēža ārstēšanā izmantotajiem medikamentiem (piemēram, ķīmijterapijas vai dzimumhormonus nomācošiem medikamentiem, glikokortikosteroidi), kas tieši vai netieši ietekmē kaulu vielmaiņu. [1; 2] Ar skeletu saistītie notikumi, kas attīstījušies vēža ietekmē, lielākoties ir patoloģiski lūzumi, muguras smadzeņu nospiedums (piemēram, skriemeļu kompresijas lūzumi, metastāžu izplatība), paralīze, parēze, inkontinence, kaula bojājums pēc ķirurģiskas vai staru terapijas, ar malignitāti saistītā hiperkalciēmija. Šie notikumi pacientiem rada hroniskas sāpes, invaliditāti un agrīnu mirstību. [2; 3; 4]

Krūts dziedzera vēzis

Lai gan izstrādātās profilakses programmas, diagnostikas un ārstēšanas metodes uzlabojas, tomēr viena no biežākajām onkoloģiskajām slimībām ir krūts dziedzera vēzis — arī Latvijā, par ko liecina Nacionālā veselības dienesta 2013. gada statistikas dati:

- ar krūts dziedzera vēža diagnozi (C50 kods pēc SSK–10 klasifikācijas) no jauna uzskaitē uzņemti 1133 pacienti (8,4%), biežāk vecumā no 50 līdz 74 gadiem;
- 2013. gada beigās krūts dziedzera vēža uzskaitē bija 13 434 pacienti;
- kopā 1762 pacientu nāves iemesls bija ļaundabīgs audzējs, no viņiem 149 pacientiem (8,5%) — krūts dziedzera vēzis. [5]

Pateicoties krūts dziedzera vēža ārstēšanas metodēm, pagarinājusies pacientu dzīvildze, tāpēc ir būtiski nodrošināt līdzsvarotu kaulu vielmaiņu gan vēža ārstēšanas laikā, gan arī pēc tās. Diemžēl lielākā daļa pacientu ar krūts dziedzera vēzi nav endokrinologa vai osteoporozes speciālista uzraudzībā, tāpēc, iespējams, palielinās ar kaulu lūzumiem saistītā vēža pacientu mirstība. [6] Jāņem vērā, ka kaulu bojājums var būt kā tiešas krūts dziedzera vēža sekas (skat. sadaļu “Metastātisks vēzis”), kā arī vēža ārstēšanā izmantoto medikamentu nelabvēlīga blakusparādība.

KRŪTS DZIEDZERA VĒŽA HORMONĀLA TERAPIJA

Lielākajā daļā gadījumu pacientiem diagnosticē hormonāli pozitīvu krūts dziedzera vēzi, tāpēc ▶



Maija Mukāne
rezidente iekšējo
slimību specialitātē
Rīgas Austrumu klīniskā
universitātes slimnīca
stacionārs *Gaiķezers*
Rīgas Stradiņa universitāte
Latvijas Osteoporozes
un kaulu metabolo
slimību asociācija



Ingvars Rasa
endokrinologs
Rīgas Austrumu klīniskā
universitātes slimnīca
stacionārs *Gaiķezers*
Latvijas Osteoporozes
un kaulu metabolo slimību
asociācijas prezidents
Rīgas Stradiņa universitāte
Jelgavas poliklīnika

arvien plašāk tiek lietota hormonāla terapija. Vēža ārstēšanā lietotie selektīvie estrogēnu receptoru modulatori (SERM), piemēram, tamoksifēns, un aromatāzes inhibitori (AI) samazina vēža recidīva iespēju un mirstību. [7; 8]

