

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

ნანა ხაჩიძე

ადიუვანტური (ჰორმონალური) თერაპიის გავლენა ძვლის
მინერალურ სიმკვრივეზე სარძევე ჯირკვლის კიბოს მქონე
პოსტმენოპაუზალურ ქალებში

დისერტაცია

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად მედიცინაში

სამეცნიერო ხელმძღვანელი - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

ელენე გიორგაძე

თბილისი 2017 წ.

სარჩევი

პირობითი აღნიშვნები და შემოკლებები -----	4
შესავალი -----	5
კვლევის ამოცანები -----	7
ნაშრომის მეცნიერული და პრაქტიკული ღირებულება -----	9
პუბლიკაციები -----	9
დისერტაციის მოცულობა -----	10
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა.	
1.1 ოსტეოპოროზი: დეფინიცია და მისი ეტიო-პათოგენეზი-----	11
1.2 ოსტეოპოროზის კლასიფიკაცია -----	18
1.3 ოსტეოპოროზის კლინიკური ნიშნები -----	22
1.4 ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმი და რისკის შეფასება -----	23
1.5. ოსტეოპოროზის კვლევის მეთოდები -----	30
1.6. ოსტეოპოროზის პრევენცია -----	31
1.7. ოსტეოპოროზის მკურნალობა -----	34
1.8 ოსტეოპოროზის გავრცელება ონკოლოგიურ პაციენტებში -----	39
1.9 სარძევე ჯირკვლის აგებულება და ფუნქციონირებისათვის აუცილებელი ჰორმონები-----	41
1.10 სარძევე ჯირკვლის კიბოს კლასიფიკაცია -----	47
1.11 სარძევე ჯირკვლის კიბოს გავრცელება -----	50
1.12 სარძევე ჯირკვლის გამომწვევი რისკ-ფაქტორები -----	53
1.13 სარძევე ჯირკვლის კიბოს მკურნალობის მეთოდები	

(და მათი ძირითადი გართულებები) -----	57
თავი 2 კვლევა	
2.1 კვლევის მასალა და მეთოდები -----	64
2.2 კვლევის ეთიკური ასპექტები -----	65
2.3 მიღებული შედეგები -----	65
2.3.1 ძმს-ის ცვლილება პაციენტებში საკვლევი ჯგუფების მიხედვით ჰორმონალური (ადიუვანტური) მკურნალობის დაწყებამდე, მკურნალობიდან 1; 2 და 5 წელში -----	66
თავი 3 მიღებული შედეგების განხილვა -----	74
დასკვნა -----	78
კვლევის მოკლე შინაარსში ინგლისურად -----	79
ბიბლიოგრაფია -----	83

პირობითი აღნიშვნები და შემოკლებები

სჯ - სარძევე ჯირკვავი

ძმს – ძვლის მინერალური სიმკვრივე

ბმპ- ბოლო მენსტრუაციის პერიოდი

ჯმო- ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია

რად – რენტგენოლოგიური აბსორბციული დენსიტომეტრია

ოპ – ოსტეოპოროზი

ჩპთ- ჩანაცვლებითი ჰორმონალური თერაპიის

DXA– ორმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრია

SERMs –სელექტიური ესტროგენის რეცეპტორის მოდულატორები

AIs – არომატაზას ინჰიბიტორები

BMP- ძვლოვანი მორფოგენული ცილები

ER - ესტროგენული რეცეპტორი

FRAX - მოტეხილობის 10 წლიანი რისკის განსაზღვრის ალგორითმი

IGF- ინსულინის მსგავს ზრდის ფაქტორს

OPG - ოსტეოპროტეგერინი

RANK - ოსტეოკლასტების ბირთვული ფაქტორი კაპპა B-ს (NF-kB) რეცეპტორული აქტივატორი

RANKL – RANK -ის ლიგანდი

SOS - ულტრაბგერის გაელის სინქარე

TNF α - სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი α

შესავალი

თემის აქტუალობა:

ოსტეოპოროზი დღეს ერთ-ერთ ყველაზე აქტუალურ პრობლემადაა მიჩნეული და თავის მნიშვნელობით მეოთხე ადგილი უკავია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის, დიაბეტის და ონკოლოგიური დაავადების შემდეგ (1,2,5).

ძვლოვანი სისტემის ეს მეტაბოლური დაავადება დაბალი ძვლოვანი მასით, ძვლის არქიტექტონიკის რღვევით, სიმეიფის ზრდით და მოტეხილობების სიხშირით ხასიათდება. (6)

ამ დაავადების მიმართ დიდი ინტერესი იმ მხრივაც შეიძლება აიხსნას, რომ ოსტეოპოროზის ფონზე ძვლების მოტეხილობების მკურნალობა დიდ დანახარჯებს მოითხოვს. მას აგრეთვე თან ახლავს შრომის უნარიანობის დაკარგვა, ცხოვრების ხარისხის გაუარესება და ლეტალობის ზრდა (7,16).

ოსტეოპოროზით გამოწვეული მოტეხილობები უფრო ხშირია ვიდრე ინფარქტი და ძუძუს კიბო. 3 დან 1 ქალს და 5 დან 1 მამაკაცს აღენიშნება ოსტეოპოროზული მოტეხილობის აღბათობა სიცოცხლის განმავლობაში (8-10).

ოსტეოპოროზით დაავადებულია 200 მილიონზე მეტი ქალი მსოფლიოში (3,4, 11,12,13,14). ევროპაში, აშშ-ში და იაპონიაში ოსტეოპოროზით დაავადებულთა რიცხვი 75 მილიონს შეადგენს (15). NHNES -ის მონაცემების მიხედვით, აშშ მოსახლეობის 10 მილიონს აქვს ოსტეოპოროზი, ხოლო 34 მილიონზე მეტს აღენიშნება ძვლის დაბალი მასა, რის გამოც იმყოფება ოსტეოპოროზისა და ოსტეოპოროზული მოტეხილობის განვითარების რისკის ქვეშ. აქედან 80% ქალია, უმეტესად, პოსტმენოპაუზური ასაკის. დადგენილია, რომ კავკასიიდური რასის ყოველი მეორე ქალი და მეხუთე მამაკაცი განიცდის ოსტეოპოროზულ მოტეხილობას სიცოცხლის მანძილზე (NOF, 2013). სიცოცხლის ხანგრძლივობის ზრდასთან და მოსახლეობის დაბერებასთან ერთად, პროგნოზირებულია ოსტეოპოროზით დაავადებულთა რიცხვის ზრდა.

2000 წელს, ევროპაში 50 წელზე უფროსი ასაკის ქალებსა და მამაკაცებში დარეგისტრირდა ბარძაყის ძვლის მოტეხილობის 620,000, წინამხრის – 574,000, მხრის ძვლის პროქსიმალური ნაწილის – 250,000 და ხერხემლის ძვლების – 620,000 ახალი შემთხვევა. ამ მოტეხილობებმა შეადგინეს მთელი მსოფლიოს მოტეხილობების 34,8%. გარდა აღნიშნულისა, შესაძლოა განვითარდეს სხვა მიდამოების – მენჯის ძვლების, ნეკნების, ბარძაყის ძვლის დისტალური ნაწილის და წვივის ძვლის ოსტეოპოროზული მოტეხილობებიც (7).

უკანასკნელ პერიოდში კლინიცისტებისთვის ძალზედ მნიშვნელოვანი გახდა მეორადი ოსტეოპოროზი. იგი მრავალი ფაქტორებით შეიძლება იყოს გამოწვეული.

ონკოლოგიური დაავადების სტრუქტურაში წამყვანი პოზიციის გამო, როგორც მსოფლიოში, ასევე საქართველოში, ძუძუს კიბოს პრობლემა აქტუალურია მისი ყველა ასპექტით.

1) მას პირველი ადგილი უჭირავს ონკოლოგიურ დაავადებათა შორის, როგორც მსოფლიოს უმრავლეს ქვეყანაში, ასევე საქართველოში.

2) დინამიკაში მისი მოცულობა ყოველწლიურად იზრდება. 1995 წელს ყოველ 100.000 ქალზე ჩვენს რესპუბლიკაში ძუძუს კიბოთი 44,4 ავადდებოდა.

3) უახლესი მონაცემებით 2005 წლისათვის ყოველ 100.000-დან დაავადებამ მიაღწია 48,8. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის ბოლო მონაცემებით, მთელ მსოფლიოში კიბოთი ავადდება 10.000.000 და იღუპება 6.000.000 ავადმყოფი, ყოველწლიურად ძუძუს კიბოს 540.000 ახალი შემთხვევა ვლინდება ჯანდაცვის მსოფლიო ექსპერტთა მონაცემებით, ძუძუს კიბოს ყოველწლიურმა მატებამ 2005 წლისათვის შეადგინა 1.000.000-მდე ახალი შემთხვევა. თითქმის ყველა, ეკონომიკურად განვითარებულ ქვეყნებში, ძუძუს კიბოს პირველი ადგილი უჭირავს ავადობის მაჩვენებლის მიხედვით.

ადიუვანტური თერაპია (ქიმიოთერაპია და ჰორმონალური), რომელიც ფართოდ გამოიყენება ამ დაავადების მართვაში უარყოფითად მოქმედებს ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე, რასაც მივყავართ მის გამოფიტვამდე და ოსტეოპოროზამდე. (17)

პრეკლინიკური კვლევებით დადასტურებულია ციკლოფოსფამიდის, დოქსორუბიცინის და მეტოტრექსატის ნეგატიური გავლენა ძვალზე. ქიმიოთერაპიის ეს პრეპარატები ფართოდ გამოიყენება სარძევე ჯირკვლის კიბოს მკურნალობაში, იწვევენ საკვერცხეების დისფუნქციას და ზრდიან ძვლის მასის დანაკარგს პრემენოპაუზალურ ქალებში. ქიმიოთერაპიის დროს პრემენოპაუზაში მყოფი ქალების 70%-ს უფიქრდებოდათ ამენორეა და ნაადრევი მენოპაუზა, რომელიც ზრდის ოსტეოპოროზის და ძვლის მოტეხილობების რისკს.

მრავალი კვლევა მიმდინარეობს აგრეთვე უკანასკნელ პერიოდში პოსტმენოპაუზაში მყოფ ქალებში ძმს-ის შესწავლაზე, რომელთაც უტარდებოდათ ადიუვანტური - ჰორმონალური თერაპია. შედეგად კვლევებმა აჩვენეს, რომ პოსტმენოპაუზაში მყოფი ქალებში ადიუვანტური (ჰორმონალური) თერაპიის სხვადასხვა მედიკამენტი განსხვავებულად მოქმედებენ ძმს-ზე.

აღნიშნული კვლევების უმრავლესობა კვლავაც მიმდინარეობს და უახლოეს პერიოდში გამოქვეყნდება შედეგები.

კვლევის ამოცანები

ჩვენი კვლევის მიზანია სარძევე ჯირკვლის კიბოს დროს ადიუვანტური (ჰორმონალური) მკურნალობის და ძვლის მინერალურ სიმკვრივის შორის ურთიერთკავშირის დადგენა, ოსტეოპოროზის და ოსტეოპენიის გავრცელების შესწავლა პოსტმენოპაუზაში მყოფ ქალებში, ადიუვანტური (ჰორმონალური) მკურნალობის დროს პოსტმენოპაუზის ხანგრძლივობის და მედიკამენტების ზეგავლენის შეფასება ძმს-ზე.

ამ მიზნის განსახორციელებლად დასახული იქნა შემდეგი ამოცანები:

- 1) ძვლის მინერალური სიმკვრივის ცვლილების შესწავლა სარძევე ჯირკვლის კიბოს მქონე პოსტმენოპაუზაში მყოფ ქალებში
- 2) ძვლის მინერალური სიმკვრივის ცვლილების შეფასება სარძევე ჯირკვლის კიბოს მკურნალობის (ადიუვანტური, ჰორმონალური) დაწყებამდე, 1; 2 და 5 წელში.

3) ძვლის მინერალური სიმკვრივის ცვლილების შეფასება მენოპაუზის ხანგრძლივობის მიხედვით ადიუვანტურ (ჰორმონალურ) მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში.

4) კორელაციური კავშირების დადგენა წელის მალეხსა და პროქსიმალური ბარძაყის ძმს-სა და მენოპაუზის ხანგრძლივობასა და მედიკამენტის სახეობას შორის

ნაშრომის მეცნიერული ღირებულება

ჩვენი კვლევის შედეგებით გამოვლენილ იქნა ძვლის მინერალური სიმკვრივის დაქვეითება არომატაზას ინჰიბიტორებით მკურნალობის დროს და აგრეთვე დადასტურდა ძმს-ს მატება პოსტმენოპაუზალურ ასაკში ტამოქსიფენით მკურნალობისას.

წარმოდგენილი ნაშრომი საქართველოში პირველი მცდელობაა, დადგინდეს:

- ოსტეოპენიის და ოსტეოპოროზის გავრცელების სიხშირე სარძევე ჯირკვლის კიბოს მკურნალობის დროს;
- პირველად იქნა შესწავლილი ძვლის მინერალური სიმკვრივის მაჩვენებლების ორმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრიის მეშვეობით ადიუვანტური (ჰორმონალური) თერაპიის დაწყებამდე, მკურნალობის 1, მე-2 და მე-5 წელს.
- პირველად იქნა დადგენილი ძვლის მინერალური სიმკვრივის განსხვავებული რაოდენობრივი ცვლილება კორტიკალურ და ტრაბეკულურ ძვალში ადიუვანტური ჰორმონალური თერაპიის დროს. მაჩვენებლების არაერთგვაროვნება ჩონჩხის სხვადასხვა ფრაგმენტში
- პირველად იქნა დადგენილი ძვლის მინერალური სიმკვრივის განსხვავებული რაოდენობრივი ცვლილება კორტიკალურ და ტრაბეკულურ ძვალში მენოპაუზის ხანგრძლივობის მიხედვით

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში, რომელთაც უტარდებათ ადიუვანტური ჰორმონალური თერაპია რეკომენდებულია ძმს-ს ბაზისური მახვენებლების შესწავლა ჰორმონდეპრივაციულ თერაპიამდე და ყოველ მომდევნო წელს, რათა იმ კონტიგენტს რომელთაც აღენიშნებათ ძმს-ს დაქვეითება ოსტეოპენიის ტიპით დაენიშნოთ ანტირეზორბციული მკურნალობა შემდგომი მონიტორირები.

პუბლიკაციები

Khachidze N., Giorgadze E., Tsagareli M., Adjuvant (hormonal) therapy as a reason of bone loss in patients with breast cancer (review of literature). Georgian Medical News No 1 (262) 2017

<http://www.geomednews.org/>

Nana Khachidze, Elene Giorgadze, Marina Tsagareli, Nino Dolidze, Tea Sulikashvili. Effect of Adjuvant (Hormonal) Therapy on Bone Mineral Density in Caucasian Women with Breast Cancer. European Scientific Journal July 2017 edition Vol.13, No.18

URL:<http://dx.doi.org/10.19044/esj.2017.v13n18p1>

Khachidze N., Giorgadze E., Tsagareli M., Dolidze N. - Drug induced osteoporosis - review of literature. Translational and Clinical Medicine – Georgian Medical Journal. Vol 2, Issue 2 (2017)

<http://www.tcm.tsu.ge/index.php/TCM-GMJ/article/view/53>

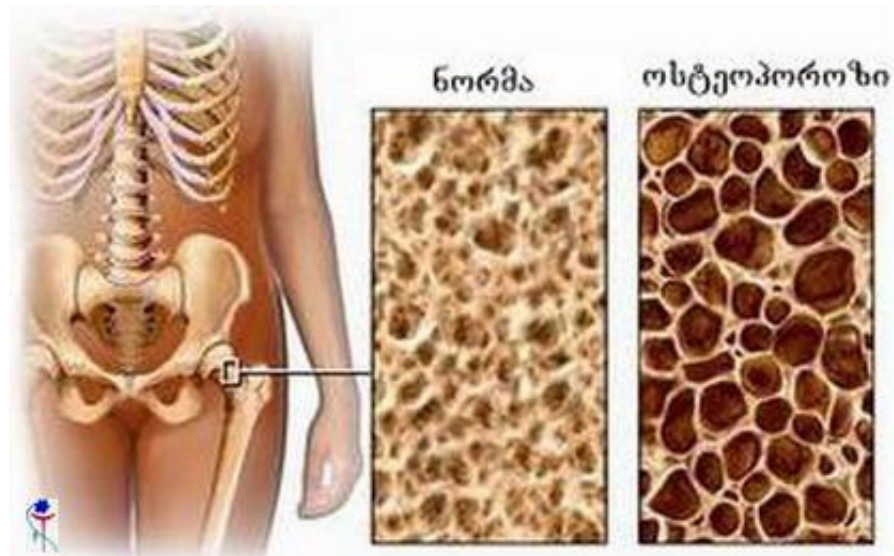
დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა

- დისერტაცია წარმოდგენილია ქართულ ენაზე, 102 გვერდზე; შედგება 3 თავისაგან; შეიცავს დასკვნებს და პრაქტიკულ რეკომენდაციებს.
- დისერტაცია შეიცავს გამოყენებული ლიტერატურის სიას (218 ლიტერატურული წყარო), 13 ცხრილს, 2 დიაგრამას, 3 სურათს.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა.

1.1 ოსტეოპოროზი- დეფინიცია და მისი ეტიო-პათოგენეზი

ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის (ჯანმო) განმარტებით ოსტეოპოროზი დაავადებაა, რომელიც ძვლოვანი მასის შემცირებითა და ძვლის ქსოვილის მიკროარქიტექტონიკის გაუარესებით ხასიათდება, რაც ზრდის ძვლის სიმყიფესა და მოტეხილობის რისკს (18). (სურ 1)



სურ 1. ნორმალური და ოსტეოპოროზული ძვლის აგებულება

ოსტეოპოროზი, მისი მძიმე კლინიკური გამოსავლებისა და მასთან დაკავშირებული მეურნეობის ხარჯების გამო საზოგადოებრივი ჯანდაცვის უდიდეს პრობლემადაა მიჩნეული.

ჯანმო-ს მონაცემებით, აქტუალურობის მიხედვით ოსტეოპოროზი მეოთხე ადგილზეა, ისეთი დაავადებების შემდეგ როგორცაა გულის იშემიური დაავადება, ონკოლოგია და შაქრიანი დიაბეტი (შდ).

ასაკის მატებასთან ერთად ოსტეოპოროზით ავადობა იზრდება. ოსტეოპოროზი მსოფლიოში 200 მილიონზე მეტ ადამიანს აღენიშნება. ოსტეოპოროზის ევროპული ფონდის მონაცემებით ევროპაში 75 მილიონი ადამიანია დაავადებული ოსტეოპოროზით, ხოლო პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალთა 40-50% ოსტეოპოროზული მოტეხილობების მაღალი რისკი გააჩნიათ. აშშ ოსტეოპოროზით დაავადებულია 10 მილიონი ადამიანი და კიდევ 18 მილიონს აღენიშნება ძვლის დაბალი მასა ხანდაზმული მოსახლეობის მატებასთან ერთად მოსალოდნელია ოსტეოპოროზის პრევალირების შემდგომი ესკალაცია. აშშ-სა და ევროპის ქვეყნებში ოსტეოპოროზი მენოპაუზის შემდგომ პერიოდში ქალების 30%-ს აღენიშნება. მათ 40%-ს დარჩენილი სიცოცხლის მანძილზე, სულ მცირე, ერთი მოტეხილობა მაინც უვითარდება. ევროპაში 2000 წელს ოსტეოპოროზით გამოწვეული მოტეხილობების მკურნალობის პირდაპირი ხარჯი 32 მილიარდ ევროს შეადგენდა. მოსახლეობის დაბერების ტენდენციის, ოსტეოპოროზის პრევალირებისა და მოტეხილობის რისკის ზრდასთან ერთად 2050 წლისთვის ამ ხარჯების ორჯერ გაზრდაა მოსალოდნელი (19).

ოსტეოპოროზის გართულებებთან დაკავშირებული მძიმე ეკონომიკური და სოციალური ტვირთი კიდევ ერთხელ ადასტურებს ოსტეოპოროზის პრევენციის, ადრეული დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მნიშვნელობას.

ოსტეოპოროზი ძვლის რემოდელირებისა და რეზორბციის ფაზებს შორის ბალანსის დარღვევის შედეგია.

ძვალი ხრტილოვან ქსოვილთან ერთად ქმნის ჩონჩხოვან სისტემას. ძვლოვანი ქსოვილი ორგანიზმში ასრულებს სამ ძირითად ფუნქციას – მექანიკურ (ქმნის საყრდენ-მამოძრავებელ აპარატს), დამცველობით (წარმოადგენს კარკასს სასიცოცხლო მნიშვნელობის ორგანოებისათვის, მათ შორის ძვლის ტვინისათვის) და მეტაბოლურ (წარმოადგენს კალციუმისა და ფოსფორის დეპოს და მონაწილეობს მთლიანი ორგანიზმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში) ფუნქციებს.

ძვლოვანი ქსოვილი წარმოადგენს დინამიურ სისტემას, რომელშიც მთელი სიცოცხლის განმავლობაში მიმდინარეობს რემოდელირების პროცესი – ძველი ქსოვილის რღვევა და ახლის წარმოშობა.

ძვლის რემოდელირების პროცესში ოსტეობლასტები, ოსტეოკლასტები (20) და მათი წინამორბედები ერთმანეთს სხვადასხვა სასიგნალო მოლეკულების საშუალებით უკავშირდებიან. რეზორბციაზე პასუხს აგებენ ოსტეოკლასტები, რომლებიც თავის მხრივ ოსტეობლასტების მიერ სეკრეტირებული ციტოკინების საშუალებით აქტიურდებიან. ოსტეობლასტები გამოიმუშავენ და გამოყოფენ როგორც RANKL-ს, ასევე ოსტეოპროტეგერინს (OPG) (32-33). RANKL არის ნუკლეარული ფაქტორი-კაპა B-ს (NF- κ B) რეცეპტორული აქტივატორის, RANK-ის ლიგანდი ჰემოპოეტურ უჯრედებში და მისი ფუნქციაა ოსტეოკლასტების დიფერენციაციის გააქტიურება (23-26). ოსტეოპროტეგერინი კი არის აღნიშნული რეცეპტორის კონკურენტული ინჰიბიტორი და ხელს უშლის RANK/RANKL ურთიერთქმედებას, აქედან გამომდინარე, აფერხებს ოსტეოკლასტების დიფერენციაციასა და ცხოველმყოფელობას. RANKL/OPG შორის ბალანსის დარღვევა განაპირობებს ოსტეოპოროზის განვითარებას. ძვლის რეზორბციის სტიმულატორები ზრდიან RANKL-ის ექსპრესიას ოსტეობლასტებში, ზოგიერთი ამცირებს OPG-ს ექსპრესიასაც. RANK-RANKL ურთიერთკავშირი წარმოადგენს ოსტეოპოროზის ნებისმიერი პათოგენეზური ფაქტორის საბოლოო მექანიზმს (21-36). RANKL-ის ინჰიბიტორები წარმოადგენენ ოსტეოპოროზის სამკურნალო საშუალებათა უახლეს კლასს (34).