Kaulaudi pastāvīgi ir dinamiskā līdzsvarā — vienlaikus notiek kaulaudu veidošanās un noārdīšanās (resorbcija). Daudzi lokāli un sistēmiski faktori ietekmē kaulaudu remodelāciju, un viens no tiem ir estrogēns. [8] Estrogēna deficīta gadījumā palielinās osteoblastu apoptoze, bet osteoklastu un osteocītu dzīves ilgums pagarinās. Deficītam saglabājoties, palielinās iekaisuma marķieru daudzums, piemēram, IL-1a un audzēja nekrozes faktora alfa līmenis, kas negatīvi ietekmē kaulu vielmaiņu. Šīs izmaiņas vairāk ietekmē trabekulāro kaulu, nevis kortikālo. [9] AI (piemēram, anastrozols, letrozols, eksemestāns) nomāc enzīma aromatāzes darbību par 96—99%, bloķējot estrogēnu sintēzi. Lietojot AI, cirkulējošā estradiola līmenis asinīs praktiski nav nosakāms. [6] Tamoksifēns konkurenti un selektīvi piesaistās estrogēnu receptoriem. [7] Pēdējos gados AI tiek dota priekšroka krūts dziedzerā vēža ārstēšanā, jo tiem nav estrogēnu agonistu efekta. [6]

Tamoksifēns bloķē estrogēnu ietekmi krūts dziedzerā audos, bet vienlaikus tam ir estrogēnu agonistu efekts uz kaulaudiem. AI, bloķējot estrogēna sintēzi, pastiprina kaulaudu zudu-

mu — lietojot šīs grupas medikamentus, ir lielāks osteoporozes attīstības risks. [9]

Osteoporozī diagnosticē, ja KMB rezultāts mērījumā jeb osteodensitometrija (*Dual x-ray absorptiometry* jeb *DXA*) ir $< -2,5$ standartnovirzes (SN) pēc T vai Z skalas atbilstīgi pacienta vecumam. [10]

Pierādīts, ka, lietojot tamoksifēnu, KMB zudums ir mazāks nekā tad, ja lieto AI (mugurkaula skriemeļos tamoksifēna terapijas grupā vidējie rādītāji bija no +3,1% līdz -0,4%, bet AI grupā no -3% līdz -6,8%). Mazāks KMB zudums tika novērots augšstilba kaula kakliņā, bet AI grupā tas bija izteiktāks (tamoksifēna grupā vidējie rādītāji bija no +1,9% līdz -0,7%, bet AI grupā no -2% līdz -4%). [9]

PĒTĪJUMI

Viens no mirstības iemesliem neārstētas un ar medikamentu izraisītas osteoporozes gadījumā ir kaulu lūzumi — visbiežāk augšstilba kaula kakliņa un mugurkaula skriemeļu lūzums. Krūts dziedzerā starptautiskās grupas 1-98 (*The Breast International Group 1-98*) pētījumā 2007. gadā secināts, ka pacientiem, lietojot letrozolu, biežāk notiek kaulu lūzumi (8,6% pret 5,8%), salīdzinot ar tamoksifēna lietotāju grupu. Citu pētījumu rezultāti par kaulu lūzumu biežumu pēc tamoksifēna vai AI lietošanas apkopoti 1. tabulā. [9]

No šo pētījumu datiem jāsecina, ka pacientiem ar krūts dziedzerā vēzi (īpaši tad, ja ārstēšanu sāk ar AI) kaulu masas zuduma novēršana ir nozīmīga rīcība pacientu aprūpē, kas realizējama konsekventi. Ar AI lietošanu saistīto KMB zudumu ārstē ar bisfosfonātu grupas medikamentiem (piemēram, zoledronskābi, ibandronskābi, risedronātu) vai denosumabu. Klīnisko pētījumu rezultāti par šiem medikamentiem norāda uz KMB uzlabošanu, bet šobrīd nav datu par kaulu lūzumu biežumu. Denosumabs visefektīvāk uzlabo KMB mugurkaula skriemeļos un augšstilba kaulā, salīdzinot ar bisfosfonātu grupas medikamentiem, pacientiem ar krūts dziedzerā vēzi un AI lietošanu (skat. 2. tabulu). [8; 9]

Līdzīgi kā pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanā arī pacientiem ar krūts dziedzerā vēzi liela nozīme ir tādiem nefarmakoloģiskiem pasākumiem kā smēķēšanas pārtraukšana, ierobežota alkohola uzņemšana, fiziskā aktivitāte, kā arī pietiekama kalcija un D vitamīna uzņemšana. [1; 7]

Priekšdziedzera vēzis

Priekšdziedzera vēzis gados vecāku vīriešu populācijā ir biežākais no vēžiem. [1] Latvijā 2007.—