ძვლის სტრუქტურის ყოველ ცალკეულ ერთეულში რემოდელირება მიმდინარეობს დროის კონკრეტულ მონაკვეთში. ბავშვობისა და მოზარდობის პერიოდებში ძვალი განიცდის მასიურ რემოდელირებას – ამ დროს ძვლის წარმოქმნის პროცესი სჭარბობს რღვევას (რეზორბციას). რემოდელირების ტემპი ასაკის მატებასთან ერთად საგრძნობლად იკლებს. 25 წლის ასაკისათვის ძვლოვანი მასა პიკს აღწევს. ძვლოვანი ქსოვილის დაბალი პიკური მასის ჩამოყალიბებაზე მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენს მენსტრუალური ფუნქციის დარღვევა და არასწორი კვება. 25-დან 35 წლამდე მყარდება რეზორბციისა და ფორმირების პროცესებს შორის გარკვეული ბალანსი და შემდეგ იწყება ძვლოვანი მასის კარგვის პერიოდი. თავიდან ეს კარგვა უმნიშვნელოა და წელიწადში უდრის 0,3-0,5% -ს. ქალებში მენოპაუზის დადგომის დროს ეს პროცესი ჩქარდება და კარგვა აღწევს 2-3% -ს წელიწადში. ასე გრძელდება 65-70 წლამდე, რის შემდეგაც ძვლის მასის კარგვის პროცესი ისევ

ნელდება 0,3-0,5%-მდე. მთლიანობაში იცვლება ძვლის აგებულება და ასაკთან დაკავშირებული მოხუცებულობითი ატროფიის შედეგად იგი ხდება უფრო მყიფე. რემოდელირების პროცესში აქტიურ მონაწილეობას ღებულობენ სისტემური ჰორმონები, რომელთა მოქმედების მექანიზმი მოყვანილია ცხრილში №1.

ძვლოვანი რემოდელირების სისტემური რეგულაცია

ცხრილი №1

	რეზორბცია	ფორმირება ძვლის	შენიშვნა
პარათირეოიდული ჰორმონი (პჰ)	↑	↑(↓)	ინარჩუნებს Ca-ჰომეოსტაზს რეზორბციის აქტივაციით. ოსტეობლასტები მალის კოლაგენის სინთეზს აფერხებს
1,25(OH) ₂ D ₃	↑	↑(↓)	ინარჩუნებს Ca-ჰომეოსტაზს და ძვლოვან ქსოვილს. მაღალ კონცენტრაციებში ძვლებში კოლაგენის სინთეზს აფერხებს
კალციტონინი	↓		ოსტეოკლასტების აქტივობის ინჰიბიტორი
ესტროგენები	↓	(↓)	ანელებს ძვლის რემოდელირების პროცესს, უპირატესად რეზორბციას
ანდროგენები		↑	ანაბოლურ ზეგავლენას ახდენს ძვლებზე. ტესტოსტერონის დეფიციტის დროს მამაკაცებში ვითარდება ოპ
ზრდის ჰორმონი	↑	↑	მოზრდილებში იწვევს ძვლის ცვლის დაჩქარებას, ზავშეგებაში და მოზარდებში ძვლის

			ზრდას უწყობს ხელს
თირეოიდული ჰორმონები	↑	↑	აჩქარებს ძვლის ცვლას. მათი სიჭარბე ძვლოვან დანაკარგებს იწვევს
გლუკოკორტიკო- სტეროიდები (გკ)	↑	↓	ასტიმულირებს რეზორბციას, ამცირებს Ca შეწოვას ნაწლავებში; ამცირებს ძვლოვანი უჯრედების მგრძობელობას პპ-მიმართ; თრგუნავს ოსტეობლასტების აქტივობას

ოსტეოპოროზი ძვლოვანი ქსოვილის გენერალიზებულ დაზიანებას იწვევს, რის შედეგადაც მოტეხილობის აღმოცენება ნებისმიერ უბანშია მოსალოდნელი. დაავადების კლასიკური მიმდინარეობისას განსაკუთრებით ხშირია ხერხემლის გულმკერდისა და წელის მალეების, სხივის ძვლის დისტალური და ბარძაყის პროქსიმალური ნაწილის მოტეხილობები.

ძვლოვანი მასის შემცირება და სიმეიფის მომატება შესაძლოა განვითარდეს, თუ ა) ვერ მიიღწევა ოპტიმალური ძვლის პიკური მასა და სიმტკიცე ზრდის პერიოდში; ბ) გაძლიერებულია ძვლის რეზორბცია, რაც იწვევს ძვლოვანი მასის შემცირებას და მიკროარქიტექტურის დარღვევას; გ) არაადეკვატურია ფორმირების ფაზა, რის გამოც ვერ ხერხდება დაკარგული ძვლის ადეკვატური აღდგენა.

ესტროგენების დეფიციტი კრიტიკულ როლს ასრულებს ოსტეოპოროზის პათოგენეზში, რასაც ადასტურებს ფაქტი, რომ პოსტმენოპაუზურ ქალებს ყველაზე ხშირად უვითარდებათ ოსტეოპოროზი (35,36). მორფოლოგიურმა კვლევებმა და ძვლის მეტაბოლიზმის ბიოქიმიური მარკერების განსაზღვრამ გვიჩვენა, რომ მენოპაუზის პერიოდში ჩქარდება ძვლის რემოდელირება, იმატებს როგორც რეზორბციის, ისე ფორმირების მარკერების დონე, თუმცა ესტროგენის დეფიციტის პირობებში წამყვან როლს ასრულებს რეზორბციის გაზრდა. ესტროგენების დეფიციტი მონაწილეობს ძვლის კარგვაში ქალებში 70-80 წლის ასაკშიც, რასაც

ადასტურებს ფაქტი, რომ ესტროგენებით მკურნალობა სწრაფად ამცირებს ძვლის კარგვას ასეთ პაციენტებში. მოტეხილობის რისკი უკუპროპორციულ კავშირშია ესტროგენის შემცველობასთან პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში (28).

ესტროგენი კრიტიკულ როლს თამაშობს პუბერტატულ პერიოდში, ორივე სქესის მოზარდების ეპიფიზების დახურვაში და არეგულირებს ძვლის ცვლას როგორც ქალებში, ისე მამაკაცებში. ესტროგენი უფრო მეტად განაპირობებს ძვლის რეზორბციის შეფერხებას მამაკაცებში, ვიდრე ანდროგენი, თუმცა სავარაუდოდ ანდროგენიც თამაშობს გარკვეულ როლს. ესტროგენი ასევე აუცილებელია ძვლის პიკური მასის მიღწევისთვის მამაკაცებში. უფრო მეტიც, ჰიპოესტროგენემია მამაკაცებში დაკავშირებულია ოსტეოპოროზთან.

ესტროგენი მოქმედებს ორი რეცეპტორის საშუალებით, ესენია: ესტროგენული რეცეპტორი ალფა ($ER\alpha$) და ესტროგენული რეცეპტორი ბეტა ($ER\beta$). დადგენილია, რომ $ER\alpha$ არის ესტროგენების მოქმედების ძირითადი მედიატორი ძვალზე (31).

გარდა პირდაპირი ზემოქმედებისა ძვლის უჯრედებზე, ესტროგენები მოქმედებენ სხვადასხვა ციტოკინებზე, რომლებიც თავის მხრივ არეგულირებენ ოსტეოკლასტების წარმოქმნას და ფუნქციონირებას. ესტროგენების დეფიციტის დროს იზრდება მონოციტების მიერ სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის (TNF) პროდუქცია და ოსტეობლასტური რიგის უჯრედები უფრო მგრძობიარე ხდება ინტერლეიკინ-1-ის (IL-1) ზემოქმედების მიმართ (37,38). IL-1 და TNF ასტიმულირებენ სტრომულ უჯრედებს და პრე-ოსტეობლასტებს, ყველა ეს ფაქტორი ასტიმულირებს ოსტეოკლასტების წარმოქმნას და ამცირებს მათ აპოპტოზს. ესტროგენების დეფიციტი ასევე უარყოფითად მოქმედებს ოსტეოპროტეგერინზე (32).

ასაკობრივ ძვლის კარგვაში მონაწილეობენ სხვა ჰორმონებიც. პარათირეოიდული ჰორმონის (PTH) დონე იზრდება ასაკთან ერთად, რაც სავარაუდოდ დაკავშირებულია კალციუმის და D ვიტამინის მიღების დეფიციტსა და დაქვეითებულ კუჭ-ნაწლავისმიერ აბსორბციასთან. მეორადი ჰიპერპარათირეოზი და D ვიტამინის დეფიციტი არა მხოლოდ აჩქარებს ძვლის კარგვას, არამედ არღვევს

ნერვ-კუნთოვან ფუნქციებსაც, რაც ზრდის დავარდნის და შესაბამისად, მოტეხილობის რისკს.

კლინიკურმა კვლევებმა, რომლებშიც ჩართული იყო კალციუმის და D ვიტამინის დეფიციტის რისკის მქონე ხანდაზმული პაციენტები, გვჩვენა, რომ ორივეს ჩანაცვლებას მოჰყვა მეორადი ჰიპერპარათირეოზის უკუგანვითარება, ძვლის რეზორბციის შემცირება, ძვლოვანი მასის გაზრდა, მოტეხილობების რიცხვის შემცირება, და დავარდნის სიხშირის შემცირებაც კი. (39-42)

გენეტიკური ფაქტორები განაპირობებენ როგორც ძვლის პიკურ მასას, ისე ძვლის ასაკობრივ კარგვას. დადასტურებულია ტიპი 1 კოლაგენის, ესტროგენის რეცეპტორის, D ვიტამინის რეცეპტორის და ოსტეოპროტეგერინის მაკოდირებელი გენების როლი ამ პროცესში. ბოლო პერიოდში აღმოჩნდა, რომ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის რეცეპტორთან შეკავშირებული ცილა-5-ის (LRP-5) გენის გამააქტივებელმა მუტაციამ შესაძლოა გამოიწვიოს ძვლის სიმკვრივის გაზრდა, ხოლო LRP-5 გენის დელეცია იწვევს მძიმე ოსტეოპოროზულ სინდრომს (31).

გარდა სისტემური ჰორმონებისა, ძვლის ცვლაში მონაწილეობენ ლოკალური ფაქტორები ანუ ციტოკინები. ინსულინის მსგავს ზრდის ფაქტორს (IGF) და სიმსივნის ზრდის ფაქტორს (TGF- β) შეუძლია შეცვალოს ძვლის ფორმირება. IGF-1-ის ლოკალური პროდუქციის შეფერხება არის გლუკოკორტიკოიდებით გამოწვეული ოსტეოპოროზის მნიშვნელოვანი ფაქტორი.

პროსტაგლანდინი E2 (PGE2) არის ძვლის მიერ გამომუშავებული ძირითადი პროსტაგლანდინი, რომელიც ასტიმულირებს როგორც რეზორბციას, ისე ფორმირებას. ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე ასევე გავლენას ახდენენ ციტოკინები: IL-1, IL-6, TNF α და მათი რეცეპტორების პოლიმორფიზმი. ეპიდემიოლოგიური კვლევებით გამოვლინდა ძმს-ის მცირე ზრდა და მოტეხილობის რისკის შემცირება პაციენტებში, ვინც მკურნალობდნენ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით.

ძვლის რემოდელირებაში მონაწილეობენ ასევე ძვლოვანი მორფოგენული ცილები (BMP), რომლებიც აინდუცირებენ ძვლის წარმოქმნას. BMP-ს რეცეპტორები აღმოჩენილია ოსტეობლასტების წინამორბედი უჯრედების ზედაპირზე.

1.2 ოსტეოპოროზის კლასიფიკაცია

ეტიოლოგიის მიხედვით განასხვავებენ პირველად და მეორად ოსტეოპოროზს. გამოიყოფა პირველადი ოსტეოპოროზის ოთხი ტიპი:

1. იუვენილური ოსტეოპოროზი-შესაძლოა განვითარდეს პრეპუბერტალურ პერიოდში ორივე სქესის პირებში;
2. იდიოპათური ოსტეოპოროზი-დიაგნოსტირდება ახალგაზრდებში, როდესაც ოსტეოპოროზის გამომწვევი მეორადი მიზეზის იდენტიფიცირება ვერ ხერხდება;
3. პოსტმენოპაუზის ასაკის ოსტეოპოროზი-აღინიშნება ქალებში კლიმაქტერიული პერიოდის დაწყებიდან 15-20 წლის განმავლობაში;
4. სენილური ოსტეოპოროზი-აღინიშნება ხანდაზმულებში.

მეორადი ოსტეოპოროზი დაკავშირებული სხვადასხვა დაავადებებსა და პათოლოგიურ მდგომარეობებთან, აგრეთვე ზოგიერთი მედიკამენტის მოქმედებასთან (43-52) .

მეორადი ოსტეოპოროზის მიზეზები ნაჩვენებია ცხრილში №2

მეორადი ოსტეოპოროზის მიზეზები

რევმატიული და აუტოიმუნური დაავადებები	მანკილოზებელი სპონდილიტი, წითელი მგლურა, რევმატოიდული ართრიტი
ენდოკრინული დარღვევები	ჰიპერპარათირეოზი, ჰიპერკორტიციზმი, ჰიპოგონადიზმი, თირეოტოქსიკოზი, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1 და სხვ.
თირკმლის დაავადებები	თირკმლის ქრონიკული უკმარისობა, მილაკოვანი აციდოზი და სხვ
მედიკამენტები	გლუკოკორტიკოიდები, ჰეპარინი, ვარფარინი, ანტიკონვულსანტები, მეტოტრექსატი, ლითიუმი, ალუმინის შემცველი ანტაციდები, არომატაზას ინჰიბიტორები და სხვ
სისხლმზადი სისტემის დარღვევები	ლეიკემიები და ლიმფომები, ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია, თალასემია და სხვ
ჰიპოგონადური მდგომარეობები	ანორექსია ნევროზა, ჰიპერპროლაქტინემია, პანჰიპოპიტუაროზი, ნაადრევი კლიმაქსი, ტერნერის და კლაინფელტერის სინდრომი და სხვ.
გენეტიკური დაავადებები, შემაერთებელქსოვილოვანი დაავადებები	ცისტური ფიბროზი, ელერს-დანლოსის დაავადება, გლიკოგენის დაგროვების დაავადებები, მარფანის სინდრომი, არასრული ოსტეოგენეზი და სხვ.

ცნობილია ოსტეოპოროზის კლასიფიკაციის რამდენიმე ვარიანტი. ჯანმო ოსტეოპოროზის კლასიფიკაციას ძვლის მინერალური სიმკვრივის საფუძველზე ახდენს.

ძვლის მინერალური სიმკვრივე ძვლის სკანირებული ზედაპირის ერთ კვადრატულ სანტიმეტრზე გრამებში მინერალების აბსოლუტური ოდენობით გამოიხატება (გ/სმ²). ძვლის მინერალური სიმკვრივის შეფასებისთვის ორ საზომს იყენებენ:

1. Z-მაჩვენებელი-ასახავს განსხვავებას კონკრეტული ასაკისა და სქესის პაციენტების მოსალოდნელ, ნორმალურ მაჩვენებელსა და ფაქტიურ მაჩვენებელს შორის;
2. T-მაჩვენებელი-ასახავს განსხვავებას იმავე სქესის ახალგაზრდა პაციენტის ნორმალურ და ფაქტიურ მაჩვენებლებს შორის.

ეს განსხვავება საშუალო მაჩვენებლიდან სტანდარტული გადახდით (დევიაციით) იზომება. ჩვეულებრივ, 1 სტანდარტული გადახრა ძვლის მინერალური სიმკვრივის 10%-დან 15%-მდე მერყეობს.

ახალგაზრდა ასაკში ძვლის მინერალური სიმკვრივის საშუალო მაჩვენებლისაგან სტანდარტული დევიაციის შეფასების საფუძველზე გამოიყოფა ნორმის, ოსტეოპენიისა და ოსტეოპოროზის მდგომარეობა. ძვლების მინერალური სიმკვრივის დაქვეითება მოზრდილი ასაკის ადრეული პერიოდიდან იწყება. მენოპაუზის ასაკის ქალებში პროცესი განსაკუთრებით ინტენსიურ ხასიათს იღებს და ორივე სქესის პირებში მენოპაუზის შემდგომ, ხანდაზმულობის პერიოდშიც გრძელდება. ძვლის მინერალური სიმკვრივის შეფასებისას ნორმასთან შედარებით განსხვავების ზრდასთან ერთად მოტეხილობის რისკი იზრდება.

ცხრილი 3. ოსტეოპოროზის კლასიფიკაცია ძვლის მინერალური სიმკვრივის საფუძველზე

<p>ნორმა</p>	<p>ძვლის მინერალური სიმკვრივე ახალგაზრდა ასაკის საშუალო მაჩვენებელთან შედარებით მხოლოდ 1 სტანდარტული გადახრით (სტანდარტული დევიაციით)</p> <p>T score ≥ -1.</p>
<p>ოსტეოპენია</p>	<p>ძვლის მინერალური სიმკვრივე ახალგაზრდა ასაკის საშუალო მაჩვენებლისაგან განსხვავებით 1-დან 2.5 სტანდარტულ გადახრამდე მერყეობს</p> <p>T score -1-სა და -2.5 შორისაა</p>
<p>ოსტეოპოროზი</p>	<p>ძვლის მინერალური სიმკვრივე ახალგაზრდა ასაკის საშუალო მაჩვენებელთან შედარებით 2.5 სტანდარტული გადახრით (სტანდარტული დევიაციით)</p> <p>T score ≤ -2.5.</p>
<p>მძიმე ოსტეოპოროზი</p>	<p>ოსტეოპოროზი ერთი ან რამდენიმე მოტეხილობის ანამნეზით.</p>

აღსანიშნავია ის გარემოება, რომ რისკის ამგვარი სტრატეგიკაცია მართებულია მხოლოდ ქალებისთვის. რაც შეეხება მამაკაცებს, უახლესი პერიოდის კვლევებით ვლინდება, რომ შესაძლებელია მამრობითი სქესის ნორმებთან ამ მეთოდის ადაპტირება. თუმცა საყოველთაო შეთანხმება ამ საკითხზე ჯერჯერობით არ არსებობს.

13 ოსტეოპოროზის კლინიკური ნიშნები

ოსტეოპოროზი ხშირად უსიმპტომოდ ან ხერხემლის ყრუ ტკივილით მიმდინარეობს და მხოლოდ პირველი მოტეხილობის შემდეგ იქცევა პაციენტისა და სამედიცინო პერსონალის ყურადღებას. პათოლოგიური მოტეხილობები ოსტეოპოროზის ყველაზე თვალსაჩინო კლინიკური ნიშანია (53). ზიანდება ხერხემალი და ბარძაყი. შედარებით იშვიათია ნეკნების, წინამხრისა და წვივის ძვლების დაზიანება.

ოსტეოპოროზის ადრეული სიმპტომი ხშირად ზურგის მწვავე ტკივილის ეპიზოდია, რომელიც ჩვეული ფიზიკური დატვირთვის შესრულებისას ვითარდება (მაგ. წინ დახრა, ფანჯრის გაღება, ადგომა, უმნიშვნელო სიმძიმის აწევა და ა.შ.) და ხერხემლის ძვლების კომპრესიული მოტეხილობითაა განპირობებული (54). პაციენტი ზუსტად ასახელებს ტკივილის დაწყების მომენტს. თუმცა უჭირს ტკივილის ლოკალიზაციის კონკრეტულად მითითება. ხერხემლის მოტეხილობის შედეგად იზღუდება თავისუფალი მოძრაობის უნარი. ტკივილი მჯდომარე ან ფეხზე მდგომ მდგომარეობაში ძლიერდება, ხოლო ჰორიზონტალურ პოზიციაში სუსტდება. პაციენტი ცდილობს ნელა იაროს, თუმცა სიარულის სხვა სახის დარღვევები არ აღინიშნება.

მაღის მწვავე მოტეხილობის გამო ადგილი აქვს პარავერტებრალური კუნთების სპაზმს, რის შედეგადაც შესაძლებელი ხდება მათი ვიზუალიზაცია და პალპაცია. მოტეხილობებს შორის პერიოდში პაციენტებს ჩვილები, ჩვეულებრივ, არ აღენიშნებათ. თუმცა ზოგიერთი მათგანი მუდმივად უჩივის წელის ყრუ ტკივილს, განსაკუთრებით ფეხზე ხანგრძლივი დგომის შემდეგ.

ხერხემლის კომპრესიულ მოტეხილობას, როგორც წესი, თან არ ახლავს ნევროლოგიური სიმპტომკომპლექსი. ნევროლოგიური სიმპტომების მანიფესტირებისას აუცილებელია ისეთი პათოლოგიების გამორიცხვა, როგორცაა ძვლის მეტასტაზური ან პირველადი კიბო, მიელომა, პეჯეტის დაავადება ან ლიმფომა.

მალების კომპრესიული მოტეხილობის ფონზე მოსალოდნელია გულმკერდის კიფოზისა და წელის ლორდოზის ჩამოყალიბება.

რიგ შემთხვევებში, ოსტეოპოროზი არავერტებრალური მოტეხილობებით მანიფესტირდება. ეს მოტეხილობები, ჩვეულებრივ, მცირე ტრავმითაა გამოწვეული. ასაკის მატებასთან ერთად ბარძაყის ყელის ოსტეოპოროზული მოტეხილობების ინსიდენტობა იზრდება.

მოტეხილობა ოსტეოპოროზის ყველაზე ხშირი და სახიფათო გართულებაა. დარჩენილი სიცოცხლის მანძილზე ოსტეოპოროზული მოტეხილობა 50 წლის ზემოთ ყოველ მეორე ქალსა და რვიდან ერთ მამაკაცშია მოსალოდნელი. ოსტეოპოროზითაა განპირობებული ხანდაზმულებში ბარძაყისა და ხერხემლის მოტეხილობების 90%.

ძალიან მაღალია ბარძაყის მოტეხილობასთან დაკავშირებული დაავადებინობისა და სიკვდილობის ფინანსური, სოციალური და მორალური ტვირთი. აღსანიშნავია, რომ ბარძაყის ყელის მოტეხილობის შემდეგ მომდევნო ერთი წლის მანძილზე სიკვდილობის მაჩვენებელი 20-24%-ს შეადგენს. არანაკლებ საყურადღებოა ხერხემლის მოტეხილობის გამოსავლები, რაც ხშირად ტკივილის გამო შრომის უნარის მნიშვნელოვანი დაქვეითებისა და უუნარობის მიზეზი ხდება.

14 ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმი და რისკის შეფასება

ოსტეოპოროზის დიაგნოზი ანამნეზს, რისკ-ფაქტორების იდენტიფიცირებას, ფიზიკალურ გასინჯვასა და ძვლის მინერალური სიმკვრივის განსაზღვრას ემყარება. ოსტეოპოროზთან ასოცირებული რისკის შეფასება კლინიკური სიმპტომკომპლექსის საფუძველზე რეკომენდებულია პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებსა და 50 წლის ზემოთ მამაკაცებში. ძვლის დენსიტომეტრიის აუცილებლობა წინასწარი კლინიკური შეფასების შედეგად დგინდება.