1. TABULA

Kaulu lūzumu biežums pacientiem ar krūts dziedzerā vēzi, lietojot tamoksifēnu vai AI [9]					
Pētījuma nosaukums un gads	Pacientu skaits	Lūzumi 2—3 gadus pēc terapijas uzsākšanas		Lūzumi 5 gadus pēc terapijas uzsākšanas	
		Tamoksifēns	AI	Tamoksifēns	AI
ATAC (2005)	9366	—	—	7,7%	11,0%
ARNO-95 (2006)	897	2,2%	2,2%	—	—
ITA (2005)	448	1,3%	1,0%	—	—
IES (2007)	4724	3,1%	4,3%	4,9%	7,1%
MA-17 (2005)	5187	4,6%	5,3%	—	—
BIG-98 (2007)	8082	—	—	5,8%	8,6%
ABCSG-8/ARNO (2005)	3224	1,0%	2,0%	—	—

2. TABULA

Anti-resorbīvo medikamentu efektivitātes salīdzinājums pēc KMB pieauguma ārstēšanas rezultātā [8; 9]					
Medikaments (pētījuma nosaukums)	Pacientu skaits	Deva	Ārstēšanās ilgums	KMB pieaugums terapijas laikā jostas skriemeļos	KMB pieaugums terapijas laikā augšstilba kaula kakliņā
Zoledronskābe (ZO-FAST)	1065	4 mg i/v reizi 4 mēnešos	5 gadi	+4,39	+1,9
Zoledronskābe (Z-FAST)	602	4 mg i/v reizi 4 mēnešos	5 gadi	+6,19	+2,57
Zoledronskābe (E-ZOFAST)	527	4 mg i/v reizi 4 mēnešos	5 gadi	+5,98	—
Zoledronskābe (N03CC)	558	4 mg i/v reizi 4 mēnešos	5 gadi	+4,94	+1,22
Denosumabs (HALT-BC)	252	60 mg s/c reizi 6 mēnešos	2 gadi	+6,2	+3,7
Risedronāts (SABRE)	154	35 mg p/o reizi nedēļā	2 gadi	+2,2	+1,8
Risedronāts	87	35 mg p/o reizi nedēļā	2 gadi	+0,4	+0,9
Risedronāts (ARBI)	213	35 mg p/o reizi nedēļā	2 gadi	+5,7	+1,6
Risedronāts (IBIS-II)	615	35 mg p/o reizi nedēļā	5 gadi	+0,32	+0,67
Ibandronskābe (ARIBON)	131	150 mg p/o reizi mēnesī	2 gadi	+2,98	+0,6

2010. gadā pirmreizēji diagnosticētu priekšdziedzera vēža gadījumu skaits bija vidēji 850 gadā (vidēji 80 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju). [11] Lielākajai daļai pacientu diagnosticē hormonāli pozitīvu priekšdziedzera vēzi, tāpēc ārstēšanā priekšroka ir vīriešu dzimumhormonus nomācošai jeb androgēnu deprivējošai terapijai (ADT). [1]

ANDROGĒNUS DEPRIVĒJOŠĀ TERAPIJA

1941. gadā *Huggins* un *Hodges* pirmo reizi aprakstīja ADT pacientiem ar priekšdziedzera vēzi. 20. gs. 60. gados piecus gadus ilgā pētījumā pierādīja, ka ķīmiska ADT ar estrogēniem un ķirurģiska kastrācija (bilaterāla orhiektomija) nepagarina pacientu dzīvildzi, turklāt palielinās varbūtība, ka šiem pacientiem attīstīsies kardiovaskulāri un cerebrāli traucējumi. Ņemot vērā šā pētījuma rezultātus, ADT pacientiem kādu laiku netika ordinēta. [12]

Alternatīva ADT metode atklāta tikai 20. gs. 80. gados, lietojot gonadotropīna atbrīvotājhorona agonistus (*Gonadotropin releasing hormone agonist* jeb *GnRHA*). [12] Lietojot šos medikamentus, kopējā un brīvā testosterona līmenis ir zem 20 ng/dl, tāpēc pazeminās arī biopieejamā estradiola līmenis. [1] ADT iespējams pazeminās aptuveni divās nedēļās kopš ārstēšanas sākšanas, audzēja izmērs sarūk 80—90% pacientu. Atklāts, ka ADT būtiski neietekmē 25(OH)D vitamīna, parathormona vai kalcija līmeni serumā, taču laboratoriskā izmeklēšanā konstatē izmainītu kaulaudu resorbcijas un kaulveides marķieru līmeni. [13]

Šķērsgrīzuma pētījumā 2001. gadā atklāts, ka pacientiem, kuri lietoja *GnRHA*, ir par 6,5—17% lielāks KMB zudums nekā tiem, kas šos medikamentus nelieto. [14] Pacientiem ar priekšdziedzera vēzi un ADT 5—10 reizes straujāk norit KMB zudums, salīdzinot ar veselīem vīriešiem. [13] Liela apjoma pētījumā, analizējot datus par vairāk nekā 50 000 pacientu ar priekšdziedzera vēzi un ADT, secināja, ka šiem pacientiem ir lielāks kaulu lūzumu risks, salīdzinot ar pacientiem bez ADT (attiecīgi 20% un 13%). Gan lielākas *GnRHA* devas, gan lielāks vecums ir saistīti ar būtiskāku kaulu lūzumu risku.

Lai arī ir labi zināma negatīvā ADT ietekme uz skeletu, vēl aizvien pacientiem ar priekšdziedzera vēzi osteoporozē netiek apzināta kā nopietna problēma, diagnosticēta un ārstēta. [15] ADT izraisītais osteoporozes ārstēšanā liela nozīme ir modificējamo riska faktoru novēršanai (piemēram, pārtraukt smēķēšanu), fiziskai aktivitātei un pietiekamai kalcija un D vitamīna uzņemšanai. [13]

PĒTĪJUMI

Bisfosfonāti

Bisfosfonāti ir vecākie osteoporozes ārstēšanā lietotie medikamenti, tāpēc par šo medikamentu grupu ir visvairāk pētījumu datu (starp tiem arī par pacientiem ar priekšdziedzera vēzi un ADT). Sākotnēji šai pacientu grupai rekomendēja perorālos bisfosfonātus (alendronātu, risedronātu), bet pētījumu rezultāti bija pretrunīgi. Piemēram, 2006. gadā *Lam* ar kolēģiem secināja, ka pacientiem ar ADT, kuri lietoja alendronātu vai risedronātu perorāli reizi nedēļā, KMB samazinās. [16]

Pētījumā 2007. gadā, kura ietvaros pacienti ar nemetastātisku priekšdziedzera vēzi un ADT perorāli reizi nedēļā lietoja alendronātu, KMB mugurkaula skriemeļos uzlabojās par 3,7%, augšstilba kaula kakliņā — par 1,6%. [17] Tā kā KMB zudums šiem pacientiem ir daudz straujāks nekā fizioloģiski līdz ar vecumu un perorālo bisfosfonātu lietošana pacientiem ir sarežģīta (piemēram, perorālie bisfosfonāti jāuzņem tukšā dūšā, pēc lietošanas vismaz stundu nedrīkst atgulties), radās nepieciešamība veikt pētījumus par efektīvākiem medikamentiem. [16]

2012. gadā meta-analizē iekļāva 15 pētījumu datus par 2634 pacientiem ar priekšdziedzera vēzi un ADT un secināja, ka bisfosfonāti šiem pacientiem ticami samazina osteoporozes (RR = 0,39; $p < 0,001$) un kaulu lūzumu (RR = 0,80; $p < 0,01$) risku, un pierādīja zoledronskābes labāku efektivitāti. [1] Lai gan, lietojot zoledronskābi, bija pierādīta efektivitāte osteoporozes ārstēšanā pacientiem ar ADT, medikamenta lietošana saistīta ar gripai līdzīgu simptomu attīstību uzreiz pēc intravenozas ievades, kas varētu mazināt pacientu līdzestību.