პრევენციული პრაქტიკის წარმატებული განხორციელებისთვის აუცილებელია ერთის მხრივ ოსტეოპოროზის, ხოლო მეორეს მხრივ ოსტეოპოროზული მოტეხილობების რისკის შეფასება.

ოსტეოპოროზის პრევენციასა და დროულ მკურნალობას ართულებს მისი ასიმპტომური მიმდინარეობა, რის გამოც დაავადების დიაგნოსტიკება ხშირად მხოლოდ პირველი მოტეხილობის შემდეგ ხდება. ოსტეოპოროზის თავიდან აცილებისა და დროული მკურნალობისათვის საჭიროა იმ ფაქტორების გათვალისწინება, რომელიც ხელს უწყობს მის განვითარებას (ცხრილი 3).

ოსტეოპოროზის არამოდულიცირებადი რისკ-ფაქტორები

ა) ასაკი

დაბერების პროცესში ძვლის მინერალური მასა მცირდება და, შესაბამისად, ოსტეოპოროზის რისკი მატულობს. 60 წლის შემდეგ ყოველ მომდევნო დეკადაში ოსტეოპოროზის რისკი მნიშვნელოვნად იზრდება. ამერიკის შეერთებული შტატების ჯანმრთელობისა და კვების ეროვნული კვლევის მესამე ფაზის შედეგებით გამოვლინდა, რომ ოსტეოპოროზი 50-59 წლის თეთრკანიანი ქალების 27%-ს, 60-69 წლის ასაკში 32%-ს, ხოლო 70 წლის ზემოთ ქალების 41%-ს აღენიშნება.

ბ) სქესი

ქალებში ძვლის მასა ბუნებრივად მცირეა. ამას ემატება მენოპაუზის პერიოდში ძვლის მინერალური სიმკვრივის სწრაფი დაქვეითება, რაც განაპირობებს ქალებში, მამაკაცებთან შედარებით ოსტეოპოროზის მაღალ რისკს. მამრობითი სქესის პირებში ძვლოვანი მასის კლების ინტენსივობა გაცილებით დაბალია, თუმცა ეს არ ამცირებს ამ ჯგუფში ოსტეოპოროზის პრევენციის მნიშვნელობას. მაგალითად, ფრემინგემის ოსტეოპოროზის კვლევაში ქალებში ძვლოვანი მასის კლების ინტენსივობა 0.86-1.21% იყო, ხოლო მამაკაცებში 0.04-0.9%-ს არ აღემატებოდა.

მამაკაცებში შედარებით ხშირია მეორადი ოსტეოპოროზი, რაც შემთხვევათა 40%-ს შეადგენს.

გ) რეპროდუქციული ფაქტორები

მეცნიერული მონაცემებით დასტურდება, რომ ადრეული მენოპაუზის შემთხვევაში ძვლის მინერალური სიმკვრივე გაცილებით სწრაფად იკლებს. ამის გამო, ქალები ადრეული მენოპაუზის ანამნეზით ოსტეოპოროზის მაღალი რისკის ჯგუფს მიეკუთვნებიან.

მონაცემები ძვლის მინერალური მასის მოცულობასა და სხვა რეპროდუქციულ ფუნქციებს (მაგ. შვილოსნობა, აბორტების რაოდენობა, ძუძუთი კვება) შორის კავშირზე ნაკლებად დამაჯერებელია და სპეციფიკური რეკომენდაციების ჩამოყალიბების საშუალებას არ იძლევა.

ქალებში ესტროგენ-ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე, იმავე ასაკის სხვა ქალებთან შედარებით, ძვლის მინერალური სიმკვრივე მაღალია, რაც ოსტეოპოროზის შედარებით დაბალ რისკზე მიუთითებს.

დ) ოსტეოპოროზის ოჯახური ანამნეზი

ოსტეოპოროზის ოჯახური ანამნეზი გულისხმობს პირველი რიგის ნათესავებში ოსტეოპოროზის, კიფოზის და 50 წლის შემდეგ უმნიშვნელო ტრავმით გამოწვეული მოტეხილობების ანამნეზს. ზოგადად, ოსტეოპოროზის ოჯახური ანამნეზი უფრო სენსიტიური მაჩვენებელია, ვიდრე ცალ-ცალკე დედის ან მამის ანამნეზი (55-58).

ოსტეოპოროზის მოდიფიცირებადი რისკ-ფაქტორები

ა) წონა

წონის მკვეთრი დაკლება და სხეულის მასის ინდექსის დაბალი მაჩვენებელი ძვლის მინერალური სიმკვრივის კლებას მიუთითებს.

ოსტეოპოროზის რისკი განსაკუთრებით მაღალია პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში სხეულის მასის ინდექსის დაბალი მაჩვენებლით (59-63).

ბ) თამბაქოს მოწევა

ოსტეოპოროზისა და მოტეხილობის რისკზე ნიკოტინის მანვე ზემოქმედების შემსწავლელი კვლევების მეტა-ანალიზით გამოვლინდა, რომ მენოპაუზის შემდგომ პერიოდში მწვევლებში, არამწვევლებთან შედარებით, ძვლის მინერალური სიმკვრივე ყოველ ათწლეულში 2%-ით ნაკლებია. 80 წლის ასაკში ეს განსხვავება 6%-ს აღწევს (64-67).

მწვევლ ქალებში ბარძაყის მოტეხილობის რისკი თამბაქოს მოწევის ინტენსივობის შესაბამისად იზრდება. მოწევის შეწყვეტასთან ერთად ოსტეოპოროზის რისკი მცირდება, თუმცა მნიშვნელოვანი შედეგი მხოლოდ ათი წლის შემდეგ აღინიშნება.

გ) ალკოჰოლი

ალკოჰოლსა და ოსტეოპოროზის რისკის თაობაზე ჩატარებული კვლევების შედეგები ურთიერთსაპირისპირო და ნაკლებად სარწმუნოა. უნდა აღინიშნოს, რომ ამ კვლევებში ალკოჰოლის ჭარბად მომხმარებელი პირები არ მონაწილეობდნენ (68-69).

დ) ვარჯიში

კანადასა და იტალიაში ახალგაზრდა (18-35 წელი) და შუახნის ასაკის ქალებში ჩატარებული კვლევებით დადგინდა, რომ რეგულარული ფიზიკური დატვირთვა პოზიტიურ კორელაციაშია ძვლის მინერალურ სიმკვრივესთან. პოსტმენოპაუზის

ასაკის ინგლისელ ქალებში დადასტურდა, რომ ვარჯიში ხელს უწყობს ძვლის მინერალური სიმკვრივის შენარჩუნებას. 50-75 წლის ნორვეგიელ ქალებში რეგულარული ფიზიკური აქტივობის ფონზე აღინიშნა მოტეხილობების დაბალი მაჩვენებელი, იმ ქალებთან შედარებით, ვინც ვარჯიშის რეჟიმს არ იცავდა.

ავსტრალიაში ჩატარებული კვლევით მონაცემთა საწყისი ანალიზის შედეგად ვარჯიშსა და ძვლის მინერალურ სიმკვრივეს შორის პოზიტიური დამოკიდებულება გამოვლინდა. თუმცა ასაკი, სხეულის მასის ინდექსისა და კალციუმის მოხმარების გათვალისწინების შემდეგ შედეგები სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი არ აღმოჩნდა.

ე) დიეტა

მენოპაუზის ასაკამდე რძით მდიდარი დიეტა პოზიტიურ კორელაციაშია ძვლის მინერალურ სიმკვრივესთან (45-49). სტოკჰოლმში 80 წელს გადაცილებულ არაინსტიტუციონიზებულ ხანდაზმულ ქალებში ძვლის მინერალური სიმკვრივე დადებით კორელაციაში აღმოჩნდა ვიტამინის მიღებასთან. მნიშვნელოვანი ურთიერთკავშირი სხვა დიეტურ ფაქტორებსა და ძვლის მინერალურ სიმკვრივეს შორის დადგენილი არ არის.

ე) დაცემის რისკი

რამდენადაც ოსტეოპოროზით გამოწვეული მოტეხილობების დიდი ნაწილი დაცემის შედეგია, მნიშვნელოვანია დაცემის რისკის შეფასება (ცხრილი 4). მათ შორის ყველაზე საყურადღებოა დაცემის ანამნეზი, კუნთოვანი სისუსტე, წონასწორობის დარღვევით მიმდინარე დაავადებები და მხედველობის დაქვეითება.

ცხრილი 4 დაცემის რისკ-ფაქტორები

გარემო პირობები	ზოგადი სამედიცინო რისკ-ფაქტორები
საყრდენი ხარიხების/მოწყობილობის არ არსებობა	ასაკი
ცუდი განათება	შფოთვა და აჭირბრუნებული მდგომარეობა
ფეხის დაცურების საშუალება	არიტმია
ავეჯის ისეთი განლაგება, რაც აფერხებს თავისუფალ გადაადგილებას	დეჰიდრატაცია
ნევროლოგიური და ძვალ-კუნთოვანი რისკ-ფაქტორები	დეპრესია
კიფოზი	მდედრობითი სქესი
წონასწორობის დარღვევა	მოძრაობის უნარის შეზღუდვა
პერიფერიული მგრძნობელობის დაქვეითება	კვებითი დეფიციტი
კუნთების სისუსტე	სედაციის გამომწვევი მედიკამენტები (ნარკოტიკული ანალგეზიური, კრუნჩხვის საწინააღმდეგო და ფსიქოტროპული პრეპარატები)
სხვა რისკ ფაქტორები	ორთოსტატიკული ჰიპოტენზია
დაცემის შიში	მხედველობის გაუარესება
	წარსულში დაცემის შემთხვევები
	ცნობიერების გაუარესება

ზემოაღნიშნულიდან ყველაზე კრიტიკული რისკ-ფაქტორები გამოყენებულია ჯანმოს-ს მოტეხილობის 10-წლიანი რისკის შეფასების მოდელში. ამ ფაქტორების არსებობა, ძვლის მინერალური სიმკვრივის მაჩვენებლის მიუხედავად, მოტეხილობის მაღალ რისკზე მიუთითებს, ამდენად მათი გათვალისწინება პაციენტის კლინიკური მდგომარეობის შეფასებისას განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია (ცხრილი 5).

ცხრილი 5. ჯანმოს მოტეხილობის 10-წლიანი რისკის შეფასების მოდელში გათვალისწინებული რისკ-ფაქტორები (ჯანმოს ტექნიკური ანგარიში)

ასაკი	რევმატოიდული ართრიტი
სქესი	მეორადი ოსტეოპოროზი
წინამორბედი მოტეხილობა (ხერხემლის მოტეხილობის ჩათვლით)	ბარძაყის ძვლის მოტეხილობის ოჯახური ანამნეზი
ბარძაყის ძვლის ძმს	თამბაქოს მოხმარება
დაბალი სხეულის მასის ინდექსი (კგ/მ ²)	ალკოჰოლის მოხმარება (3 ჭიქა და მეტი)
პეროლარული გლუკოკორტიკოიდები (>5 მგ პრედნიზოლონი ან მისი ექვივალენტის მიღება >3 თვეზე)	

რისკის ხარისხის შეფასება

ოსტეოპოროზის პრევენციული პრაქტიკის განხორციელებისთვის საჭიროა ერთმანეთისაგან გავმიჯნოთ ოსტეოპოროზისა და დაცემის და მოტეხილობის რისკი. ოსტეოპოროზი დაცვით გამოწვეული მოტეხილობის ერთ-ერთი რისკ-ფაქტორია. ამდენად, პაციენტები დაცემის მაღალი რისკითა და წარსულში მოტეხილობის ანამნეზით პირველ რიგში საჭიროებენ ოსტეოპოროზის პრევენციის მიზნით რეკომენდებულ ღონისძიებებს. არანაკლებ საყურადღებოა პაციენტები ოსტეოპოროზის სხვა რისკ ფაქტორებითა და დაავადებებით, რომლებიც ასტიმულირებენ ოსტეოპოროზის პროცესს. ასეთი პაციენტები მაღალი რისკის ჯგუფს მიეკუთვნებიან და ოსტეოპოროზის თავიდან აცილებისთვის ინტენსიურ მკურნალობას საჭიროებენ.

1.5. ოსტეოპოროზის კვლევის მეთოდები

ოსტეოპოროზისა და მასთან დაკავშირებული მოტეხილობების რისკის შეფასება ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკის პირველი და ყველაზე ინფორმატიული ეტაპია. კლინიკური შეფასებისას მნიშვნელოვანია გამოვლინდეს ყველა ფაქტორი, რამაც შესაძლოა ხელი შეუწეოს ოსტეოპოროზის განვითარებას. მართალია, ოსტეოპოროზის კლინიკური დიაგნოზი ხშირად რისკის პროფილის შეფასებას ემყარება, რიგ შემთხვევებში მნიშვნელოვანია ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული გამოკვლევები. ბარძაყისა და ხერხემლის ორმაგ-ენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრია (DXA) ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკის „ოქროს სტანდარტადაა“ მიჩნეული. DXA სერიული გაზომვები ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკის, მოტეხილობის რისკის შეფასებისა და პაციენტის მდგომარეობის მონიტორინგების საშუალებას იძლევა.

ძვლის დენსიტომეტრია ნაჩვენებია პაციენტებში მოტეხილობების მაღალი რისკით მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ გამოკვლევა აუცილებელია მედიკამენტური მკურნალობის თაობაზე გადაწყვეტილების მისაღებად.

ძვლის დენსიტომეტრია ნაჩვენებია:

- 65 წლის ზემოთ ქალებსა და 70 წლის ზემოთ მამაკაცებში, კლინიკური რისკ-ფაქტორების პროფილის მიუხედავად;
- 65 წლამდე პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში და 50-69 წლის მამაკაცებში ოსტეოპოროზის მრავლობითი რისკ-ფაქტორებით;
- ქალებში მენოპაუზის გარდამავალ პერიოდში სპეციფიკური რისკ-ფაქტორებით, რაც ზრდის მოტეხილობის რისკს, მაგ. სიგამხდრე, ანამნეზში უმნიშვნელო ტრავმის ფონზე აღმოცენებული მოტეხილობები ან ოსტეოპოროზის გამომწვევი მედიკამენტების მოხმარება;
- პაციენტებში, 50 წლის ზემოთ ასაკში მოტეხილობების ანამნეზით;

- პაციენტებში ოსტეოპოროზის მეორადი მიზეზებით
- ნებისმიერ შემთხვევაში ოსტეოპოროზის საწინააღმდეგო მედიკამენტური მკურნალობის დანიშვნამდე;
- პაციენტებში, რომლებიც იტარებენ ოსტეოპოროზის საწინააღმდეგო მედიკამენტურ მკურნალობას;
- პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში, რომლებიც რაიმე მიზეზით წყვეტენ ესტროგენების მიღებას.

1.6. ოსტეოპოროზის პრევენცია

კალციუმისა და ვიტამინის ადეკვატური დიეტური მოხმარება, რეგულარული ვარჯიში, თამბაქოსა და ალკოჰოლის მოხმარების შეზღუდვა ხელს უწყობს ძვლის ჯანსაღი შენების შენარჩუნებას და, ამდენად, რეკომენდებულია ყველასათვის.

ოსტეოპოროზის პროგრესირების შეფერხებისა და ამასთან დაკავშირებული მოტეხილობების თავიდან აცილებისთვის არსებითი მნიშვნელობა აქვს მეორადი პრევენციის განხორციელებას. მეორადი პრევენციის სტრატეგია ითვალისწინებს, როგორც ცხოვრების ჯანსაღი წესის დამკვირდებასა და დიეტურ რეკომენდაციებს, ასევე სპეციფიკურ მედიკამენტურ მკურნალობას (70-73).

არაერთი მეცნიერული კვლევით დასტურდება, რომ რეგულარული ფიზიკური დატვირთვა ამცირებს ხანდაზმულებში დაცემის რისკს. თემში მცხოვრები ხანდაზმულებისთვის განსაკუთრებით ეფექტიანი აღმოჩნდა საყრდენი ხარისხების გამოყენება და წონასწორობის დაცვაზე ორიენტირებული ვარჯიშის პროგრამები. რამდენიმე სისტემურმა მიმოხილვამ და კვლევების მეტა-ანალიზმა უჩვენა, რომ დაბალი ზემოქმედების წონის შემანარჩუნებელი დატვირთვა და ძალისმიერი ინტენსიური ვარჯიშები მამაკაცებსა და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში ძვლის მინერალური სიმკვრივის შენარჩუნების საშუალებას იძლევა. წონის შემანარჩუნებელი ვარჯიშისას მნიშვნელოვანია ბარძაყისა და ხერხემლის კუნთების

დატვირთვა. სასურველი შედეგის მისაღწევად საჭიროა დატვირთვის ინტენსივობის ეტაპობრივი მატება. ვარჯიშის პროგრამა პაციენტისთვის კომფორტული ზომიერი დატვირვით უნდა დაიწყო.

ასევე აღსანიშნავია, რომ კალციუმისა და ვიტამინის ადეკვატური რაოდენობით მიღება მოტეხილობის რისკის შემცირების უსაფრთხო და იაფი გზაა. სამეცნიერო ლიტერატურის სისტემური მიმოხილვა მიუთითებს, რომ პოსტმენოპაუზის ასაკის თეთრკანიან ქალებში კალციუმით მდიდარი დიეტა ისევე ეფექტურია, როგორც კალციუმის პრეპარატების მიღება. დღიურ რაციონში 1000 მგ კალციუმის მოხმარება 24%-ით ამცირებს ბარძაყის მოტეხილობის რისკს (74-78).

დღის განმავლობაში 2500მგ-ზე მეტი კალციუმის მიღება პაციენტებში, რომლებსაც თირკმლის პათოლოგია არ აღენიშნებათ, უსაფრთხოა და ჰიპერკალცემიისა ან კენჭების ფორმირებას არ იწვევს. პაციენტებში თირკმლის ფუნქციების გაუარესებით დღიურ რაციონში 2500 მგ-ზე მეტი ოდენობის კალციუმის მიღება რეკომენდებული არ არის. თირკმლის ქრონიკული პათოლოგიების დროს კალციუმით მდიდარი დიეტის შერჩევა განსაკუთრებული სიფრთხილით უნდა მოხდეს (79-83).

დიეტური კალციუმის სასურველი დოზის მისაღწევად რეკომენდებულია დღის განმავლობაში 3-4-ჯერ უფა რომელიმე ქვემოთ ჩამოთვლილი საკვების მოხმარება:

- 200 მლ რძე
- 1 იოგურტი
- 30 გრამი მყარი ყველი
- 200 მლ სოიოს რძე კალციუმის დანამატით
- 60 გრ სარდინი
- 4 ნაჭერი თეთრი პური
- 1 უფუფა კალციუმით მდიდარი ბურღული რძით

იმ პაციენტებს, რომლებიც რაიმე მიზეზის გამო უარს ამბობენ კალციუმით მდიდარ საკვებზე, კალციუმის დანამატების მიღება უნდა შევთავაზოთ. 1000 მგ ან მეტი დოზით კალციუმის დანამატების მიღება ისეთივე წარმატებით ამცირებს მოტეხილობის რისკს, როგორც კალციუმით მდიდარი დიეტა (84-88).

უნდა აღინიშნოს, რომ 65 წლის ზემოთ D ვიტამინის რეკომენდებული დღიური დოზის (400 IU) უზრუნველყოფა ხშირად მხოლოდ დანამატების მიღების გზითაა შესაძლებელი. სახლს მიჯაჭვულ პაციენტებში, როდესაც D ვიტამინის დეფიციტის ალბათობა მაღალია, ვიტამინის რეკომენდებული დოზა 2-ჯერ მეტია და 800 IU-შეადგენს.

სასმელ წყალში ფტორის შემცველობასა და მოტეხილობის სისშირეს შორის კავშირის შემსწავლელი კვლევებით ფტორის როლი ოსტეოპოროზის პრევენციისა და ძვლის მინერალური სიმკვრივის შენარჩუნებაში არ დადასტურდა. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ამ კვლევების მანძილზე ხანმოკლე დაკვირვება ამგვარი კავშირის დადგენისთვის შესაძლოა საკმარისი არ ყოფილიყო.

ოსტეოპოროზის პრევენციისთვის სხვადასხვა ავტორები აღნიშნავენ ბუნებრივი პროგესტერონის, მაგნიუმის და ჰომეოპათიური საშუალებების მნიშვნელობას. თუმცა მეცნიერული მტკიცებულებები მათი ეფექტიანობის თაობაზე მცირეა და კლინიკური პრაქტიკის გაუმჯობესების თაობაზე რეკომენდაციების გაკეთების საშუალებას არ იძლევა.

ლიტერატურაში გარკვეული ყურადღება ეთმობა იპრიფლავონის როლს ოსტეოპოროზის პრევენციაში. იპრიფლავონი ფლავინოიდების ჯგუფს მიეკუთვნება და დიდი რაოდენობითაა სოიას პროდუქტებში. მართალია, ორი რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევით გამოვლინდა ორი წლის მანძილზე იპრიფლავონის ზემოქმედებით სხივის ძვლისა და მალეების მოტეხილობის რამდენადმე შემცირება, მომდევნო კვლევებმა ეს ეფექტი არ დაადასტურა.

ხშირად აღინიშნება, რომ კარბონატებით, ალკოჰოლითა და კოფეინით მდიდარი სასმელი აზიანებს ძვლოვან ქსოვილს. მეცნიერული მონაცემები ძვლის მინერალურ

სიმკვრივეზე ამ ნივთიერებების ზეგავლენის თაობაზე მცირეა და კონკრეტული დასკვნის გამოტანის საშუალებას არ იძლევა.

ოსტეოპოროზის მეორადი პრევენციისა და მასთან დაკავშირებული მოტეხილობის რისკის შემცირების მიზნით ხშირად მიმართავენ მედიკამენტურ მკურნალობას.

მედიკამენტური მკურნალობის მიზანია მოტეხილობების ინსიდენტობის შემცირება; მოტეხილობით გამოწვეული სიმპტომების შემსუბუქება; და მომდევნო მოტეხილობების პრევენცია.

ოსტეოპოროზული მოტეხილობების პრევენციის მიზნით რეკომენდებული მედიკამენტები პირობითად ორ დიდ ჯგუფად შეიძლება გაიყოს (1) მედიკამენტები, რომლებიც განსაკუთრებით ეფექტიანია ვერტებრალური მოტეხილობების პრევენციისთვის; (2) მედიკამენტები, რომლებიც განსაკუთრებით ეფექტიანია არავერტებრალური მოტეხილობების პრევენციისთვის. ზოგადად, პირველი შერჩევის მედიკამენტად ითვლება ის პრეპარატი, რომელიც თანაბრად ეფექტიანია როგორც ვერტებრალური, ისე არავერტებრალური მოტეხილობების პრევენციისთვის.