Denosumabs

2011. gadā ASV Pārtikas un zāļu pārvalde (*FDA*) pēc iepriekš veiktiem pētījumiem apstiprināja jaunu indikāciju cilvēka monoklonālo antivielu (denosumaba) lietošanai pacientiem ar priekšdziedzera vēzi un ADT. [18] Pētījumi par denosumaba efektivitāti šai pacientu grupai bija nepieciešami tāpēc, ka, lietojot bisfosfonātu grupas medikamentus, novēroja sliktāku līdzestību, salīdzinot ar citiem pacientiem bez priekšdziedzera vēža un ADT. Līdzestību denosumaba lietošanai uzlaboja arī iespēja to ievadīt vienlaikus ar ADT izmantojamo *GnRHA* reizi trīs mēnešos. [19]

2009. gadā publicēti pētījuma (divkārt maskēta, daudzcentru, kontrolēta, ar iedalījumu pēc nejaušības principa) rezultāti par denosumaba lietošanu vīriešiem ar priekšdziedzera vēzi un ADT. ►

Vēža ārstēšanā lietotie selektīvie estrogēnu receptoru modulatori (SERM), piemēram, tamoksifēns, un aromatāzes inhibitori samazina vēža recidīva iespēju un mirstību

Pētījumā 734 pacientiem 60 mg denosumaba ievadīja reizi sešos mēnešos subkutānas injekcijas veidā, un tāds pats skaits pacientu bija placebo grupā. Pacientus novēroja 24 mēnešus un secināja, ka KMB mugurkaula skriemeļos pacientiem denosumaba terapijas grupā pieaudzis par 5,6%, bet placebo pacientu grupā samazinājies par 1% ($p < 0,001$). Šo atšķirību novēroja jau pēc pirmās medikamenta ievades reizes. Denosumaba terapijas grupā novēroja KMB pieaugumu arī augšstilba kaulā (4,8%), augšstilba kaula kakliņā (3,9%) un spieķa kaula distālajā trešdaļā (5,5%), salīdzinot ar placebo grupu ($p < 0,001$). Pacientiem, kuriem ievadīja denosumabu, novēroja arī mazāk skriemeļu lūzumu, salīdzinot ar placebo (1,5% un 3,9%). [20]

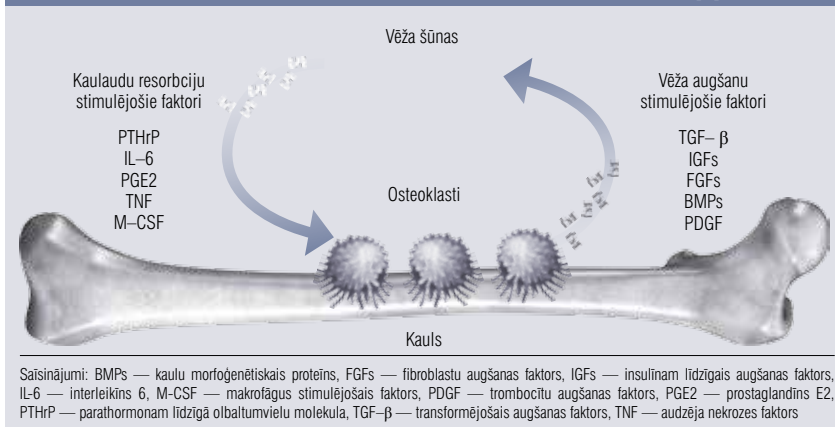
Metastātisks vēzis

Metastāzes kaulos ir bieža komplikācija izplatīta vēža gadījumā. [3] Pat 70% gadījumu metastāzes

kaulos konstatē pacientiem ar krūts dziedzera vai priekšdziedzera vēzi, bet 15—30% gadījumu pacientiem ar plaušu, resnās zarnas, urīnpūšļa, vairogdziedzera vai nieru vēzi. [4] Metastāzes kaulos būtiski ietekmē pacienta dzīves kvalitāti, jo izraisa sāpes, patoloģiskus lūzumus, sekundāru un ar malignitāti saistītu hiperkalciēmiju, kā arī vēl citus ar skeletu saistītus notikumus. [3; 4] Nonākot kaulu mikrovidē, vēža šūnas izdala citokīnus un augšanas faktorus, kas pastiprina kodola receptora aktīvatorkappa β (*Receptor activator of nuclear factor kappa-β* jeb *RANK*) liganda jeb *RANK-L* ekspresiju uz osteoblastu virsmas (skat. 1. attēlu). Tālāk notiek pastiprināta osteoklastu aktivācija, kaulaudu resorbcija. [21; 22] Metastāzes kaulos rada *circulus vitiosus*, proti, vēža šūnas izdala vielas, kas pastiprina kaulu resorbciju, bet, kauliem noārdoties, izdalās vielas, kas, savukārt, pastiprina vēža šūnu augšanu. [21]

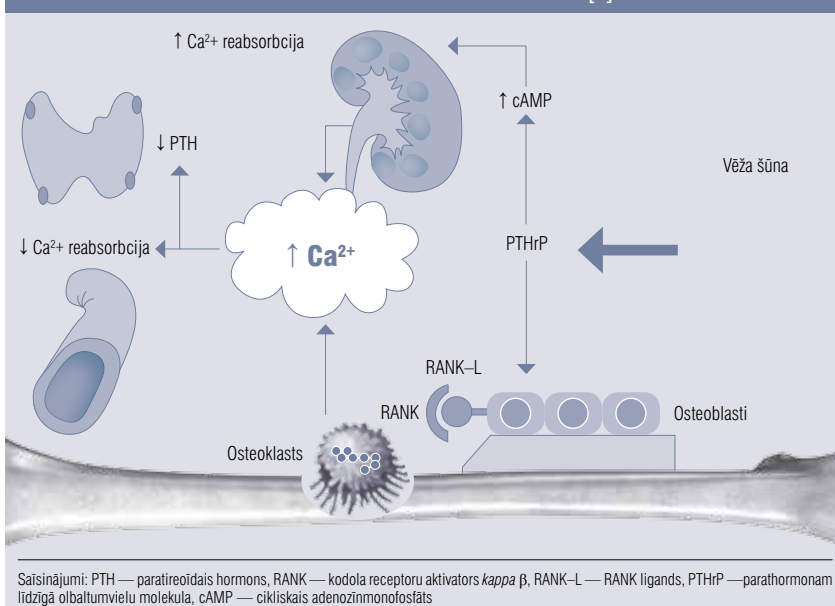
1. ATTĒLS

Circulus vitiosus vēža ierosinātā kaulu bojājuma gadījumā. Citokīni un augšanas faktori, kas izdalās kaulaudu resorbcijas rezultātā, uztur vēža procesu [3]



2. ATTĒLS

Ar PTHrP izdali saistītās MHK attīstība [6]



PĒTĪJUMI

Eiropas Zāļu aģentūra apstiprinājusi divu grupu medikamentus metastāžu ārstēšanai kaulos — bisfosfonātus un cilvēka monoklonālās IgG2 antivielas pārstāvi — denosumabu. [23; 24] Ārstēšana ar anti-resorbīviem medikamentiem jāsaņem pacientiem ar metastātisku vēzi, kuriem paredzamā dzīvildze ir vairāk nekā trīs mēneši un kuriem ir nozīmīgs ar skeletu saistīto notikumu risks. [22]

Bisfosfonāti

No bisfosfonātu grupas medikamentiem tikai zoledronskābe (4 mg intravenozi reizi trīs četrās nedēļās — tāpat citās devās un ievadīšanas intervālos nekā osteoporozes gadījumā) samazina ar skeletu saistīto notikumu risku pacientiem ar metastātisku vēzi. [25] Bisfosfonāti ierosina osteoklastu apoptozi, nomāc to diferenciāciju un nobriešanu, tāpēc tie darbojas kā kaulu resorbcijas jeb noārdīšanās nomācēji. [22] Pirms sākt zoledronskābes lietošanu, jāizvērtē pacienta nieru funkcija (kreatinīna un GFĀ noteikšana), jo šis medikaments var izraisīt kreatinīna koncentrācijas pastiprināšanos, hroniskas nieru slimības progresēšanu un nieru aizstājterapijas nepieciešamību. [23]

Denosumabs

Tas ir jaunākais medikaments metastāžu ārstēšanai kaulos. Metastātiska vēža gadījumā to lieto 120 mg subkutāni reizi četrās nedēļās — tāpat citās devās un ievadīšanas intervālos nekā osteoporozes gadījumā. [25]. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. [24] Pētījumos pierādīts, ka denosumabs ir efektīvāks ar skeletu saistīto notikumu riska mazināšanā pacientiem ar metastātisku vēzi, salīdzinot ar zoledronskābi. [22]

Ar malignitāti saistītā hiperkalciēmija

Ar malignitāti saistīta hiperkalciēmija (MHK) attīstās apmēram 30% pacientu ar metastātisku vēzi. Visbiežāk MHK attīstās pacientiem ar plaušu (35%) un krūts dziedzera vēzi (25%), retāk hematoloģiska (14%), galvas un kakla reģiona (6%), nieru (3%) un priekšdziedzera vēža (3%) gadījumā. Zināmi vairāki MHK attīstības patofizioloģiskie mehānismi.