1.7. ოსტეოპოროზის მკურნალობა

მედიკამენტური მკურნალობა რეკომენდებულია პაციენტებში, რომელთაც განსაკუთრებით მაღალი აქვთ მოტეხილობების რისკი. მოტეხილობის მაღალ რისკზე მიუთითებს ძვლის მინერალური სიმკვრივის დაბალი მაჩვენებელი, ასაკი, მოტეხილობის ანამნეზი და დაცემის მომატებული ალბათობა. 60 წლის ზემოთ ასაკის ქალებში ოსტეოპოროზითა და ოსტეოპოროზული მოტეხილობების ანამნეზით ძალიან მაღალია ვერტებრალური და არავერტებრალური მოტეხილობების რისკი. შემთხვევათა უმრავლესობაში მედიკამენტური მკურნალობის დაწყება ძვლის მინერალური სიმკვრივის შეფასების საფუძველზე ხდება (აქსიალური DXA გამოკვლევით). მოტეხილობის რისკის შემცირების მიზნით

ავტორის სტილი დაცულია

მედიკამენტური მკურნალობის დაწყება ძველის მინერალური სიმკვრივის გაზომვის გარეშე გაუმართლებელია და დასაშვებია მხოლოდ გამონაკლის შემთხვევებში. ამგვარ გამონაკლისს მიეკუთვნება პაციენტები ანამნეზში, სულ მცირე, ორი ვერტებრალური მოტეხილობით, რომელთაც არ აღენიშნებათ მეტასტაზური კიბო, მიელომა ან სხვა დესტრუქციული დაავადება.

პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში მოტეხილობის პრევენციის მიზნით მედიკამენტური რეჟიმის ეფექტიანობის შემსწავლელი კვლევების შედეგები წარმოდგენილია №6 ცხრილში.

მედიკამენტური მკურნალობა დაწყების შემდეგ ხანგრძლივად, წლების მანძილზე უნდა გაგრძელდეს.

ცხრილი №6. პოსტმენოპაუზის ქალებში მოტეხილობის პრევენციის მიზნით მედიკამენტური რეჟიმის ეფექტიანობის შემსწავლელი კვლევების შედეგები

მკურნალობის სქემა	მოტეხილობის ფარდობითი რისკის შემცირების მაჩვენებელი		
	ხერხემალი	ბარძაყის ძვალი	სხვა
ჰორმონჩანაცვლებითი თერაპია	33%	34%	23%
კალციტონინი (PROOF)	36% (5 წელი)	–	–
სტრონციუმის რანელატი (SOTI, TROPOS) (I)	41%-49% (3 წელი) 33% (4 წელი)	36%	15%
ალენდრონატი (FIT, FLEX, FOSIT)	55%	51% (3 წელი) 56% (4 წელი)	47% (1 წელი)
იბანდრონატი (BONE, MOBILE, DIVA)	62% (3 წელი)	–	–
ზოლენდრონატი (HORIZON)	60% (1 წელი) 70% (3 წელი)	41% (3 წელი)	25% (3 წელი)

ცხრილში მოყვანილი მედიკამენტები საქართველოში დარეგისტრირებულია, როგორც ანტიპროსტატიკული ეფექტის მქონე პრეპარატები. მათი ეფექტიანობის

შესაფასებლად გამოყენებულია მოტეხილობების ფარდობითი რისკის შემცირების მაჩვენებლები, რაც პრაქტიკული თვალსაზრისით უფრო მეტად მნიშვნელოვანია, ვიდრე ძვლის მინერალური სიმკვრივისა და მეტაბოლიზმის მარკერების დინამიკა.

კალციტონინი – ძვლის რეზორბციის ძლიერი ინჰიბიტორია. ის თრგუნავს როგორც ოსტეოკლასტების მომწიფების პროცესს, ასევე ზრდასრული ოსტეოკლასტების აქტივობას, რითაც ამცირებს მათ რაოდენობას რემოდელირების უბანში (89-94). გარდა რეზორბციის დათრგუნვისა, კალციტონინი ხელს უწყობს ძვლის ფორმირების პროცესს ანაბოლური თვისებების არსებობის გამო. მოქმედებს რა უშუალოდ ცენტრალური ნერვული სისტემის სპეციფიურ რეცეპტორებზე, ის უკანასკნელ წლებში წარმატებით გამოიყენება როგორც ძლიერი ანალგეტიკი ძვლოვანი ოსტეოპოროზული მოტეხილობების დროს, სახსროვანი ტკივილების დროს რევმატოლოგიურ კლინიკაში (95-101).

სტრონციუმის რანელატს აქვს ორმაგი მოქმედება: როგორც ანტირეზორბციული, ასევე ძვლის ფორმირების მასტიმულირებელი (102-109). მიიღება 2 გრ. ფხვნილი დღეში ერთხელ, საღამოს, ჭამიდან სულ მცირე 2 საათის შემდეგ. SOTI კვლევიტ პოსტმენოპაუზურ ქალებში ამცირებს ხერხემლის მოტეხილობის ფარდობით რისკს 1 წლის განმავლობაში 49%-ით, 3 წელი - 41%-ით, 4 წელი - 33%-ით. TROPOS კვლევიტ არავერტებრულ მოტეხილობათა ფარდობითი რიცხვი მცირდება 16 %-ით 3 წლის განმავლობაში (15%-5 წელი). ყველაზე ხშირი მოტეხილობების ფარდობითი რისკი მცირდება 19%-ით. ბარძაყის ყელის მოტეხილობები ძვლის დაბალი სიმკვრივით T-score -3 36%-ით. ამ კვლევიტ ხერხემლისთვის მიღებული იქნა შემდეგი მონაცემები: 45%-1 წ., 39%-3წ., 35%-5წ. გვერდითი ეფექტები საშუალო სიმძიმისაა და ტრანზიტულია, ყველაზე ხშირია გულისრევა, დიარეა, რაც მკურნალობის მე-3 თვეზე გადის.

ბისფოსფონატები ანტირეზორბციული პრეპარატების ჯგუფს მიეკუთვნება, ხელმისაწვდომია ორალური და ინტრავენური ფორმით (110-115). ორალური ბისფოსფონატების მიღება რეკომენდებულია დილით უზმოზე (საკვების მიღებამდე 30-60 წუთით ადრე), დიდი რაოდენობით წყალთან ერთად (სხვა სითხეების მიღება ბისფოსფონატებთან ერთად დაუშვებელია) წამლის მიღებიდან 30-60 წუთის მანძილზე

პაციენტი უნდა იმყოფებოდეს ვერტიკალურ (მჯდომარე ან ფეხზე მდგომ) მდგომარეობაში საყლაპავზე ადჰეზიის და დაწყლულების პროფილაქტიკისთვის. ბისფოსფონატებით მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის პერიოდში უნდა ხდებოდეს სისხლში კალციუმის და კრეატინინის მონიტორინგი. ბისფოსფონატებთან ერთად უნდა ინიშნებოდეს კალციუმი და D3 ვიტამინი.

ალენდრონის მუავა (ალენდრონატი) 70 მგ, რეკომენდებულია 1 აბი კვირაში ერთხელ. FIT, FLEX და FOSIT კვლევებით დგინდება, რომ შედარებითი რისკის შემცირება მრავლობითი ვერტებრული მოტეხილობებისთვის არის 47% (3 წელი); კლინიკური ვერტებრული მოტეხილობებისთვის 55%; ბარძაყის მოტეხილობისთვის 51% (3 წელი) და 56% (4 წელი); სხვა მოტეხილობებისთვის - 47% (1 წელი). მამაკაცთა პოპულაციაში ჩატარებული კვლევებით ალენდრონატისთვის ნაჩვენები იქნა იგივე ეფექტიანობა.

იბანდრონის მუავა (იბანდრონატი) რეკომენდებულია ორალური ფორმით 150 მგ-იანი პრეპარატი ყოველთვიურად ან ინტრავენური 3 მგ ყოველკვარტლურად ან 2 მგ ორ თვეში ერთხელ. 3 წლიანი კვლევის თანახმად იბანდრონატი (2,5 მგ ყოველდღიური დოზა) ამცირებს ვერტებრულ მოტეხილობათა ფარდობით რისკს 62%-ით. MOBILE კვლევამ აჩვენა ყოველდღიური 2,5 მგ და ყოველთვიური 150 მგ იბანდრონატის მოქმედების იდენტურობა. DIVA კვლევამ აჩვენა ინტრავენურად 3 მგ ყოველკვარტლურად ეფექტურობა. არავერტებრული მოტეხილობებისათვის სარწმუნო მონაცემები არ არის, თუმცა ქვეჯგუფში ბარძაყის ყელის ძვლის მინერალური სიმკვრივით T-score -3 მოტეხილობის რისკის რედუქცია იყო 69% (ყოველდღიური 2,5 მგ).

ზოლენდრონის მუავა (ზოლენდრონატი), როგორც ანტიპოროზული პრეპარატი საქართველოში დარეგისტრირებულია 5 მგ ფორმით (100მლ ფლაკონში ინტრავენურად 15 წთ-ის განმავლობაში, წელიწადში ერთხელ). RIZO კვლევით დასტურდება, რომ 3 წლის მანძილზე ზოლენდრონატით მკურნალობისას ვერტებრული მოტეხილობების რისკი მცირდება 70%-ით, ბარძაყის ყელის მოტეხილობების - 41%, ხოლო სხვა მოტეხილობების - 25%-ით.

ბისფოსფონატების გვერდითი მოვლენები მოიცავს ორალური ფორმებისთვის ყლაპვის გაძნელებას, ეზოფაგიტს, საყლაპავსა და კუჭის წყლულის რისკის მომატებას. ინტრავენური გამოყენებისას შესაძლებელია ტემპერატურის მომატება, მიაღვია, ართრალგია, ცეფალგია, რაც ადვილად ემორჩილება პარაცეტამოლით და არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო მედიკამენტებით მკურნალობას. ეს მოვლენები ყოველ შემდგომ წელიწადს თანდათან მცირდება. ლიტერატურაში აღწერილია ბისფოსფონატების ფონზე ყბის სახსრის ოსტეონეკროზისა (განსაკუთრებით ვენური ადმინისტრირებისას კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში) და მხედველობის მოშლის შემთხვევები.

სახლს მიჯაჭვულ ხანდაზმულ პაციენტებში მედიკამენტური მკურნალობისას აუცილებელია D ვიტამინის დეფიციტის მაღალი რისკის გათვალისწინება. მეცნიერული მონაცემებით დასტურდება, რომ ამ პაციენტებში, წინასწარი ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული გამოკვლევების გარეშე, D ვიტამინის დანიშვნა 35%-ით ამცირებს ბარძაყის, ხოლო 26%-ით არავერტებრალური მოტეხილობების ინსიდენტობას.

დენოსუმაბი. ოსტეოპოროზის სამკურნალო ყველაზე თანამედროვე საშუალება არის ნუკლეარული ფაქტორი-კაპა B-ს (NF-kB) რეცეპტორული აქტივატორის, RANK-ის ლიგანდის ინჰიბიტორი, დენოსუმაბი. ის ამცირებს ვერტებრული და არავერტებრული მოტეხილობების რისკს როგორც პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში, ისე მამაკაცებში (116-123).

ოსტეოპოროზის პირველადი პრევენციის მიზნით 45 წლის ასაკიდან ყველა ქალს და 50 წლის ასაკიდან ყველა მამაკაცს უნდა მიეცეს დეტალური რჩევა-დარიგება რეგულარული ფიზიკური დატვირთვისა და კალციუმით მდიდარი დიეტის თაობაზე.

ოსტეოპოროზის მეორადი პრევენციის მიზნით რეკომენდებულია, როგორც ჯანსაღი ცხოვრების წესის შესახებ პაციენტების კონსულტირება, ასევე მედიკამენტების გამოყენება. ჯანსაღი ცხოვრების წესის თაობაზე რჩევები მოიცავს ფიზიკური ვარჯიშის წახალისებას, დღიურ რაციონში საკვების ან დანამატების სახით, სულ მცირე, 1000 მგ კალციუმისა და 400 IU D ვიტამინის მიღებას.

მედიკამენტური მკურნალობა რეკომენდებულია პაციენტებში, რომელთაც განსაკუთრებით მაღალი აქვთ მოტეხილობების რისკი. მოტეხილობის მაღალი რისკზე მიუთითებს ძვლის მინერალური სიმკვრივის დაბალი მაჩვენებელი, ასაკი, მოტეხილობის ანამნეზი და დაცემის მომატებული ალბათობა.

ოსტეოპოროზული მოტეხილობების თავიდან აცილების მიზნით შერჩევის პირველი რიგის მედიკამენტებს მიეკუთვნება ბისფოსფონატები, კალციტონინი, ესტროგენების აგონისტ/ანტაგონისტები.

პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში, სულ მცირე, ორი ვერტებრალური მოტეხილობის ანამნეზით (დადასტურებულია რენტგენოლოგიურად) მედიკამენტური მკურნალობის დაწყება დასაშვებია ძვლის დენსიტომეტრიის გარეშე.

1.8 ოსტეოპოროზის გავრცელება ონკოლოგიურ პაციენტებში

ოსტეოპენია და ოსტეოპოროზი ქალებში ძალიან გავრცელებული დაავადებაა. სარძევე ჯირკვლის კიბოს სტანდარტული თერაპია, როგორცაა ადიუვანტური (ქიმიო ან ჰორმონალური თერაპია), ზრდის ძვლის მასის დანაკარგს, რაც თავის მხრივ ზრდის ოსტეოპოროზის განვითარების რისკს. პრემენოპაუზაში მყოფ ქალები, სტანდარტული ადიუვანტური თერაპია ხშირად იწვევს საკვერცხეების დაზიანებას ან ადრეულ მენოპაუზას. საკვერცხეების დაზიანება ასოცირებულია ძვლის მასის დაკარგვასთან.

პოსტმენოპაუზაში ტამოქსიფენი იცავს ძვალს გამოფიტვისგან, მაშინ როცა პრემენოპაუზაში ტამოქსიფენი იწვევს ძვლის მინერალური სიმკვრივის დაქვეითებას. ანასტროზოლი (არომატაზას ინჰიბიტორი) რომელიც პოსტმენოპაუზაში მყოფ პაციენტებში დამტკიცებულია როგორც ადრეული სტადიის კიბოს (ესტროგენ რეცეპტორ პოზიტიური კიბოს) მკურნალობის მეთოდი, 5 ან ნაკლები წლის განმ-ში მკურნალობის დროს ზრდის მოტეხილობების რისკს ვიდრე ტამოქსიფენით მკურნალობა.

ქიმიოთერაპია. კლინიკამდელმა კვლევებმა გვიჩვენა, რომ ციკლოფოსფამიდი, დოქსორუბიცინი და მეტოტრექსატი ნეგატიურ გავლენას ახდენს ძვლოვან მატრიქსზე (ქსოვილზე). პრემენოპაუზაში მყოფ ქალებში მსგავსი ტიპის ქიმიოთერაპია იწვევს საკვერცხეების დისფუნქციას და ძვლოვანი ქსოვილის შემცირებას. ქიმიოთერაპიაზე მყოფ ქალების დაახლოებით 70 %-ს უვითარდებათ ამენორეა და ნაადრევი მენოპაუზა. ნაადრევი მენოპაუზა თავის მხრივ ზრდის ოსტეოპოროზის და მოტეხილობის განვითარების რისკს.

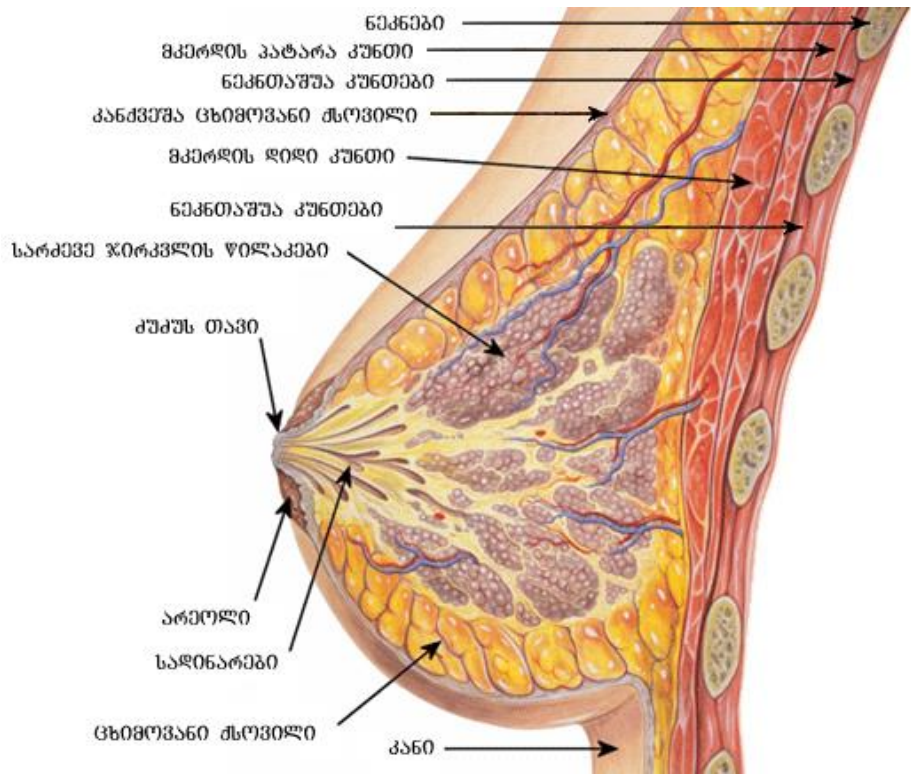
ქიმიოთერაპია არა მხოლოდ პრემენოპაუზალურ ქალებში აზიანებს ძვლოვან ქსოვილს, არამედ პოსტმენოპაუზაშიც. პროსპექტიულმა კვლევებმა აჩვენა რომ პოსტმენოპაუზაში მყოფ ქალებში ქიმიოთერაპიის შემდგომ ყოველწლიურად ძვლოვანი ქსოვილის დანაკარგი 10 % -ს შეადგენს.

ჰორმონალური (ენდოკრინული თერაპია) პოსტმენოპაუზაში გამოქსიფენს ძვალზე დადებითი ეფექტი გააჩნია. 1990 წლებში ჩატარებული კვლევებით გამოქსიფენის ჯგუფში მყოფ პაციენტებში აღინიშნა ძვლის მინერალური სიმკვირის მომატება ბარდაყის ყელსა და ხერხემალში ყოველწლიურად 0.5-1.0 %-ით, ხოლო პლაცებო ჯგუფში ძმს-ს დაქვეითება. პრემენოპაუზაში, გამოქსიფენს შესაძლოა ჰქონდეს ნეგატიური გავლენა ძვალზე, რაც კვლევებითაც დადასტურდა (აღინიშნა ძმს-ს დაქვეითება) (124,125).

არომატაზას ინჰიბიტორები: ორივე ტიპის სტეროიდული (ექსემასტინი) და არასტეროიდული (დეტროზოლი, ანასტროზოლი) არომატაზას ინჰიბიტორები ნეგატიურ გავლენას ახდენს ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე და ზრდიან მოტეხილობის რისკს (126,127).

1.9 სარძევე ჯირკვლის აგებულება და ფუნქციონირებისათვის აუცილებელი პორმონები

სარძევე ჯირკვლი წარმოადგენს წყვილ ორგანოს, რომელსაც მილაკოვან-ალვეოლური აგებულება აქვს. იგი შედგება ერთმანეთთან ფილოგენეტიკურად და ანატომო-ფიზიოლოგიურად მჭიდროდ დაკავშირებული ორი კომპონენტის – პარენქიმისა და სტრომისაგან. პარენქიმა წარმოადგენს ჯირკვლოვან ქსოვილს, რომელშიც განთავსებულია სხვადასხვა დიამეტრის სადინარები (სურ 2). სტრომა შემაერთებული ქსოვილია, რომელიც ჯირკვალს ყოფს წილებად და წილაკებად. სტრომა და პარენქიმა ცხიმოვანი ქსოვილით არის გარემოცული. სარძევე ჯირკვლის უკანა ზედაპირს ფარავს ფასციის ფირფიტა. ამ ფირფიტასა და მკერდის დიდ კუნთს შორის არსებული სივრცე ამოვსებულია ფაშარი უჯრედული მასით, რომელიც განაპირობებს სარძევე ჯირკვლის ძვრადობას (128).



სურ. 2. სარძევე ჯირკვლის აგებულება

ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის ჩანასახი ფორმირებას იწყებს ემბრიონალური განვითარების მე-10 კვირიდან. პოსტემბრიონული განვითარების პირველი 3-5 დღის განმავლობაში სარძევე ჯირკვალს უმნიშვნელოდ იზრდება დედისგან მიღებული პლაცენტარული ჰორმონების გავლენით. სქესობრივ მომწიფებამდე სარძევე ჯირკვალს იმყოფება ფუნქციურად მოსვენებულ მდგომარეობაში (129). სქესობრივი მომწიფების პერიოდში 12-16 წლის ასაკში იწყება სარძევე ჯირკვლის ინტენსიური განვითარება. ამ პერიოდში აღინიშნება თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქისა და სასქესო ჯირკვლების ფუნქციური აქტივობის ზრდაც. ჯირკვალში ადგილი აქვს ცხიმის ჩალაგებას, შეიმჩნევა სარძევე ჯირკვლის სადინარების დაგრძელება, მათ დაბოლოებებზე კი წარმოიქმნება აცინოზური გაფართოებები. ეს უკანასკნელი ჯირკვლის წილაკების ჩანასახს წარმოადგენენ (131-134).

ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის ზრდის და განვითარების პროცესში ადგილი აქვს 4 ტიპის წილაკის ჩამოყალიბებას :

- პირველი ტიპის წილაკები ხასიათდებიან ნაკლები დიფერენცირებით და წარმოადგენენ სარძევე ჯირკვალს მენარქემდე.
- მეორე ტიპის წილაკებში წარმოდგენილია უფრო კომპლექსური მორფოლოგიური სურათი, გაზრდილია სადინარების რიცხვი თითოეულ წილაკზე.
- მესამე ტიპის წილაკებში სადინარების რიცხვი კიდევ უფრო გაზრდილია. აღნიშნული წილაკები ჰორმონალურ სტიმულაციას ორსულობის პერიოდში განიცდიან.
- მეოთხე ტიპის წილაკების განვითარება უშუალოდ დაკავშირებულია ლაქტაციასთან.

ცნობილია, რომ ცალკეული წილაკი გარშემოტყმულია მკრივი შემაერთებელქსოვილოვანი ფენით, შიგნიდან კი ამოვსებულია ფაშარი შემაერთებელი ქსოვილით, რომელიც მდიდარია ლიმფოციტებით, პლაზმური უჯრედებით და ახალგაზრდა ფიბრობლასტებით.

პრე- და პოსტმენოპაუზურ პერიოდში აღგილი აქვს სარძევე ჯირკვლის რეგრესულ ცვლილებებს (წილაკების, ასევე წვრილი და საშუალო ზომის სადინარების ატროფია, გაქრობა და მათი ჩანაცვლება ფიბროზული და ცხიმოვანი ქსოვილით) .

ცნობილია, რომ რეპროდუქციულ პერიოდში სარძევე ჯირკვლის ზრდასთან და განვითარებასთან დაკავშირებული ყველა პროცესი ჰორმონალურ რეგულაციას ექვემდებარება (130). ქსოვილოვანი ჰომეოსტაზი კი განპირობებულია პროლიფერაციას, დიფერენცირებასა და აპოპტოზს შორის არსებული წონასწორობით .

სარძევე ჯირკვლის განვითარებაში ერთ-ერთ მთავარ როლს ასრულებენ უმთავრესად სასქესო გონადებში სინთეზირებული სტეროიდული ჰორმონები:

ესტროგენები – ესტრონი და ესტრადიოლი, ასევე პროგესტერონი. სარძევე ჯირკვლის განვითარებაზე პუბერტატული (სქესობრივი მომწიფების) პერიოდის პირველ ფაზაში (10-13წელი), მენარქემდე (მენსტრუაციული ციკლის დაწყებამდე) ძირითადად ესტროგენების ზეგავლენა აღინიშნება. მეორე ფაზაში (სქესობრივი მომწიფების პერიოდში, 13-15წ) ესტროგენები და პროგესტერონი კომპლექსურად მოქმედებენ.

ცნობილია, რომ ესტროგენები პასუხს აგებენ სარძევე ჯირკვლის სადინარებისა და შემაერთებელი ქსოვილის განვითარებაზე (ესტრადიოლი სტიმულაციას უწევს ჯირკვლის სადინარების ეპითელიუმის პროლიფერაციას, დიფერენცირებასა და განვითარებას, აძლიერებს ეპითელიუმის მიტოზურ აქტივობას, ინდუცირებს აცინუსის ფორმირებას, აგრეთვე ასტიმულირებს ვასკულარიზაციას და ზრდის შემაერთებელი ქსოვილის ჰიდრატაციას) ხოლო პროგესტერონი ჯირკვლოვანი ქსოვილის ზრდასა და განვითარებაზე. პროგესტერონი სადინარების ეპითელიუმში თრგუნავს პროლიფერაციას და იწვევს დიფერენცირებას წილაკებად და აღვეოლებად, აფერხებს სარძევე ჯირკვლის სადინარების ეპითელიუმის მიტოზურ აქტივობას, ხელს უშლის ესტროგენებით განპირობებულ კაპილარების განვლადობის ზრდას .

სარძევე ჯირკვლის განვითარება ასევე დამოკიდებულია მთელი რიგი ჰორმონების (გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი, მალუთეინიზირებელი ჰორმონი, ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი, პროლაქტინი, სომატოტროპინი, ინსულინი, ზრდის ფაქტორები, კორტიზოლი, ალდოსტერონი, თიროქსინი და ტრიოდთირონინი) კოორდინირებულ მოქმედებაზეც (135-137) .

აუცილებელია აღინიშნოს, რომ პუბერტატის დაწყება უშუალოდ დაკავშირებულია ჰიპოთალამუსთან. ჰიპოთალამუსში სინთეზირებული გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის იმპულსური გამოყოფა არეგულირებს ადენოჰიპოფიზის მიერ გონადოტროპინების (მალუთეინიზირებელი ჰორმონი და ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი) გამოყოფის პროცესს .

გონადოტროპინები უშუალოდ ზემოქმედებენ საკვერცხეების მიერ სტეროიდული ჰორმონების სინთეზის პროცესზე. საკუთრივ სტეროიდული ჰორმონების შემცველობა კი უკუკავშირის პრინციპით ახორციელებს ზემოქმედებას სისტემაზე ჰიპოთალამუსი-ჰიპოფიზი .

ცნობილია, რომ ადენოჰიპოფიზში ხორციელდება აგრეთვე სომატოტროპინისა და პროლაქტინის სინთეზიც. სომატოტროპინის ძირითად ფუნქციას ზრდის სტიმულაცია წარმოადგენს. აღნიშნულ სტიმულაციას სომატოტროპინი ახორციელებს ინსულინისმსგავს ფაქტორ I-თან (IGF-I) და II-თან (IGF-II) (სომატომედინები) კომბინაციაში. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ჰეპატოციტებში IGF-I და IGF-II-ის სეკრეციის სტიმულატორს საკუთრივ სომატოტროპინი წარმოადგენს.

აღნიშნული ჰორმონების მოქმედება მორფო-გენეტიკური და ანაბოლური პროცესების გაძლიერებაში მდგომარეობს და გამოიხატება ნუკლეინის მჟავების სინთეზში და უჯრედების დაყოფაში. ცნობილია, რომ სომატოტროპინი აგრეთვე განაპირობებს ადენოჰიპოფიზის კიდევ ერთი ჰორმონის – პროლაქტინის სინთეზის სტიმულაციას .

პროლაქტინის ძირითადი ფუნქცია ლაქტოციტებით რძის სეკრეციის სტიმულაციაა. პროლაქტინით წარმართება ესტროგენული რეცეპტორების რიცხვის მატებაც. ასევე ცნობილია, რომ პროგესტერონთან ერთად პროლაქტინი ააქტივებს ეპითელური

უჯრედების ზრდას . აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ თავის მხრივ ესტროგენებიც მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ პროლაქტინის სინთეზზე, როგორც ჰიპოთალამუსზე ზემოქმედებით, ასევე უშუალო გავლენითაც . ცნობილია ისიც, რომ ესტროგენები სარძევე ჯირკვლის ქსოვილზე ასევე ზრდის ფაქტორების საშუალებით მოქმედებენ (EGF, TGF, IGF-I, IGF-II) და იწვევენ უჯრედების ტრანსფორმაციას . როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ, სტეროიდული ჰორმონების ბიოსინთეზი ძირითადად სასქესო გონადებში მიმდინარეობს (ესტროგენები, ანდროგენები, პროგესტერონი) თუმცა მათი სინთეზი თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქშიც წარიმართება . სარძევე ჯირკვლის ქსოვილზე აღინიშნება ასევე თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში სინთეზირებული სხვა კორტიკოსტეროიდების (ალდოსტერონი და კორტიზოლი) ზემოქმედებაც, თუმცა მათი როლი შედარებით უმნიშვნელოა . ცნობილია, რომ კორტიზოლი გავლენას ახდენს სარძევე ჯირკვლის ქსოვილში პროლაქტინის რეცეპტორების განვითარებაზე და პროლაქტინთან ერთად ხელს უწყობს ეპითელური უჯრედების ზრდას .

ასევე ცნობილია, რომ ინსულინი კორტიკოსტეროიდებთან ერთად ხელს უწყობს ჯირკვლოვანი ქსოვილის ზრდას, მაშინ, როდესაც ინსულინი, თირეოიდული ჰორმონი, გლუკოკორტიკოიდები და მინერალოკორტიკოიდები ერთობლივად მოქმედებენ ჯირკვლოვანი უჯრედების მეტაბოლიზმზე და ნივთიერებათა ცვლის საერთო პროცესებზე .

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები (თიროქსინი და ტრიოდთირონინი) მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სარძევე ჯირკვლის ეპითელური უჯრედების მორფოგენეზში და ფუნქციურ დიფერენცირებაში. მათი ზემოქმედება სარძევე ჯირკვლის ქსოვილზე ხორციელდება როგორც უშუალოდ, ასევე მთელი რიგი შუალედური ჰორმონების მოქმედებით, მათ შორის პროლაქტინის (138-141) .

ამგვარად სარძევე ჯირკვლის სრულყოფილი დიფერენცირებისა და ფუნქციონირებისათვის სასქესო გონადებთან ერთად აუცილებელია ჰიპოთალამუსის, ადენოჰიპოფიზის, ფარისებრი ჯირკვლის, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის, კუჭქვეშა ჯირკვლისა და ღვიძლის ჰორმონების ერთობლივი მოქმედება.

როგორც ცნობილია სტეროიდული ჰორმონები ქოლესტეროლის წარმოებულებს წარმოადგენენ . სტეროიდული ჰორმონები, ისევე როგორც ქოლესტეროლი შეიცავენ ციკლოპენტანპერჰიდრო-ფენანტრენის ბირთვს განსხვავებული გვერდითი ჯაჭვებით და ჯგუფებით, რომლებიც ამ უკანასკნელებს სპეციფიურობას ანიჭებენ. ცნობილია ისიც, რომ ქოლესტეროლი ენდოკრინულ უჯრედებში სინთეზირდება აცეტატისაგან ან გადადის სისხლიდან, ლიპოპროტეინების შემადგენლობაში (უპირატესად) . ამგვარად, მოხვედრა რა/ან სინთეზირდება ქოლესტეროლი ენდოკრინულ უჯრედებში (საკვერცხეების ტეკა ქსოვილში) , პირველ ეტაპზევე ადგილი აქვს ქოლესტეროლისაგან პრეგნენოლონის წარმოქმნას, რომელიც შემდგომ გარდაიქმნება პროგესტერონად (პირობითად I გზა).

სინთეზირებული პროგესტერონი სრულყოფილ ჰორმონს წარმოადგენს, რომელსაც სარძევე ჯირკვალზე დამოუკიდებლად ზემოქმედების უნარი გააჩნია (142).

გარდა ამისა პროგესტერონისაგან მიიღება ანდროგენები – ანდროსტენდიონი, რომელიც შესაძლოა გარდაიქმნას ტესტოსტერონად. რაც შეეხება პირობითად II გზას, აღნიშნულ შემთხვევაში პრეგნენოლონიდან მიიღება დეჰიდროეპიანდროსტერონი, რომელიც შემდგომ გარდაიქმნება ტესტოსტერონად.

რაც შეეხება თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში გამომუშავებულ სტეროიდულ ჰორმონებს, აღნიშნულ ჯირკვალში ადგილი აქვს როგორც სასქესო სტეროიდული ჰორმონების (პროგესტერონი, ესტროგენები, ანდროგენები) სინთეზს, ასევე კორტიკოსტეროიდების წარმოქმნასაც (კორტიზოლი, ალდოსტერონი) . ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ანდროგენების ესტროგენებად გარდაქმნა ცხიმოვან ქსოვილშიც მიმდინარეობს. ეს უკანასკნელი კი თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქთან ერთად წარმოადგენს ქალებისთვის ესტროგენების ძირითად წყაროს პოსტმენოპაუზურ პერიოდში.

ამრიგად სარძევე ჯირკვლის სრულყოფილი დიფერენცირება და ფუნქციონირება ძირითადად ჰორმონალური ზემოქმედებითაა განპირობებული, ხოლო ჰორმონალური დისბალანსი შესაძლოა სარძევე ჯირკვლის პათოლოგიების განვითარების მიზეზი გახდეს.

1.10 სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების კლასიფიკაცია

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური ტრანსფორმაციები მოიცავს როგორც კეთილთვისებიან, ასევე ავთვისებიან სიმსივნეებს (143,144).

მასტოპათია წარმოადგენს პორმონალური დისბალანსით განპირობებულ კეთილთვისებიან ჰიპერპლაზიურ პროცესს სარძევე ჯირკვალში. მისთვის დამახასიათებელია ეპითელიური და შემაერთებელქსოვილოვანი კომპონენტების თანაფარდობის ცვლილება. ცნობილია კეთილთვისებიანი სიმსივნეების ანუ მასტოპათიების შემდეგი კლასიფიკაცია.

- ფიბროზო-კისტოზური მასტოპათიის დიფუზური ფორმა :
 - დიფუზური მასტოპათია კისტოზური კომპონენტების სიჭარბით, რომელიც ხასიათდება ელასტიური კონსისტენციის მრავალრიცხოვანი კისტოზური წარმონაქმნებით.
 - დიფუზური მასტოპათია ფიბროზული კომპონენტების სიჭარბით, რომელიც ხასიათდება წილაკთშორისი შემაერთებელი ქსოვილისა და სადინარებშიდა ქსოვილის პროლიფერაციის ზრდით, რაც ჯირკვლის სანათურის შევიწროებას და სრულ ობლიტერაციას იწვევს. აღნიშნული სახის მასტოპათია ხშირად ვითარდება ჰიპერანდროგენიის დროს.
 - დიფუზური მასტოპათია ჯირკვლოვანი კომპონენტების სიჭარბით, ანუ ადენოზი, რომელიც ხასიათდება ჯირკვლის წილაკების მაღალდიფერენცირებული ჰიპერპლაზიით. აღნიშნული სახის მასტოპათიებს იწვევს ანდროგენების მატებისა და საშვილოსნოს ტანის ჰიპერპლაზიების ერთობლივი თანაარსებობა.
 - დიფუზური მასტოპათიის შერეული ფორმა, ხასიათდება წილაკების ჰიპერპლაზიით, შიდაწილაკური და წილაკთშორისი შემაერთებელი ქსოვილის სკლეროზით, სადინარების გაფართოებითა და ალვეოლების კისტოზურ წარმონაქმნებში გარდაქმნით.

- ფიბროზო-კისტოზური მასტოპათიის კვანძოვანი ფორმა (ფიბროადენომა)

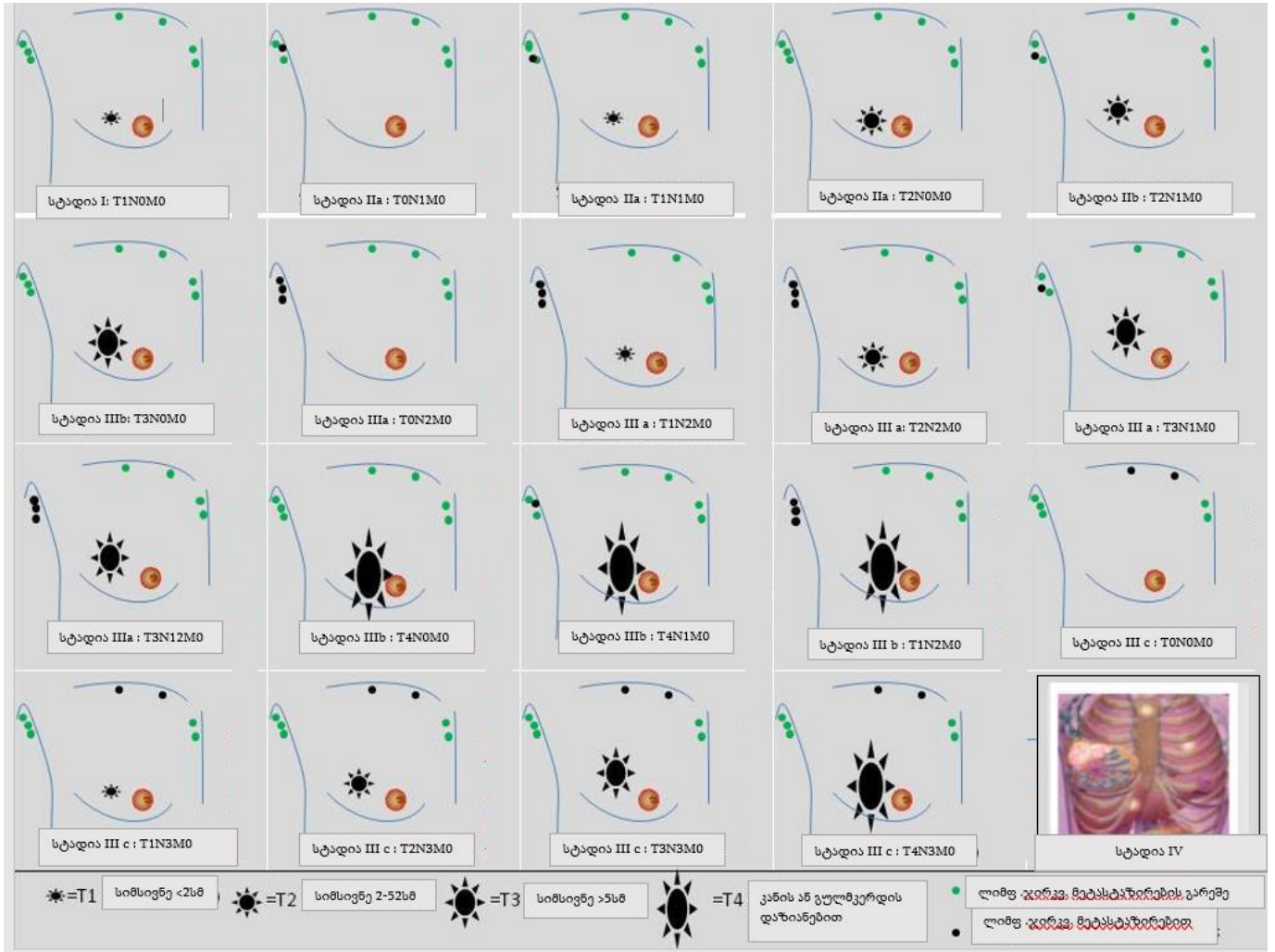
ხასიათდება სხვა მასტოპათიების შემთხვევებში აღწერილი ცვლილებებით. იმ განსხვავებით, რომ აღნიშნულ ცვლილებებს ლოკალური ხასიათი აქვთ. წარმოდგენილია ერთი ან რამდენიმე კვანძის სახით.

ცნობილია, რომ გლუკოკორტიკოიდების გაძლიერებული გამოყოფის ფონზე ადგილი აქვს მასტოპათიის თირკმელზედა ჯირკვლოვან ფორმას. აღნიშნული დაავადება ხასიათდება გლუკოკორტიკოიდების სიჭარბით, რაც იწვევს ჰიპერგლიკემიას, ჰიპერლიპიდემიასა და არტერიულ ჰიპერტენზიას, მასტოპათიის აღნიშნული ფორმისათვის დამახასიათებელია სიმსუქნე, დიაბეტი, ათეროსკლეროზი და ჰიპერტონული დაავადებები .

რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიან სიმსივნეს – კიბოს, კლინიკური მიმდინარეობის მიხედვით გამოყოფენ 4 სტადიას (სურ3) .

- პირველი სტადია – სარძევე ჯირკვალში ისინჯება 0.8-2 სმ დიამეტრის პატარა მკვრივი უმტკივნეულო კვანძი, მისი საზღვრები მკაფიოდ არ აღინიშნება, სიმსივნე ოდნავ ხორკლიანი და მოძრავია .
- მეორე სტადია – სიმსივნე შედარებით დიდი ზომისაა (2-5 სმ დიამეტრში). კანთან ან კანქვეშა ქსოვილთან შეზრდილია, თუმცა რეგიონალური მეტასტაზები არ ისინჯება; მეორე სტადიაზე დასაშვებია აგრეთვე მეტასტაზები რეგიონალურ ლიმფურ კვანძებში.
- მესამე სტადია – სიმსივნე 5 სმ-ზე მეტი ზომისაა, კანთან შეზრდილია, მფარავი კანი დაწყლულებულია, არ ისინჯება რეგიონალური მეტასტაზები. იგივე სტადიისათვის დამახასიათებელია აგრეთვე მეტასტაზები ილღის, ლავიწქვეშა და ლავიწზედა ლიმფურ კვანძებში (III ბ სტადია).
- მეოთხე სტადია – სიმსივნეს თითქმის მთელი სარძევე ჯირკვალი უკავია. სიმსივნის არეში აღინიშნება წყლული გამონადენით. გულმკერდის წინა ზედაპირზე მრავლობითი კანკვეშა კვანძებია განვითარებული. სიმსივნე

უმოძრაოდ არის ფიქსირებული გულმკერდზე. აღინიშნება გადიდებული, მკვრივი და უმოძრაო ლიმფური კვანძები.



სურ. 3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის სტადიები

ცნობილია სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის პრე- და პოსტმენოპაუზური ფორმები.

დაავადების პრემენოპაუზური (ოვარიული) და პოსტმენოპაუზური (თირკმელზედა ან ჰიპოთალამური) ვარიანტები გამოირჩევიან არა მხოლოდ მთელი რიგი კლინიკური მახვენებლებით, არამედ ჰორმონალურ-მეტაბოლური დარღვევების ფართო სპექტრით.

1.11 სარძევე ჯირკვლის კიბოს გავრცელება

სარძევე ჯირკვლის კიბო ყველაზე ხშირად საშუალო და ხანდაზმული ასაკი ქალებში არის გავრცელებული და სხვა სიმსივნეებთან შედარებით სარძევე ჯირკვლის კიბო საკმაოდ გავრცელებულ დაავადებად ითვლება (145,146).

2009-2013 წლების მონაცემებით მთელს მსოფლიოში:

- ქალებში ძუძუ კიბოს ახალი შემთხვევები 100.000 ქალიდან 125-ში დაფიქსირდა.
- სიკვდილიანობის მაჩვენებელი (რიცხვი) 100.000 ქალიდან 21.5-ში.

კიბოს განვითარების რისკი: 2010-2012 წლების მონაცემებით ქალების დაახლოებით 12.3 პროცენტში იყო დიაგნოსტირებული სარძევე ჯირკვლის კიბო მათი სიცოცხლის განმავლობაში (147,148).

მსოფლიოში:

- 2012 წელს სარძევე ჯირკვლის კიბოს დაახლოებით 1,7 მილიონი ახალი შემთხვევა დაფიქსირდა.
- 2012 წელს წარმოადგენდა ყველა სახის ახალი სიმსივნეების 12 %-ს და 25 %-ქალებში ყველა სახის სიმსივნეებში.
- 184 ქვეყნიდან 140 ქვეყანაში სარძევე ჯირკვლის კიბო ქალებში ყველაზე ხშირად დიაგნოსტირებულ კიბოს წარმოადგენს.

ავტორის სტილი დაცულია

- მთელს მსოფლიოში ყველა სახის სიმსივნეებში ქალებში 4 დან 1 არის სარძევე ჯირკვლის კიბო
- 2008 წლიდან სარძევე ჯირკვლის კიბოს სიხშირე გაიზარდა 20 პროცენტით, სიკვდილიანობა 14 %-ით

კიბოს მსოფლიო კვლევის საერთაშორისო ფონდის მონაცემებზე დაყრდნობით

მე-7 ცხრილში მოცემულია 20 ქვეყანა სადაც 20012 წელს დაფიქსირდა სარძევე ჯირკვლის კიბოს ყველაზე მაღალი სიხშირე

ცხრილი 7.