- **Humorāla MHK** — 1987. gadā tika atklāts, ka plaušu, krūts dziedzera un nieru vēža šūnas izdala parathormonam līdzīgu olbaltumvielu molekulu (*Parathyroid hormone related protein* jeb *PTHrP*). *PTHrP* stimulē osteoklastus un līdz ar to kaulaudu resorbciju un nierēs palielina kalcija reabsorbciju (skat. 2. attēlu).
- **Ekstrarenāla 1,25(OH)₂D₃ vitamīna sintēze** — Hodžkina un ne-Hodžkina limfomas, kā arī citu hematoloģisku audzēju gadījumā novēro ekstrarenālu 1,25(OH)₂D₃ vitamīna sintēzi, tāpēc palielinās kalcija uzsūkšanās tievajās zarnās un pastiprinās osteoklastu darbība.
- **Paratireoidā hormona (PTH) inducēta MHK** — ļoti reti MHK iemesls ir ektopiska PTH sekrēcija no vēža šūnām (piemēram, sīkšūnu plaušu vēža, timomas, vairogdziedzera papilārās karcinomas gadījumā).
- **MHK kaulu metastāžu gadījumā jeb lokāla osteolītiska hiperkalciēmija attīstās, jo vēža metastāžu šūnas kaulos izdala osteolīzes faktorus.** Visbiežāk šo MHK veidu novēro pacientiem ar multiplās mielomas slimību, limfomu, leikēmiju un krūts dziedzera vēzi.

MHK ārstēšanas sastāvdaļas: pamatslimības ārstēšana, rehidratācija, cīpils diurētisko medikamentu lietošana, pacienta aktivitātes rosināšana un nieru aizstājterapija. Kalcija ierobežošana uzturā pacientiem ar vēzi nav rekomendējama, jo var pasliktināt vispārējo stāvokli. [21] Ja hiperkalciēmija saglabājas, jāsāk ārstēšana ar antiresorbīviem medikamentiem. [21; 27] Izvēles medikamenti MHK ārstēšanā ir intravenozi ievadamie

bisfosfonāti. 2001. gadā FDA pirmais apstiprinātais medikaments MHK ārstēšanai bija vienreizēja 4 mg vai 8 mg zoledronskābes deva un nepieciešamības gadījumā atkārtota deva pēc vismaz septiņām dienām. Tomēr pētījumos ar zoledronskābi atklājās, ka tikai 50% pacientu ceturtajā dienā pēc infūzijas kalcija līmenis sasniedz references intervāla robežas un tikai 88% novēroja kalcija līmeņa normalizēšanos pēc 10 dienām. [27] Tā kā daļai pacientu terapija ar bisfosfonātiem bija neefektīva un tos nevar lietot pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju, radās nepieciešamība pēc citiem, efektīvākiem medikamentiem. [27] *Hu* ar kolēģiem 2014. gadā veica pētījumu par denosumaba efektivitāti pacientiem ar refraktāru MHK pēc ārstēšanas ar intravenoziem bisfosfonātiem. Pētījumā 64% pacientu ar refraktāru MHK pēc 10 dienām kalcija līmenis normalizējās, ievadot 120 mg denosumaba subkutāni. [26] Ņemot vērā šā un citu pētījumu rezultātus, 2014. gadā arī denosumabam tika apstiprināta jauna indikācija — MHK, kuras gadījumā ik četras nedēļas subkutāni jāievada 120 mg denosumaba, bet pirmā ārstēšanas mēneša 8. un 15. dienā jāievada papildu injekcijas. [4] ●