	ქვეყანა	ასაკით სტანდარტიზებული სიხშირე 100.00 მოსახლეზე (მსოფლიოში)
1	ბელგია	111.9
2	დანია	105
3	საფრანგეთი	104.5
4	ნიდერლანდები	99
5	ბაჰამა	98.9
6	ისლანდია	96.3
7	გაერთიანებული სამეფო	95
8	ბარბადოსი	94.7
9	ამერიკის შეერთებული შტატები	92.9
10	ირლანდია	92.3
11	საფრანგეთის პოლინეზია	92.2
12	გერმანია	91.6
13	იტალია	91.3
14	ფინეთი	89.4
15	ლუქსემბურგი	89.1
16	ახალი კალედონია	87.6
17	ავსტრალია	86
18	მალტა	85.9
19	ახალი ზელანდია	85
20	შვეიცარია	83.1

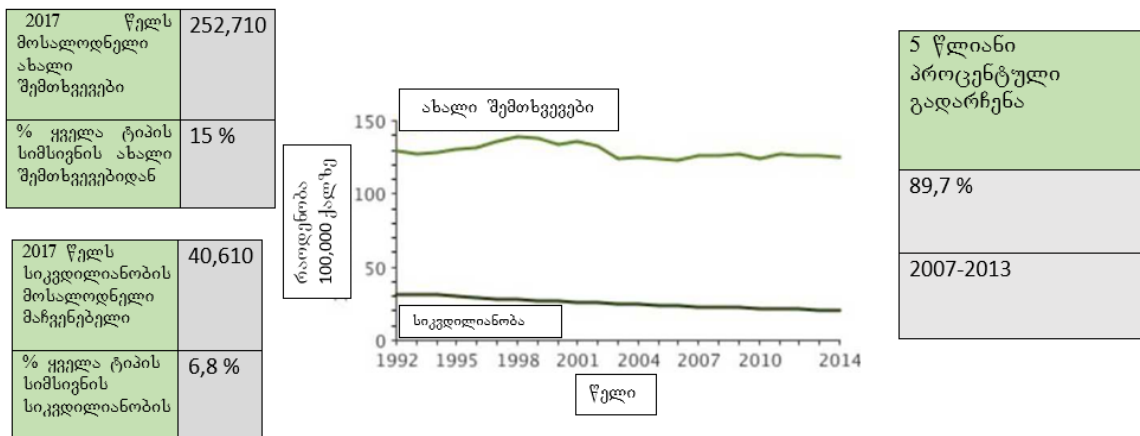
ავტორის სტილი დაცულია

სარძევე ჯირკვლის კიბოს პრევალენტობა აშშ-ში 2013 წელს დაახლოებით 3,053,450 -ს მიაღწია.

აშშ-ში კანის კიბოს შემდეგ სარძევე ჯირკვლის კიბო ყველაზე გავრცელებული ონკოლოგიური დაავადებაა. ხოლო ფილტვის კიბოს შემდგომ სარძევე ჯირკვლის სიკვდილიანობის მაჩვენებელი მეორე ადგილზეა (149-151).

დიაგრამა 1 - ზე მოცემულია 2017 წელს სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის მოსალოდნელი შედეგები, 1992-2014 წლებში ახალი შემთხვევების და სიკვდილიანობის გრაფიკი, აგრეთვე 2007-2013 წელს 5 წლიანი პროცენტული გადარჩენის მაჩვენებლები.

დიაგრამა. 1.



მოსალოდნელია რომ 2018 წელს მსოფლიოში დაფიქსირდება:

- 246,660 ინვაზიური სარძევე ჯირკვლის კიბოს ახალი შემთხვევა
- 61,000 არაინვაზიური კარცინომა ინ სიტუ
- სარძევე ჯირკვლის სიკვდილიანობა ქალებში შეადგენს 40,450

1.12 სარძევე ჯირკვლის კიბოს გამომწვევი რისკ-ფაქტორები

რისკ ფაქტორები შეიძლება დაიყოს ორ კატეგორიად:

1) მოდიფიცირებადი რისკ ფაქტორები

და

2) არამოდიფიცირებადი რისკ ფაქტორები

მდედრობითი სქესი: სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარებაში უდიდეს რისკ ფაქტორს წარმოადგენს მდედრობითი სქესი.

ასაკი: ასაკის მატებასთან ერთად იზრდება სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების რისკი. სარძევე ჯირკვლის ინვაზიური კიბოს 3 -დან 2 შემთხვევა აღმოჩენილია 55 წლის და მეტი ასაკის ქალებში (152,153).

ოჯახური ანამნეზი: დაავადების განვითარების მაღალი რისკი აქვთ ქალებს, რომელთა ახლო ნათესავებს დიაგნოსტირებული ჰქონდათ სარძევე ჯირკვლის კიბო. რისკი ორმაგდება თუ პირველი ხაზის ნათესავი (და, დედა, ქალიშვილი) დიაგნოსტირებული ზემოთაღნიშნული დაავადებით.

გენეტიკა (მემკვიდრეობა): სარძევე ჯირკვლის კიბოს შემთხვევების დაახლოებით 5 დან 10%-მდე ითვლება მემკვიდრეობითად, გამოწვეული ანომალური გენის გადაცემით მშობლიდან შვილზე (154).

სარძევე ჯირკვლის კიბოს პირადი ანამნეზი: წარსულში სარძევე ჯირკვლის კიბოს დიაგნოსტირების შემთხვევაში, ჯირკვლის სხვა ადგილას ან მეორე სარძევე ჯირკვალში კიბოს განვითარების რისკი იმატებს 3 - 4 -ჯერ.

გულმკერდის ან სახის რადიაცია 30 წლამდე: რადიაციული (სხივური) თერაპიის ჩატარების შემთხვევაში სხვა სიმსივნის გამო, როგორცაა ჰოჯკინის დაავადება, ან არა ჰოჯკინის ლიმფომა, სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების დიდი რისკი არსებობს. მოზარდობის პერიოდში აკნეს გამო რადიაციული მკურნალობის ჩატარების შემთხვევშიც მაღალია რისკი მოგვიანებით სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების.

დიაგნოსტირებული სარძევე ჯირკვლის გარკვეული კეთილთვისებიანი მდგომარეობებისას (სადინროვანი ჰიპეპლაზია-ატიპიის გარეშე; კომპლექსური ფიბროადენომა, პაპილომა ან პაპილომატოზი.), სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების რისკი აგრეთვე მაღალია.

რასა/ეთნიკურობა: ზოგადად თეთრკანიან ქალებში სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების შანსი უფრო მეტია ვიდრე აფრო-ამერიკელებში, ესპანელ და აზიელ ქალებში. თუმცა ახალგაზრდა ასაკში დიაგნოსტირებული სარძევე ჯირკვლის კიბო აფრო ამერიკელებში უფრო მეტად აგრესიულად მიმდინარეობას

ჭარბი წონა: ჭარბი წონა და სიმსუქნე წარმოადგენს მაღალ რისკ ფაქტორს სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების, ნორმალური წონის ქალებთან შედარებით, განსაკუთრებით მენოპაუზის შემდგომ. ჭარბი წონა შესაძლებელია გახდეს რეციდივის განვითარების მიზეზი ქალებში რომელთაც ანამნეზში ჰქონდათ ზემოთაღნიშნული დაავადება (155-158).

ორსულობა: კიბოს განვითარების რისკი იზრდება ქალებში, რომელთაც ჰქონდათ არასრული ორსულობა ან პირველი მშობიარობა 30 წლის შემდგომ, იმ ქალებთან შედარებით რომლებმაც იმშობიარეს 30 წლამდე.

ლაქტაცია: ძუძუთი კვება (ლაქტაცია) ამცირებს სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების რისკს, განსაკუთრებით თუ ლაქტაცია 1 წელზე მეტი მიმდინარეობს.

მენსტრუალური ციკლი: ქალები, რომელთაც მენარხე ჰქონდათ 12 წელზე ადრეულ ასაკში და მენოპაუზა 55 წლის ასაკის ზევით იმყოფებიან სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების რისკის ქვეშ.

ჩანაცვლებითი ჰორმონალური თერაპიის (ჩჰთ) გამოყენება: წარსულში ან მიმდინარე ჩანაცვლებითი ჰორმონალური თერაპიის გამოყენება ზრდის სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების რისკს. 2002 წლიდან, როდესაც გამოკვლევებით დადასტურდა ჩჰთ-ის კავშირი ს/ჯ-ის კიბოს განვითარებასთან, მკვეთრად შემცირდა ჩანაცვლებითი ჰორმონალური თერაპიის გამოყენება ქალებში (159-162).

ალკოჰოლის მოხმარება: გამოკვლევები ცხადყოფს, რომ ალკოჰოლური სასმელები-ლუდი, ღვინო და სპირტიანი სასმელები იწვევს ესტროგენ რეცეპტორ პოზიტიური სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების რისკის მატებას (163).

მკვრივი მკერდი: მკვრივი მკერდის არსებობა 6-ჯერ უფრო მეტად ზრდის ს/ჯ-ის კიბოს განვითარებას და მამოლოგებისთვის ართულებს კიბოს დიაგნოსტიკას.

მოწვევა: ახალგაზრდა და პრემენოპაუზალურ ასაკში მოწვევა ზრდის ს/ჯ-ის კიბოს განვითარების რისკს. გამოკვლევებმა აგრეთვე უჩვენა რომ პასიურ მწვევლებში ს/ჯ-ის კიბოს განვითარების რისკი იზრდება პოსტმენოპაუზალურ ასაკში.

სიმსივნური დაავადებების 10% განვითარებულია მემკვიდრული წინასწარგანწყობით, ანუ მუტაციით გენებში, რომლებიც არიან პასუხისმგებელი უჯრედული ციკლის სწორ მიმდინარეობაზე (მაგ. მუტაცია BRCA1/2). გენეტიკური ანალიზი მუტაციაზე რეკომენდებულია თუკი პაციენტს აქვს პირადი ან ოჯახური ანამნეზი, რომელიც მეტყველებს სიმსივნური დაავადების შესაძლო მემკვიდრულ განწყობაზე. მაგალითისთვის, BRCA1 და BRCA2 ის გენეტიკური ანალიზი ტარდება იმ შემთხვევაში თუკი პაციენტს აქვს საკვერცხის და/ან სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის ოჯახური ანამნეზი (პირველი და მეორე რიგის ნათესავი), თუკი ოჯახის წევრები არიან BRCA1 და BRCA2 მუტაციის მტარებლები, სიმსივნის დიაგნოსტიკის ახალგაზრდა ასაკი.

რისკ -ფაქტორების გათვალისწინებით შესაძლებელია ადამიანთა მიკუთვნება მაღალი, საშუალო და დაბალი რისკ ჯგუფებისათვის. მათი დაყოფის არსი, ზოგიერთ შემთხვევაში, სკრინინგის სხვადასხვა მეთოდის დამატებით გამოყენებასა და ინტენსივობის ცვლილებას განაპირობებს. მაგალითისთვის, თუ ქალბატონი BRCA1 და BRCA2 გენის მუტაციის მტარებელია, მაშინ სარძევე ჯირკვლის სკრინინგ მეთოდს, სარძევე ჯირკვლის მაგნიტო-რეზონანსული (MRI) გამოკვლევაც ემატება.

ძუძუს კიბოს სკრინინგ მეთოდებს მიეკუთვნება:

- თვითგასინჯვა

- კლინიკური გასინჯვა
- მამოგრაფია
- სარძევე ჯირკვლის ულტრასონოგრაფია
- სარძევე ჯირკვლის მაგნიტურ-რეზონანსული გამოკვლევა.

სარძევე ჯირკვლის სკრინინგი 40 წლის ასაკიდან იწყება, მაგრამ თუ ქალბატონს აქვს სარძევე ჯირკვლის და /ან საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნის ოჯახური ანამნეზი ასეთ შემთხვევაში სკრინინგი იწყება 10 წლით ადრე, ვიდრე ოჯახის წევრის დიაგნოსტიკის ასაკია. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის სკრინინგი გულისხმობს ყოველწლიურად გამოკვლევების ჩატარებას და მიღებული შედეგებით ონკოლოგის კონსულტაციას.

სარძევე ჯირკვლის MRI არ წარმოადგენს სკრინინგის რუტინულ ტესტს. ამ გამოკვლევის ჩატარების ჩვენებაა: ქალბატონი, რომელსაც აქვს BRCA1 და BRCA2 მუტაცია; რომელთა ოჯახის წევრი არის ამავე მუტაციის მტარებელი, მაგრამ თვითონ ჯერ არ აქვს ჩატარებული ტესტი მუტაციაზე; ქალბატონები, რომლებსაც 10-30 წლის ასაკში ჩატარებული აქვთ სხივური თერაპია სარძევე ჯირკვლის არეში;

1.13 სარძევე ჯირკვლის კიბოს მკურნალობის მეთოდები (და მათი ძირითადი გართულებები)

სარძევე ჯირკვლის კიბოს მკურნალობის მრავალი მეთოდი არსებობს, რომელიც დამოკიდებულია დაავადების ტიპსა და სტადიაზე.

ლოკალური (ადგილობრივი) მკურნალობა: არის მკურნალობის მეთოდი, რომელიც მხოლოდ სიმსინეზე მოქმედებს და სხეულის სხვა ნაწილებზე არ ახდენს გავლენას (164-167).

ლოკალური მკურნალობის ტიპებია:

- ქირურგია
- რადიაციული (სხივური) თერაპია

ასეთი ტიპის მკურნალობის მეთოდები უპირატესად გამოიყენება კიბოს ადრეულ სტადიაზე (ნაკლებ განვითარებული), თუმცა მათი გამოყენება შესაძლებელია სხვა შემთხვევებშიც.

სისტემური მკურნალობა: სარძევე ჯირკვლის კიბოს სამკურნალო პრეპარატები შესაძლებელია პაციენტს მიეცეს პერორალურად, კანქვეშ ან ინტრავენურად. სისტემური ტიპის მკურნალობის დროს მედიკამენტი სხეულის ნებისმიერ ნაწილში არსებულ კიბოს უჯრედებზე მოქმედებს.

იმის მიხედვით თუ რა ტიპისაა კიბოს უჯრედები, შესაძლებელია ჩატარდეს:

- ქიმიოთერაპია
- ჰორმონალური (ენდოკრინული) თერაპია
- მიზნობრივი თერაპია

მრავალი პაციენტს შესაძლებელია მკურნალობის ერთზე მეტი მეთოდი ჩაუტარდეს.

ს/ჯ-ის ადრეული კიბოს ქირურგიული მკურნალობის შემდგომი საფეხურს წარმოადგენს მისი მართვა: რეციდივის რისკის შემცირება და დარჩენილი კიბოს

უჯრედების მოცილება. ეს უჯრედები უხილავია, თუმცა დადგენილია რომ მათ აქვთ კიბოს განვითარების ადგილობრივი და შორეული რეციდივის განვითარების უნარი.

ქირურგიული მკურნალობის შემდგომ თერაპიას ადიუვანტური თერაპია ეწოდება. ადიუვანტური თერაპია მოიცავს: რადიაციულ (სხივურ) თერაპიას, ქიმიოთერაპიას, მიზნობრივ და/ან ჰორმონალური თერაპიას. თუ რომელი ტიპის ადიუვანტური თერაპიის ჩატარებაა აუცილებელი, დამოკიდებულია კიბოს უჯრედების ტიპზე. მიუხედავად იმისა რომ ადიუვანტური თერაპია ამცირებს რეციდივის განვითარების რისკს, ის სრულად არ აღმოფხვრის მის რისკს.

ჰორმონალური თერაპია

ჰორმონალური (ანუ ენდოკრინული) თერაპია ეფექტურია ადრეული სტადიის და მეტასტაზირებული სარძევე ჯირკვლის კიბოს- ესტროგენ და პროგესტერონ რეცეპტორ პოზიტიურ უჯრედებზე. ჰორმონების ბლოკირებით ხდება რეციდივის პრევენცია (168-169).

ტამოქსიფენი:

ტამოქსიფენს (სელექტიური ესტროგენ რეცეპტორის მოდულატორი SERM) გააჩნია სხვადასხვა ქსოვილებში ესტროგენის ანტაგონისტის და აგონისტის კომპლექსური ფარმაკოლოგიური ეფექტი. სიმსივნურ ქსოვილში სარძევე ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტებზე ტამოქსიფენი ძირითადად ანტიესტროგენულ ეფექტს ახდებს, ხელს უშლის ესტროგენის ესტროგენის რეცეპტორებთან დაკავშირებას, აქედან გამომდინარე ადგილი აქვს ესტროგენდამოკიდებულ ქსოვილებში უჯრედული პროლიფერაციის შემცირებას (170-172).

ტამოქსიფენი პერორალურად მისაღები მედიკამენტია.

ზოგადი გვერდითი რეაქციებიდან აღსანიშნავია: ალბი, ვაგინალური სიმშრალე, საშვილოსნოდან გამონადენი ან სისხლდენა, იშვიათად კატარაქტა, ჰიპერკოაგულაცია. ტამოქსიფენმა შესაძლებელია დადებითად იმოქმედოს ძვალზე

და ქოლესტერინის დონეზე. მედიკამენტი ეფექტურად გამოიყენება ორივე: პრე და პოსტმენოპაუზაში.

არომატაზას ინჰიბიტორები:

პოსტმენოპაუზის პერიოდში, როდესაც საკვერცხეების მიერ ესტროგენების სეკრეცია შეწყვეტილია, ფერმენტ არომატაზას მიერ ესტროგენების წარმოქმნა ხდება ანდროგენებიდან. არომატაზას ინჰიბიტორი არის მედიკამენტი რომელიც ბლოკავს ფერმენტ არომატაზას (173). ეს მედიკამენტებია: ანასტროზოლი (არიმიდექსი), ლეტროზოლი (ფემარა) და ექსემესტანი (არომაზინი) (174-179). ყველა ტიპის არომატაზას ინჰიბიტორები პერორალურად მისაღები მედიკამენტია. რეციდივის რისკის განვითარების მხრივ პოსტმენოპაუზაში ზემოთაღნიშნული ჯგუფის პრეპარატით ცალკე ან ტამოქსიფენთან კომბინაციაში მკურნალობა ბევრად ეფექტურია ვიდრე მხოლოდ ტამოქსიფენით მკურნალობა. არომატაზას ინჰიბიტორები ეფექტურია აგრეთვე ესტროგენ პოზიტიტიური მეტასტაზირებული ს.ჯ-ის კიბოს დროს (180-186).

გვერდითი ეფექტებიდან აღსანიშნავია: კუნთოვანი და სახსროვანი ტკივილი, ალბი, ვაგინალური სიმშრალე, ოსტეოპოროზის განვითარების რისკი, მოტეხილობა, ქოლესტერინის მატება სისხლში. ქალები რომლებიც არ იმყოფებიან მენოპაუზაში არომატაზას ინჰიბიტორის მიღება დაუშვებელია, რადგან პრეპარატი ვერ ბლოკავს (თრგუნავს) საკვერცხეების მიერ გამოშვებულ ესტროგენებს. არომატაზას ინჰიბიტორის დანიშნამდე რეკომენდებულია სისხლში ესტროგენების დონის შემოწმება, რათა დადასტურდეს საკვერცხეების მიერ ესტროგენების პროდუქციის არსებობა (187-188).

არსებობს მკურნალობის რამდენიმე ვარიანტი ქალებისთვის, რომლებიც მენოპაუზაში იმყოფებიან:

- მკურნალობის დაწყება არომატაზას ინჰიბიტორებით რომელიც 5 წლამდე გრძელდება

- მკურნალობის დაწყება ტამოქსიფენით 2-3 წლის განმავლობაში და შემდგომ არომატაზას ინჰიბიტორებზე გადასვლა რომელიც ასევე 2-3 წლამდე გაგრძელდება.
- ან ტამოქსიფენი 5 წლის განმ-ში და შემდგომ 5 წელი არომატაზას ინჰიბიტორები.

მიმდინარე კვლევებმა აჩვენა, რომ ადრეული სტადიის ს/ჯ-ის კიბოს დროს 10 წლიანი ტამოქსიფენით მკურნალობამ შესაძლებელია მკვეთრად შეამციროს რეციდივის რისკი, თუმცა მედიკამენტით გამოწვეული გვერდითი ეფექტების გამოვლენის შანსებიც იზრდება.

ჰორმონალური თერაპია პრემენოპაუზაში მყოფ ქალებში

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, პრემენოპაუზაში მყოფი ქალებისთვის არომატაზას ინჰიბიტორების დანიშვნა უეფექტოა.

ადიუვანტური ჰორმონალური თერაპიის ვარიანტები რომლებიც გამოყენებულ შეიძლება იქნას პრემენოპაუზაში:

- 5 ან 5-ზე მეტი წლის განმ-ში ტამოქსიფენი, მენოპაუზის დადგომის შემდგომ არომატაზას ინჰიბიტორების (აი) ჩართვა მკურნალობის სქემაში.
- საკვერცხეების ფუნქციის სუპრესიის შემდგომ ტამოქსიფენი ან /და ტამოქსიფენი აი -ებთან კომბინაციაში.

ყველაზე ძველი ჰორმონალური თერაპიის მეთოდი ჰორმონ რეცეპტორ პოზიტიური ს/ჯ-ის კიბოს დროს არის საკვერცხეების სუპრესია, რათა დაითრგუნოს საკვერცხეების მიერ ესტროგენების სეკრეცია (189).

საკვერცხეების სუპრესიისთვის გამოიყენება გონადოტროპინ რილიზინგ ან მალუთენინიზირებელი ჰორმონის ანალოგები (იწვევენ დროებით მენოპაუზას).

გოზერელინი (ზოლადექსი) და ლეუპროლიდი (ლეუპრონი) -მედიკამენტები რომლებიც თვეში ერთხელ ან 3 თვეში ერთხელ კანქვეშა ინექციის გზით გამოიყენება, ქალებში ბლოკავენ საკვერცხეების მიერ ესტროგენების სეკრეციას 1 ან 3 თვის განმ-ში (190). ამ ჯგუფის მედიკამენტები უფრო ხშირად მიეცემა ტამოქსიფენტთან და აი-ებთან ერთად, იშვიათად მონოთერაპიის სახით.

საკვერცხეების მთლიანად გათიშვის მიზნით გარკვეულ შემთხვევებში მიმართავენ ოვარიექტომიას. საკვერცხეების სუპრესია ან აბლაცია (ტამოქსიფენტთან კომბინაციაში) გამოიყენება პრემენოპაუზაში მყოფ ქალებში.

ჰორმონალური თერაპია მეტასტაზური სარძევე ჯირკვლის კიბოს დროს

ჰორმონალური თერაპია აგრეთვე საკმად ეფექტურია მეტასტაზირებული ს/ჯ-ის კიბოს დროს:

- ტამოქსიფენი
- საკვერცხის სუპრესია
- არომატაზას ინჰიბიტორები
- ფულვესტანტი (ფასლოდექსი) არის სელექტიური ესტროგენ რეცეპტორის ღონის დაწვევის რეგულატორი (SERD). სხვა ჰორმონალური თერაპიისგან განსხვავებით ფულვესტრანტი კეთდება ინტრამუსკულარულად თვეში ერთხელ. ხშირად მიეცემა შემდეგი სქემით: 2 კვირაში ერთხელ - 2 ინექცია (განმეორდეს 3 - ჯერ), შემდეგ გრძელდება თვეში ერთჯერადი ინექციით. რეკომენდებულია ფულვესტრანტის კომბინაცია პალბოციკლიბ-თან (იბრანსი) ან აი-ებთან.

სარძევე ჯირკვლის მკურნალობის შემდგომი გართულებები

სარძევე ჯირკვლის მკურნალობამ შესაძლებელია გამოიწვიოს გართულებები და გვერდითი ეფექტები, რომელიც დამოკიდებულია მკურნალობის ტიპსა და მედიკამენტზე (191-209).

ქიმიოთერაპიის ყველაზე ხშირ გართულებებია: საერთო სისუსტე, გულისრევა, ღებინება, თავბრუსხვევა, თმის ცვენა, სისხლის და ლიმფური სისტემის მხრივ: ანემია, ლეიკოპენია, თრომბოციტოპენია. ადგილობრივი სისხლჩაქცევები (სილურჯე), ინფექციებისადმი მიდრეკილება, ხასიათის ცვლილებები: დეპრესია, შიშები, უხასიათობა(210-212).

მენოპაუზაში მყოფ ქალებში ქიმიოთერაპია იწვევს საკვერცხეების ფუნქციის გათიშვას და ესტროგენების სეკრეციის დათრგუნვას, რაც ოსტეოპოროზის განვითარების ერთ-ერთ რისკ ფაქტორს წარმოადგენს. მენოპაუზისთვის დამახასიათებელ ვაგინალურ სიმშრალეს და ალებს .

რადიაციული (სხივური) თერაპიის გართულებებია: შეშუპება და სიმძიმის შემძრება სარძევე ჯირკვლის არეში, კანის ცვლილებები დამიზნებულ არეში, ადვილად დაღლა

ზოგჯერ შესაძლებელია გამოიწვიოს: ბრაქიალური პლექსოპათია, ტკივილი და სისუსტე ზემო კიდურის არეში.

- სხივური თერაპიის შემდგომ ხშირია ლაქტაციის პრობლემები.
- იდლიის არეში დასხივებამ აგრეთვე შესაძლოა გამოიწვიოს ლიმფედემა, ტკივილი და შეშუპება ხელსა და გულმკერდის არეში; ნეკნების სიმყიფე და მოტეხილობა, წარსულში ხშირად ზიანდებოდა ფილტვის და გულის ნაწილი გულმკერდის არეში სხივური თერაპიის გამო, თუმცა უკანასკნელი თანამედროვე აღჭურვილობის მეშვეობით მსგავსი პრობლემები აღარ გვხვდება.
- სხივური თერაპიის უიშვიათეს გართულებას წარმოადგენს სხვა ტიპის კიბოს-ანგიოსარკომის წარმოქმნა, რომელიც სწრაფად მზარდი და გავრცელებადი დაავადებაა.

ქირურგიული მკურნალობის მასტექტომიის შემდგომი გართულებებია:

- ს/ჯ-ის არეში შეშუპება, ტკივილი, სიმძიმის შეგრძნება ნაწიბურის არეში
- ინფექცია ან სისხლდენა
- ლიმფედება (ლიმფური კვანძების ამოკვეთის გამო)

ჰორმონალური თერაპიის გართულებები

ტამოქსიფენის გვერდით ეფექტებს მიეკუთვნება: ალუბი; ვაგინალური გამონადენი, მენტრუალური ციკლის დარღვევა, თმის ცვენა, კანის ცვლილება, ფერტილობის დარღვევა, მუხსიერების დარღვევა, ადვილად დაღლა, სახსროვანი ტკივილი, თავის ტკივილი, ძილის დარღვევები, ჭარბოფლიანობა, გულისრევა, წონის ცვლილება, ხასიათის ცვლილება (213).

არომატაზას ინჰიბიტორების გვერდითი ეფექტები- ყველაზე ხშირ გვერდით ეფექტს წარმოადგენს მენოპაუზის სიმპტომები, როგორცაა ალუბი, ოფლიანობის მატება და ვაგინალური სიმშრალე. ამ ჯგუფის პრეპარატებისთვის დამახასიათებელია კუნთოვანი და სახსროვანი ტკივილები. ტამოქსიფენის და რალოქსიფენისგან განსხვავებით იწვევენ ძვლის გამოფიტვას, რაც შემდგომში იწვევს ოსტეოპოროზი განვითარებას და ძვლების მოტეხილობას (214-218).

საკვერცხეების სუპრესიის გვერდითი ეფექტები: მენოპაუზის სიმპტომები, ალუბი, წონაში მატება და ძვლების ტკივილი.

თავი 2 კვლევა

2.1 კვლევის მასალა და მეთოდები

ჩვენს მიერ ჩატარებულ კვლევაში გამოკვლეულ იქნა 156 პოსტმენოპაუზაში მყოფი ქალი, რომელიც დავყავით 3 ძირითად ჯგუფად.

I საკვლევ ჯგუფში გაერთიანდა 60 პაციენტი ჰორმონ პოზიტიური სარძევე ჯირკვლის კიბოს დიაგნოზით, რომლებიც იღებდნენ არომატაზას ინჰიბიტორს – ანასტროზოლს ან ლეტროზოლს (ამ მკურნალობამდე პაციენტებს სხვა დეპრივაციული ან ქიმიოთერაპიული აგენტი არ მიეცემოდათ).

II საკვლევ ჯგუფში მყოფი 58 პაციენტი ჰორმონ პოზიტიური სარძევე ჯირკვლის კიბოს დიაგნოზით იღებდა სელექტიურ ესტროგენ რეცეპტორის მოდულატორს-ტამოქსიფენს (ამ მკურნალობამდე პაციენტებს სხვა დეპრივაციული ან ქიმიოთერაპიული აგენტი არ მიეცემოდათ).

I და II ჯგუფის პაციენტებს ჰორმონალური აღიუვანტური თერაპიის დაწყებამდე ჩატარებული ჰქონდათ მასტექტომია.

III საკონტროლო ჯგუფი წარმოდგენილი იყო 38 პაციენტით. სარძევე ჯირკვლის კიბოს დიაგნოზის მქონე პაციენტები, რომელთაც მასტექტომიის შემდგომ არ უტარებოდათ აღიუვანტური თერაპია, რადგან სიმსივნური ქსოვილის იმუნოჰისტოქიმიურმა კვლევამ არ დაადასტურა სიმსივნის ჰორმონდამოკიდებულება.

გამორიცხვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა მკურნალობის დაწყებამდე ოსტეოპოროზის არსებობა ($T\text{-score} < -2.5$).

თითოეული ჯგუფი თავის მხრივ დაიყო ორ ქვე-ჯგუფად:

- პაციენტები, რომელთაც ბოლო მენსტრუალური პერიოდი აღენიშნებოდათ 3 წელზე მეტი ხანგრძლივობით
და
- პაციენტები, რომელთაც ბოლო მენსტრუალური პერიოდი აღენიშნებოდათ 3 წელზე ნაკლები ხანგრძლივობით

აღსანიშნავია ისიც რომ, კვლევაში ჩართული არცერთი პაციენტი არ იღებდა ანტირეზორბციულ მკურნალობას. ზოგიერთ მათგანს მიეცემოდათ კალციუმის კარბონატი არათანაბარი კომპლავენტობით, რაც გულისხმობდა იმას, რომ კვებითი დანამატის სახით საშუალოდ იღებდნენ ელემენტური კალციუმის 400-500 მგ-ს.

ყველა ჯგუფში წელის მალეების და ბარძაყის ყელის ძვლის მინერალური სიმკვრივე შეფასდა ჰორმონალური მკურნალობის დაწყებამდე, მკურნალობიდან 1; 2 და 5 წელში ორმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრიის საშუალებით.

2.2 კვლევის ეთიკური ასპექტები

კვლევის ჩატარებაზე თანხმობა მოგვცა “ენდოკრინოლოგიის ეროვნულ ინსტიტუტ“-თან არსებულმა ეთიკურმა კომისიამ, გაითვალისწინა რა კვლევის დიზაინის შესაბამისობა მედიცინაში კლინიკური კვლევების ეთიკური სტანდარტების შესახებ ჰელსინკის დეკლარაციასთან (1977) მიმართებაში.

2.3 მიღებული შედეგები

პაციენტების საშუალო ასაკი იყო 56 წელი.

მკურნალობამდე I საკვლევი ჯგუფის (არომატაზას ინჰიბიტორზე მყოფი პაციენტები) პაციენტების 58% -ს და II საკვლევი ჯგუფის (ტამოქსიფენზე მყოფი პაციენტები) 22%-ს აღენიშნა ოსტეოპენია წელის მალეებში ($P < 0.0001$) ძმს-ს დაქვეითება ოსტეოპენიის ტიპით ასევე დაფიქსირდა ბარძაყის ყელში - I საკვლევი ჯგუფში 28% და II საკვლევი ჯგუფში 10% ($P < 0.0001$).

III საკონტროლო (მედიკამენტის გარეშე მყოფი პაციენტები) ჯგუფის პაციენტებში მკურნალობამდე არ აღენიშნათ დაქვეითებული ძმს-ს მაჩვენებლები ($P < 0.0001$).

2.3.1 ძმს-ის ცვლილება საკვლევი ჯგუფების მიხედვით ჰორმონალური (ადიუვანტური) მკურნალობის დაწყებამდე, მკურნალობიდან 1; 2 და 5 წელში

I საკვლევი ჯგუფში ჩაერთო 49 წლიდან 74 წლამდე ასაკის პოსტმენოპაუზაში მყოფი 60 ქალი (საშუალო ასაკი 61 წელი).

ყველა პაციენტი ქირურგიული მკურნალობის შემდგომ იღებდა არომატაზას ინჰიბიტორს (ანასტროზოლს ან ლეტროზოლს) 5 წლის განმავლობაში.

I საკვლევი ჯგუფი თავის მხრივ დაყო 2 ქვეჯგუფად:

1. პაციენტები, 3 წელზე მეტი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდით, რომელთა რაოდენობამაც შეადგინა საკვლევი ჯგუფის 77% (46 პაციენტი)
2. პაციენტები, 3 წელზე ნაკლები ბოლო მენსტრუაციის პერიოდით, რომელთა რაოდენობამაც შეადგინა საკვლევი ჯგუფის 23% (14 პაციენტი)

I საკვლევი ჯგუფი მენოპაუზის ხანგრძლივობის მიხედვით	რაოდენობა	პროცენტი
3 წელზე მეტი	46	77%
3 წელზე ნაკლები	14	23%
ჯამი	60	100%

DXA ჩატარდა ჰორმონალური (ადიუვანტური) მკურნალობის დაწყებამდე, 1 ; 2 და 5 წლის შემდეგ.

მიღებული შედეგები:

L1-L4 მალეებში ძმს-ს ცვლილება :

- მკურნალობის დაწყებამდე 60 პაციენტიდან 25 პაციენტს (41,7 %) აღენიშნა ნორმალური ძმს და 35 პაციენტს (58,3 %) ძმს-ს დაქვეითება ოსტეოპენიის ტიპით წელის მალეებში (L1-L4).

ავტორის სტილი დაცულია

- მკურნალობის დაწყებიდან 1 წელში ნორმალური ძმს-ს მაჩვენებელი კვლავ დაფიქსირდა 25 პაციენტში, ხოლო 35 ოსტეოპენიის მქონე პაციენტიდან 1 პაციენტს აღენიშნა ძმს-ს დაქვეითება ოსტეოპოროზის ტიპით
- მკურნალობის დაწყებიდან 2 წელში შედეგები კვლავ იგივე დარჩა როგორც 1 წელში დაფიქსირდა.
- ხოლო მკურნალობის დაწყებიდან მე-5 წელს 35 ოსტეოპენიის მქონე 2 პაციენტს დაუფიქსირდა ჯამში ოსტეოპოროზის დიაგნოზი. ნორმალური ძმს-ს მაჩვენებელი კვლავ 25 პაციენტში შენარჩუნდა (ცხრილი 8)

ცხრილი 8

L1-L4	მკურნალობის პერიოდი							
	მკურნალობამდე		მკურნალობის დაწყებიდან 1 წელში		მკურნალობის დაწყებიდან 2 წელში		მკურნალობის დაწყებიდან 5 წელში	
ძმს-ს მაჩვენებელი	პაციენტების რაოდენობა	პროცენტი	პაციენტების რაოდენობა	პროცენტი	პაციენტების რაოდენობა	პროცენტი	პაციენტების რაოდენობა	პროცენტი
Tscore - 1 მდე	25	41.7	25	41.7	25	41.7	25	41.7
Tscore -1 დან -2.5	35	58.3	34	56.7	34	56.7	33	55.0
Tscore < -2.5	0	0	1	1.7	1	1.7	2	3.3
ჯამი	60	100	60	100	60	100	60	100

ძმს-ს ცვლილება ბარძაყის ყელში:

- მკურნალობის დაწყებამდე 60 პაციენტიდან 43 პაციენტს (71,7 %) აღენიშნა ნორმალური ძმს და 17 პაციენტს (28.3 %) ძმს-ს დაქვეითება ოსტეოპენიის ტიპით ბარძაყის ყელში.
- მკურნალობის დაწყებიდან 1; 2 და 5 წელში ნორმალური ძმს-ს მაჩვენებელი კვლავ დაფიქსირდა 43 პაციენტში, ხოლო 17 პაციენტს აღენიშნა ძმს-ს დაქვეითება კვლავ ოსტეოპენიის ტიპით (ცხრილი 9).

Total Hip	მკურნალობის პერიოდი							
	მკურნალობამდე		მკურნალობის დაწყებიდან 1 წელში		მკურნალობის დაწყებიდან 2 წელში		მკურნალობის დაწყებიდან 5 წელში	
მმს-ს მაჩვენებელი	პაციენტების რაოდენობა	პროცენტი	პაციენტების რაოდენობა	პროცენტი	პაციენტების რაოდენობა	პროცენტი	პაციენტების რაოდენობა	პროცენტი
Tscore - 1 მდე	43	71.7	43	71.7	43	71.7	43	71.7
Tscore -1 დან -2.5	17	28.3	17	28.3	17	28.3	17	28.3
Tscore < -2.5	0	0	0	0	0	0	0	0
ჯამი	60	100	60	100	60	100	60	100

II საკვლევი ჯგუფში ჩაერთო 46 წლიდან 60 წლამდე ასაკის პოსტმენოპაუზაში მყოფი 58 ქალი (საშუალო ასაკი 53).

ყველა პაციენტი ქირურგიული მკურნალობის შემდგომ იღებდა სელექტიური ესტოგენის რეცეპტორის მოდულატორს -ტამოქსიფენს

II საკვლევი ჯგუფი თავის მხრივ დაყო 2 ქვეჯგუფად:

1. პაციენტები, 3 წელზე მეტი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდით, რომელთა რაოდენობამაც შეადგინა საკვლევი ჯგუფის 27.6 % (16 პაციენტი)
2. პაციენტები, 3 წელზე ნაკლები ბოლო მენსტრუაციის პერიოდით, რომელთა რაოდენობამაც შეადგინა საკვლევი ჯგუფის 72.4 % (42 პაციენტი)

II საკვლევი ჯგუფი მანოპაუზის ხანგრძლივობის მიხედვით	რაოდენობა	პროცენტი
3 წელზე მეტი	16	27.6
3 წელზე ნაკლები	42	72.4
ჯამი	58	100

L1-L4 მალეში ძმს-ს ცვლილება :

- მკურნალობის დაწყებამდე 58 პაციენტიდან 45 პაციენტს (77,6 %) აღენიშნა ნორმალური ძმს და 13 პაციენტს (22.4 %) ძმს-ს დაქვეითება ოსტეოპენიის ტიპით წელის მალეში (L1-L4)
- მკურნალობის დაწყებიდან 1 ; 2 და 5 წლებში ნორმალური ძმს-ს მაჩვენებელი კვლავ დაფიქსირდა იმავე რაოდენობის პაციენტში (45) და ოსტეოპენიის ტიპით ძმს-ს დაქვეითება იგივე რაოდენობის ანუ 13 პაციენტში (ცხრილი 10).

ცხრილი 10

L1-L4	მკურნალობის პერიოდი							
	მკურნალობამდე		მკურნალობის დაწყებიდან 1 წელში		მკურნალობის დაწყებიდან 2 წელში		მკურნალობის დაწყებიდან 5 წელში	
ძმს-ს მაჩვენებელი	პაციენტების რაოდენობა	პროცენტი	პაციენტების რაოდენობა	პროცენტი	პაციენტების რაოდენობა	პროცენტი	პაციენტების რაოდენობა	პროცენტი
Tscore - 1 მდე	45	77.6	45	77.6	45	77.6	45	77.6
Tscore -1 დან -2.5	13	22.4	13	22.4	13	22.4	13	22.4
Tscore < -2.5	0	0	0	0	0	0	0	0
ჯამი	58	100	58	100	58	100	58	100

ბარძაყის ყელში ძმს-ს ცვლილება:

- მკურნალობის დაწყებამდე 58 პაციენტიდან 52 პაციენტს (89.7 %) აღენიშნა ნორმალური ძმს და 6 პაციენტს (10.3 %) ძმს-ს დაქვეითება ოსტეოპენიის ტიპით ბარძაყის ყელის დონეზე
- მკურნალობის დაწყებიდან 1 ; 2 და 5 წლებში ნორმალური ძმს-ს მაჩვენებელი კვლავ დაფიქსირდა იმავე რაოდენობის პაციენტში (52), და ოსტეოპენიის ტიპით ძმს-ს დაქვეითება იგივე რაოდენობის ანუ 6 პაციენტში (ცხრილი 11).

Total Hip	მკურნალობის პერიოდი							
	მკურნალობამდე		მკურნალობის დაწყებიდან 1 წელში		მკურნალობის დაწყებიდან 2 წელში		მკურნალობის დაწყებიდან 5 წელში	
ძმს-ს მაჩვენებელი	პაციენტების რაოდენობა	პროცენტი	პაციენტების რაოდენობა	პროცენტი	პაციენტების რაოდენობა	პროცენტი	პაციენტების რაოდენობა	პროცენტი
Tscore - 1 მდე	52	89.7	52	89.7	52	89.7	52	89.7
Tscore -1 დან -2.5	6	10.3	6	10.3	6	10.3	6	10.3
Tscore < -2.5	0	0	0	0	0	0	0	0
ჯამი	58	100	58	100	58	100	58	100

III საკონტროლო ჯგუფში ჩაერთო 49 წლიდან 62 წლამდე ასაკის პოსტმენოპაუზაში მყოფი 38 ქალი (საშუალო ასაკი 54). (რომელთაც სარძევე ჯირკვლის ჰორმონპოზიტიური კიბოს დიაგნოზი არ დაუდასტურდათ).

პაციენტების ეს ჯგუფი ქირურგიული მკურნალობის შემდგომ არ იღებდა მედიკამენტოზურ მკურნალობას და იმყოფებოდნენ პერიოდული მეთვალყურეობის ქვეშ (მამოგრაფია, ექოსკოპია, ონკო მარკერების და ონკოლოგის კონსულტაცია)

საკონტროლო ჯგუფი თავის მხრივ დაიყო 2 ქვეჯგუფად:

1. პაციენტები, 3 წელზე მეტი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდით, რომელთა რაოდენობაა შეადგინა საკვლევი ჯგუფის 27.6 % (16 პაციენტი)
2. პაციენტები, 3 წელზე ნაკლები ბოლო მენსტრუაციის პერიოდით, რომელთა რაოდენობაა შეადგინა საკვლევი ჯგუფის 72.4 % (42 პაციენტი)

III საკონტროლო ჯგუფი მანოპაუზის ხანგრძლივობის მიხედვით	რაოდენობა	პროცენტი
3 წელზე მეტი	16	42.1
3 წელზე ნაკლები	22	57.9
ჯამი	38	100.0

DXA გამოკვლევით საკონტროლო ჯგუფში მყოფ ყველა პაციენტს ქირურგიული მკურნალობის შემდგომ აღენიშნებოდათ ნორმალური ძმს-ის მაჩვენებელი წელის მალეხსა და ბარძაყის ყელში.

ძმს-ის ნორმალური მაჩვენებელი შენარჩუნდა აგრეთვე დაკვირვების პერიოდის 1; 2 და 5 წელზეც.

ძმს-ს პროცენტული ცვლილება საკვლევი ჯგუფების მიხედვით მკურნალობამდე, 1 ; 2 და 5 წელში მენოპაუზის ხანგრძლივობის მიხედვით

I საკვლევი ჯგუფში (არომატაზას ინჰიბიტორის - ანასტროზოლის ან ლეტროზოლის ჯგუფი) მკურნალობის დაწყებიდან 5 წლის შემდეგ აღინიშნა ძმს-ს დაქვეითება წელის ძალებში (3 წელზე მეტი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდის მქონე პაციენტებში – 5.22%-ით ($P = 0.01$) და 3 წელზე ნაკლები ბოლო მენსტრუაციის პერიოდის მქონე პაციენტებში – 10.08%-ით- ($P = 0.01$) და ბარძაყის ყელში (3 წელზე მეტი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდის მქონე პაციენტებში – 6.52 %-ით ($P = 0.03$) და 3 წელზე ნაკლები ბოლო მენსტრუაციის პერიოდის მქონე პაციენტებში – 6.10 %-ით ($P = 0.05$) ტამოქსიფენის ჯგუფთან შედარებით.

მეორე საკვლევი ჯგუფში (ტამოქსიფენის ჯგუფი) მკურნალობის დაწყებიდან 5 წლის შემდეგ აღინიშნა ძმს-ს მატება წელის ძალებში (3 წელზე მეტი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდის მქონე პაციენტებში +2.62%-ით ($P = 0.03$) და 3 წელზე ნაკლები ბოლო მენსტრუაციის პერიოდის მქონე პაციენტებში +3.54%-ით ($P = 0.01$) და ბარძაყის ყელში (3 წელზე მეტი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდის მქონე პაციენტებში +0.03%-ით ($P = 0.05$) და 3 წელზე ნაკლები ბოლო მენსტრუაციის პერიოდის მქონე პაციენტებში +2.03%-ით ($P = 0.01$).