KOPSAVILKUMS

- Vairākumam pacientu ar vēzi daudzfaktoru kombināciju dēļ (metastāzes kaulos, vēža ārstēšanā izmantotie medikamenti u.c.) ir palielināts kaulu minerālā blīvuma zuduma un kaulu lūzumu risks.
- Osteoporozes un ar skeletu saistīto notikumu risks onkoloģiskiem pacientiem ir nepietiekami novērtēts.
- Onkoloģiskiem pacientiem lieto divas osteoporozes medikamentu grupas — bisfosfonātus (piemēram, zoledronskābi) un cilvēka monoklonālās antivielas (piemēram, denosumabu).
- Efektīvākais medikaments krūts dziedzera vēža, priekšdziedzera vēža, metastātiska vēža un ar malignitāti saistītas hiperkalciēmijas ārstēšanā ir denosumabs.
- Vēža izraisīti, ar skeletu saistīti notikumi (piemēram, patoloģiskus kaulu lūzumus, invaliditāti, hroniskas sāpes, dzīvildzes saīsināšanos) var novērst, mērķtiecīgi izvērtējot osteoporozes risku, nosakot kaulu minerālo blīvumu un laikus sākot piemērotu ārstēšanu!

LITERATŪRA

1. Drake MT. Osteoporosis and cancer. *Current Osteoporosis Reports*; 2013.
2. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, et al. Cancer-associated bone disease; Osteoporosis International; 2013.
3. Gradishar W, Gralow J, Jones S, Collins H. Minimizing cancer's impact on bone with denosumab: current and future perspectives. *Community Oncology*; 2013.
4. Yuasa T, Yamamoto S, Urakami S, Fukui I, Yonese J. Denosumab: a new option in the treatment of bone metastasis from urological cancers. *Oncotargets and Therapy*; 2012.
5. Nacionālais veselības dienests. Statistikas dati par 2013. gadu. <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika>
6. Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treatment Reviews*; 2008.
7. Juozaityte E, Aleknavicius E, Janciskiene R, et al. Guidelines for diagnostics and treatment of aromatase inhibitor-induced bone loss in women with breast cancer: A consensus of Lithuanian medical oncologists, radiation oncologists, endocrinologists, and family medicine physicians. *Medicina*; 2014.
8. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Annals of Oncology*; 2011.
9. Santen RJ. Effect of endocrine therapies on bone in breast cancer patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 2011.
10. Rasa I. ar līdzautoriem. LOKMSA. Osteoporozes klīniskās vadlīnijas, Rīga, 2011.
11. Nacionālais veselības dienests. Statistikas dati par 2010. gadu (līdz ar salīdzinājumu ar iepriekšējiem gadiem): www.vmmvd.gov.lv/lv/33--statistika.
12. Cannata DH, Kirshenbaum A, Levine AC. Androgen Deprivation Therapy as Primary Treatment for Prostate Cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 2012.
13. Greenspan SL. Approach to the Prostate Cancer Patient with Bone Disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 2008.
14. Stoch SA, Parker RA, Chen L, Bublely G, Ko YJ, Vincelette A, Greenspan SL. Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 2011.
15. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of Fracture after Androgen Deprivation for Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*; 2005.
16. Brulsky AM. Cancer treatment — induced bone loss: pathophysiology and clinical perspectives. *The Oncologist*; 2008.
17. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Effect of once — weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*; 2007.
18. U.S. Food and Drug Administration, Denosumab (Prolia), <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm272420.htm>
19. Adler RA, Gill RS. Clinical utility of denosumab for treatment of bone loss in men and women. *Clinical Interventions in Aging*; 2011.
20. Smith MR, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *New England Journal of Medicine*; 2009.
21. Joseph DJ, Kim HS, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy. *Translational Endocrinology and Metabolism*; 2011.
22. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*; 2014.
23. Zāļu valsts aģentūra. Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml zāļu apraksts: www.zva.gov.lv; 2014.
24. Zāļu valsts aģentūra. XGEVA (Denosumab) 120 mg zāļu apraksts: www.zva.gov.lv; 2014.
25. Talreja DB. Importance of antiresorptive therapies for patients with bone metastases from solid tumors. *Cancer Management and Research*; 2012.
26. Hu M, Glezerman IG, Lebouleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 2014.
27. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic Acid Is Superior to Pamidronate in the Treatment of Hypercalcemia of Malignancy: A Pooled Analysis of Two Randomized, Controlled Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*; 2011.