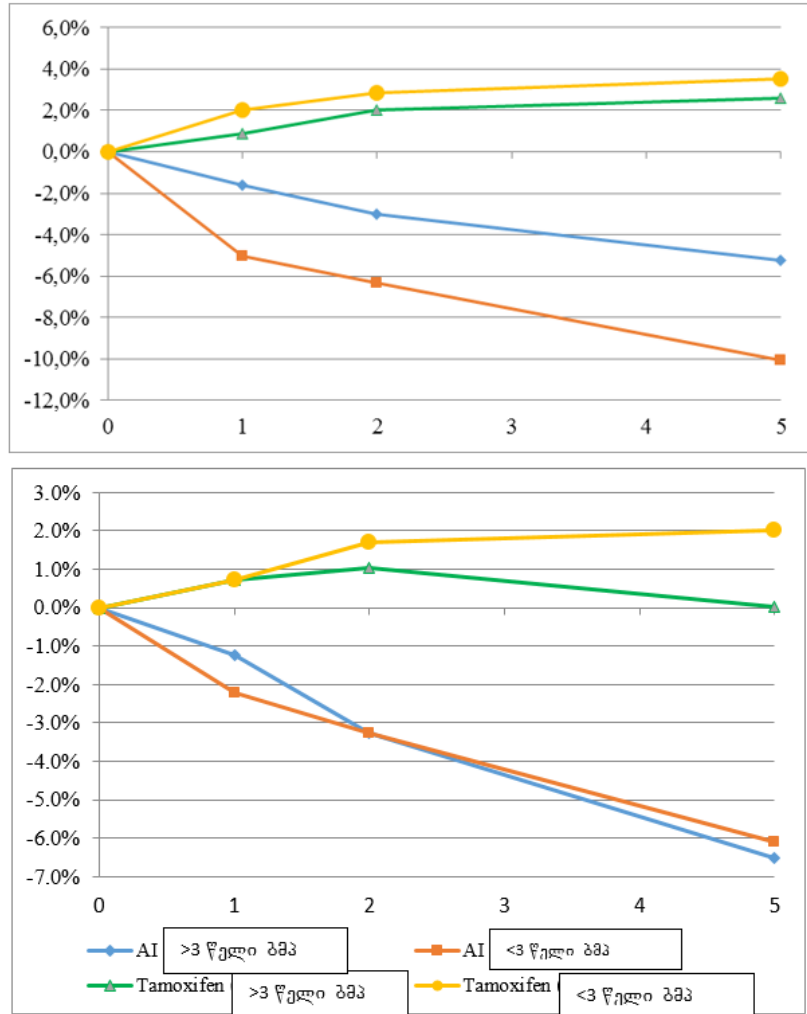
მესამე (ანუ საკონტროლო) ჯგუფში მკურნალობის დაწყებიდან 5 წლის შემდეგ აღინიშნა ძმს-ს მატება წელის ძალებში (3 წელზე მეტი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდის მქონე პაციენტებში +1.29%-ით ($P = 0.05$) და 3 წელზე ნაკლები ბოლო მენსტრუაციის პერიოდის მქონე პაციენტებში +1.14%-ით) ($P = 0.05$) და ბარძაყის ყელში (3 წელზე მეტი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდის მქონე პაციენტებში +2.31%-ით ($P = 0.05$) და 3 წელზე ნაკლები ბოლო მენსტრუაციის პერიოდის მქონე პაციენტებში +0.90%-ით ($P = 0.05$) . (ცხრილი 12; დიაგრამა 2)

არცერთ პაციენტს, რომელსაც მკურნალობამდე აღენიშნათ ძვლის მინერალური სიმკვრივის ნორმალური მაჩვენებელი, 5 წლიანი პორმონალური თერაპიის ფონზე არ დაუფიქსირდათ ოსტეოპოროზი.

ცხრილი 12

წელის მალეხსა და ბარძაყის ყელში პროცენტული ცვლილება ბოლო მენსტრუაციის პერიოდის ხანგრძლივობის მიხედვით					
	საკვლევი ჯგუფი	პაციენტების რაოდენობა	% ცვლილება მკურნალობის დაწყებიდან		
			1 წელი	2 წელი	5 წელი
წელის მალეხი	არომატაზას ინჰიბიტორის ჯგუფი (>3 წელი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდიდან)	46	-1,61%	-3,02%	-5,22%
	არომატაზას ინჰიბიტორის ჯგუფი (<3 წელი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდიდან)	14	-5,01%	-6,32%	-10,08%
	ტამოქსიფენის ჯგუფი (>3 წელი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდიდან)	16	+0,87%	+2,03%	+2,62%
	ტამოქსიფენის ჯგუფი (< 3 წელი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდიდან)	42	+2,01%	+2,87%	+3,54%
	საკონტროლო ჯგუფი (>3 წელი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდიდან)	16	-0,88%	+0,09%	+1,29%
	საკონტროლო ჯგუფი (<3 წელი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდიდან)	22	-0,96%	+0,04%	+1,14%
ბარძაყის ყელი	არომატაზას ინჰიბიტორის ჯგუფი (>3 წელი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდიდან)	46	-1,25%	-3,27%	-6,52%
	არომატაზას ინჰიბიტორის ჯგუფი (<3 წელი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდიდან)	14	-2,20%	-3,27%	-6,10%
	ტამოქსიფენის ჯგუფი (>3 წელი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდიდან)	16	+0,71%	+1,03%	+0,03%
	ტამოქსიფენის ჯგუფი (< 3 წელი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდიდან)	42	+0,72%	+1,69%	+2,03%
	საკონტროლო ჯგუფი (>3 წელი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდიდან)	16	+0,27%	+0,68%	+2,31%
	საკონტროლო ჯგუფი (<3 წელი ბოლო მენსტრუაციის პერიოდიდან)	22	+0,14%	+0,02%	+0,90%

*საკონტროლო ჯგუფში მყოფი პაციენტები ქირურგიული მკურნალობის შემდგომ მედიკამენტოზურ მკურნალობას არ იღებდნენ



დიაგრამა 2

ძვლის მინერალური სიმკვრივის პროცენტული ცვლილება 1, 2 და 5 წელში

A. წელის მალეში ცვლილება წლების მიხედვით

B. ბარძაყის ყელში ცვლილება წლების მიხედვით

თავი 3. მიღებული შედეგების განხილვა

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის დასრულებისას დაფიქსირდა ძმს-ს მნიშვნელოვანი დაქვეითება არომატაზას ინჰიბიტორით მკურნალობის მქონე პაციენტებში, სელექტიური ესტროგენის რეცეპტორის მოდულატორით ნამკურნალებ პაციენტებთან შედარებით. ძმს-ს მკვეთრი დაქვეითება აღინიშნა წელის მალეებში ჰორმონალური მკურნალობის დაწყებიდან 2 წელში, ვიდრე 2 დან 5 წლამდე (უპირატესად ტრაბეკულურ ძვალში ვიდრე კორტიკალურში).

ცნობილია რომ ძვლის დანაკარგი მკვეთრადაა გამოხატული გვიანი პერიმენოპაუზის და პოსტმენოპაუზის პირველ წლებში.

ჩატარებული კვლევის შედეგად აღმოვაჩინეთ რომ, ძმს -ს დაქვეითება უფრო მკაფიო იყო არომატაზას ინჰიბიტორის ჯგუფში 1, 2 და 5 წელზე წელის მალეებში იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ 3 წელზე ნაკლები ბოლო მენსტრუალური პერიოდიდან (ვიდრე პაციენტებში 3 წელზე მეტი ბოლო მენსტრუალური პერიოდით).

სარძევე ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტები, რომელთაც უტარდებოდათ ჰორმონალური მკურნალობა ტამოქსიფენით დაუფიქსირდათ ძმს-ს ე.წ. “დამცველობითი ეფექტი”, როგორც მოხსენიებულია ლიტერატურაში.

ამ ჯგუფის პაციენტებში ძმს-ს მატება უფრო მეტად გამოხატული იყო <3 წელი ბმპ-ის ქალებში. საკონტროლო ჯგუფში მყოფ პაციენტებში აღინიშნა ძმს-ს უმნიშვნელო ცვლილება წელის მალეებსა და ბარძაყის ყელში.

კვლევის მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა რომ, სამივე ჯგუფის პაციენტები რომელთაც მკურნალობის დაწყებამდე ჰქონდათ ნორმალური ძმს არ აღენიშნათ ძმს-ს დაქვეითება ოსტეოპოროზის ტიპით მკურნალობის მე-5 წელზე. შედეგების მიხედვით შეგვიძლია გავაკეთოთ დასკვნა, რომ ოსტეოპოროზის განვითარების რისკი 5 წლიანი ჰორმონალური თერაპიის დროს გამოვლინდება იმ პაციენტებში რომელთაც Tscore მკურნალობამდე ჰქონდათ -1,5 და ნაკლები.

აქედან გამომდინარე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ჰორმონალური მკურნალობის დაწყებამდე ოსტეოპენიის არ არსებობის შემთხვევაში არ არის აუცილებელი ანტიოსტეოპოროზული მკურნალობის დაწყება ადიუვანტური მკურნალობის

დაწყებისთანავე, ხოლო ოსტეოპენიის მქონე პაციენტებს (რისკ-ფაქტორების: ასაკის, ოჯახური ანამნეზის, თამბაქოს მოხმარების და თანმხლები მედიკამენტების, მაგ: კორტიკოსტეროიდების არსებობის შემთხვევაში), რომელთაც დაენიშნებათ არომატაზას ინჰიბიტორის მედიკამენტი, საჭიროებენ ძმს-ს რეგულარულ მონიტორინგს და ძვლის დამცველობითი სტრატეგიის შერჩევას.

მრავალი კლინიკური კვლევის შედეგებით დადასტურდა, რომ ინტრავენური და პერორალური ბისფოსფონატების დანიშვნა ეფექტურია იმ პაციენტებში რომელთაც უტარდებათ აღიუვანტური (ჰორმონალური) თერაპია, რათა შენარჩუნდეს ძვლის მინერალური სიმკვრივის ნორმალური მაჩვენებლები.

გასათვალისწინებელია ის ფაქტიც რომ, არომატაზას ინჰიბიტორები ამცირებენ ესტროგენების დონეს 90%-ით, რაც თავის მხრივ იწვევს ძვლოვან დანაკარგს და მოტეხილობების რისკის მაღალ მაჩვენებელს.

საერთო ჯამში, კვლევის შედეგებიდან ირკვევა რომ სარძევე ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტები, რომლებიც იმყოფებიან აღიუვანტურ (ჰორმონალურ) თერაპიაზე და იღებენ ანასტროლოზოლს ან ლეტროზოლს, იმყოფებიან ძმს-ს დაქვეითების განვითარების რისკ ჯგუფში.

ბევრი კვლევა ადასტურებს, რომ ანტირეზორბციული მკურნალობა ნაჩვენებია მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომელთაც ჰორმონალურ თერაპიის დანიშვნამდე აღენიშნათ ძმს-ს დაქვეითება ოსტეოპოროზის ტიპით. თუმცა სხვა კვლევების რეკომენდაციით ძვლოვანი დანაკარგის კონტროლი ხორციელდება DXA კვლევით და ბისფოსფონატების დანიშვნით საჭიროების შემთხვევაში.

მე-13 ცხრილში მოცემულია U.S. Food and Drug Administration (FDA) -ის მიერ დამტკიცებული მედიკამენტების სია, რომლებიც გამოიყენება პოსტმენოპაუზალურ ასაკში ოსტეოპოროზის პრევენციისა და/ან მკურნალობისთვის.

ოთხ აგენტს (ალენდრონატი, რიზედრონატი, ზოლენდრონისმჟავა და დენოსუმაბი) გააჩნია დამტკიცებული “ფართო სპექტრის” ეფექტურობა და უნდა ჩაითვალოს ოსტეოპოროზის მკურნალობის დაწყების თავდაპირველ ვარიანტებად.

დაბალი და საშუალო მოტეხილობის რისკის მქონე პაციენტებისთვის (მაგ: ნაადრევი პოსტმენოპაუზალურ ქალებში ანამნეზში მოტეხილობის გარეშე და საშუალოდ დაბალი Tscore-ით) რეკომენდებულია პერორალური აგენტები. საინექციო აგენტები, როგორცაა ტერიპარატიდი, დენოსუმაბი ან ზოლენდრონის მუავა მიზანშეწონილია მოტეხილობის მაღალი რისკის მქონე პაციენტებისთვის (მაგ: ქალებს, რომელთაც ანამნეზში აღენიშნათ მრავლობითი ვერტებრული მოტეხილობები ან ბარძაყის ყელის მოტეხილობა, ან ძალიან დაბალი T-score), ასევე პაციენტებისთვის რომელთაც აღენიშნებათ გასტრო-ინტესტინალური პრობლემები და ორალური აგენტის ინტოლერაბელობა. წელის მალეების მოტეხილობის მაღალი რისკის მქონე პაციენტებისთვის (რომელთაც არ აქვთ არავერტებრული და ბარძაყის ყელის მომტეხილობის რისკი) მეტად რეკომენდებულია იბანდრონატი და რალოქსიფენი, და ასევე აღსანიშნავია რომ რალოქსიფენს აქვს “გვერდითი ბენეფიტი” რაც გამოვლინდება სარძევე ჯირკვლის კიბოს რისკის შემცირებაში.

თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებისთვის დენოსუმაბი არჩევის პრეპარატს წარმოადგენს, თუმცა დიალიზზე მყოფ პაციენტებში თირკმლის უკმარისობის მე-5 სტადიის დროს ჰიპოკალცემიის განვითარების მაღალი რისკის გამო ამ აგენტის დანიშვნა რეკომენდებული არ არის.

U.S. Food and Drug Administration (FDA) -ის მიერ დამტკიცებული მედიკამენტების სია, რომლებიც გამოიყენება პოსტმენოპაუზურ ასაკში ოსტეოპოროზის პრევენციისა და/ან მკურნალობისთვის		
პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზი		
მედიკამენტი	პრევენცია	მკურნალობა
ალენდრონის მჟავა (ფოზამაქსი)	5 მგ პერორალურად დღეში ერთხელ 35 მგ პერორალურად კვირაში ერთხელ	10 მგ პერორალურად დღეში ერთხელ 70 მგ პერორალურად კვირაში ერთხელ 70 მგ + D3 ვიტამინი
კალციტონინი (მიაკალციკი)	—	200 IU ინტრანაზალურად დღეში ერთხელ, ან 100 IU კანქვეშ ყოველ მეორე დღეს
დენოსუმაბი (პროლია)	—	60 მგ კანქვეშ 6 თვეში ერთხელ
ესტროგენი	სხვადასხვა რეჟიმით	—
იბანდრონის მჟავა (ბონევივა, გენერიკული ფორმები)	2.5 მგ პერორალურად დღეში ერთხელ 150 მგ პერორალურად თვეში ერთხელ	2.5 მგ პერორალურად დღეში ერთხელ 150 მგ პერორალურად თვეში ერთხელ 3 მგ ინტრავენურად 3 თვეში ერთხელ
რალოქსიფენი (ევისტა)	60 მგ პერორალურად დღეში ერთხელ	60 მგ პერორალურად დღეში ერთხელ
რიზედრონის მჟავა (აკტონელი, ატელევია, გენერიკული ფორმები)	5 მგ პერორალურად დღეში ერთხელ 35 მგ პერორალურად კვირაში ერთხელ 150 მგ პერორალურად თვეში ერთხელ	5 პერორალურად დღეში ერთხელ 35 მგ პერორალურად კვირაში ერთხელ 150 მგ პერორალურად თვეში ერთხელ
ტერიპარატიდი (ფორტეო)	—	20 µg კანქვეშ დღეში ერთხელ
ზოლენდრონის მჟავა (აკლასტა, გენერიკული ფორმები)	5 მგ ინტრავენურად ყოველ მეორე წელს	5 მგ ინტრავენურად წელიწადში ერთხელ

დასკვნა

- 1) ადიუვანტური ჰორმონალური თერაპიის ერთ-ერთი ჯგუფი – არომატაზას ინჰიბიტორი წარმოადგენს ძვლის მინერალური სიმკვრივის დაქვეითებისა და დანაკარგის პროგრესირების რისკ ფაქტორს პოსტმენოპაუზაში მყოფ ქალებში
- 2) ძვლის მინერალური სიმკვრივე უფრო მკვეთრად ქვეითდება პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ 3 წელზე ნაკლები ბოლო მენსტრუალური პერიოდი და იღებენ არომატაზას ინჰიბიტორებს 5 წლის განმავლობაში.
- 3) ძმს-ს დაქვეითება არომატაზას ჯგუფის მიღებისას უფრო მკვეთრად გამოხატულია წელის მალეებში (ანუ ტრაბეკულურ ძვალში) ვიდრე ბარძაყის ყელში (ანუ კორტიკალურ ძვალში).
- 4) არომატაზას ინჰიბიტორების ჯგუფისგან განსხვავებით ჰორმონალური თერაპიის ერთ-ერთი ჯგუფის – სელექტიური ესტროგენ რეცეპტორის მოდულატორის (ტამოქსიფენის) ეფექტი ძმს-ზე პოსტმენოპაუზაში მყოფ ქალებში მიუხედავად მენოპაუზის ხანგრძლივობისა არის დადებითი.
- 5) 5 წლიანი ტამოქსიფენით მკურნალობის დროს ძმს წელის მალეებში იმატებს + 3.54%-ით (პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნათ 3 წელზე ნაკლები ბოლო მენსტრუაციის პერიოდიდან).
- 6) 5 წლიანი არომატაზას ინჰიბიტორის მკურნალობის დროს ძმს წელის მალეებში იკლებს - 10,08 %-ით (პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნათ 3 წელზე ნაკლები ბოლო მენსტრუაციის პერიოდიდან).
- 7) გამოვლენილ იქნა სარწმუნო კორელაციური ურთიერთკავშირი ჰორმონალურ თერაპიასა და ბოლო მენსტრუალური პერიოდის ხანგრძლივობას შორის.

English summary

Estrogens play an important role in female bone homeostasis; in the estrogen deficient state, bone resorption is increased. As a result of these predictable postmenopausal findings, estrogens have been extensively used as the main therapy to prevent bone loss in postmenopausal women. Estrogens reduce bone turnover rate and, as an antiresorptive, clearly improve bone density.

In the 10 years following the menopause, there is a reduction in BMD averaging 2% per annum, and osteoporosis is a major cause of morbidity in postmenopausal women.

Tamoxifen is a synthetic antiestrogen that, since its introduction for the treatment of patients with breast cancer in the early 1970s, has come to have a major role in the management of all stages of the disease. More recently, tamoxifen has been proved to have a favorable effect on disease-free and overall survival when given as adjuvant therapy after primary treatment for invasive breast cancer.

Aromatase inhibitors (AIs): Anastrozole and Letrozole -nonsteroidal aromatase inhibitors are hormone therapy drugs that can slow or stop the growth of hormone receptor-positive tumors. They lower estrogen levels in the body by blocking aromatase, an enzyme that converts other hormones into estrogen. This prevents the cancer cells from getting the hormones they need to grow.

Aromatase inhibitors cause a loss of bone density, which leads to higher rates of osteoporosis and bone fractures compared to tamoxifen.

Tamoxifen is not a pure antiestrogen; it has some estrogen-agonist properties, such as the ability to decrease the serum concentrations of cholesterol and increase those of sex-hormone-binding globulin.

The beneficial effects of tamoxifen on BMD are most apparent at sites of trabecular bone, such as the lumbar spine; such protective effects are associated with decreased bone resorption and formation.

In our study, we report the 5-years results of adjuvant (hormonal) therapy on bone mineral density in Caucasia women with breast cancer.

156 Caucasian postmenopausal women (between 46-74 years) were enrolled in this study at the National Institute of Endocrinology, Metabolic Disorders in Georgia. The study was approved by the ethical committee of the National Institute of Endocrinology according to the declaration of Helsinki.

60 patients were receiving Aromatase inhibitors (AIs) - Anastrozole or Letrozole, 58 patients - selective estrogen receptor modulators (SERMs) Tamoxifen. We have measured Lumbar Spine (LS) and Total Hip (TH) BMDs, values were obtained using Dual Energy X-ray absorptiometry.

38 postmenopausal women with invasive breast cancer were also enrolled in the study as control group. These patients were not receiving any treatment after primary surgery.

T-score > -2.5 was exclusion criteria, so patients with osteoporosis were not enrolled in our study.

Lumbar spine and Total hip BMD assessments were done at baseline, after 1, 2, and 5 years of therapy by dual energy x-ray absorptiometry (DXA).

For the lumbar spine, DXA measurement was derived by taking an average of the L1, L2, L3, and L4 values. Total hip BMD was calculated from the ratio of the total bone mineral content and bone area from the trochanteric, intertrochanteric, and femoral neck regions of the hip.

60 postmenopausal Caucasian women received AI and 58 Tamoxifen. 38 postmenopausal women (as control group) with invasive breast cancer not receiving any treatment after primary surgery. They all had a baseline DXA.

The mean age at entry was 56 years. At baseline, approximately 58% patients from anastrozole or letrozole group, 22% patients from tamoxifen group and 29 % of the control group had osteopenia of the lumbar spine. Both treatment groups had osteopenia also in total hip (28% in AI group; 10 % in Tamoxifen group).

Most of the patients in the tamoxifen and the control group were within 3 years of menopause compared with the anastrozole and letrozole group.

Among Aromatase inhibitors treated patients, there was a decrease in median BMD from baseline to 5 years in lumbar spine (patients with > 3 years of LMP $-5,22\%$ and patients with < 3 years of LMP $- 10,08\%$) and total hip (patients with > 3 years of LMP $-6,52\%$ and patients with < 3 years of LMP $- 6,10 \%$ compared with the Tamoxifen group (lumbar spine : patients with > 3 years of LMP $+2,62 \%$ and patients with < 3 years of LMP $+3,54 \%$; total hip: patients with > 3 years of LMP $+0,03 \%$ and patients with < 3 years of LMP $+2,03 \%$). No patients with normal BMD at baseline became osteoporotic at 5 years.

The control group showed changes in median BMD over the 5-year period (lumbar spine +1,29%; total hip +2,31%).

Patients with normal BMD at baseline, who received treatment (anastrozole or letrozole - n 60; or tamoxifen- n 58), none had become osteoporotic (T-score <-2.5) at 5 years. Only 2 women with osteopenia at baseline developed osteoporosis on AI treatment.

At the end of our study all BMD data showed significant bone loss in aromatase inhibitors treated patients relative to SERMs treated postmenopausal women. The rapid bone loss occurred in lumbar spine from baseline to 2 years compared with 2 to 5 years.

It is known that bone loss accelerates substantially in the late perimenopause and continues at a similar pace in the first postmenopausal years.

We also found out that the rate of BMD loss at 1, 2, and 5 years at the lumbar spine for AI group was greater for women in the immediate postmenopausal period (within 3 years of their last menstrual period) than for patients more than 3 years since their menopause.

Breast cancer patients treated with tamoxifen showed protection against postmenopausal bone loss.

We noticed that at 1, 2, and 5 years BMD increase was greater in Tamoxifen group patients within 3 years of their last menstrual period. Patients in the control group experienced little change in lumbar spine and total hip BMD.

The current analysis shows that no woman with a normal BMD at baseline had become osteoporotic at 5 years and the data suggest that only those women with a T-score of less than - 1.5 are at risk of developing osteoporosis during the treatment period.

Based on this, we can say that if pre-existing osteopenia is excluded no further preventive actions are required for all postmenopausal women.

For patients with pre-existing osteopenia (and risk factors including age, family history, smoking, and concomitant use of drugs such as corticosteroids), who are on AI treatment regular monitoring of BMD and bone-protection strategies are necessary.

Clinical trial evidence indicates that intravenous and oral bisphosphonates are effective in maintaining BMD in breast cancer patients receiving hormonal (endocrine) therapy.

Given that AIs reduce estrogen levels by approximately 90%, it might be expected that bone loss would be accelerated. However, it is critical to understand the relationship between AIs and fracture risk.

Overall, findings from our study suggest that adjuvant anastrozole/letrozole therapy for postmenopausal women with early breast cancer leads to accelerated bone loss. Many studies suggest that the risk of developing treatment-related osteoporosis seems to be confined to those patients already osteopenic at baseline, and other data suggest that bone loss can be managed in this group by DXA scanning and use of bisphosphonates as needed.

Conclusion:

The present study showed that Aromatase inhibitors are associated with accelerated bone loss over the 5-year treatment period. The rapid bone loss occurred in lumbar spine from baseline to 2 years compared with 2 to 5 years. In postmenopausal women, treatment with tamoxifen is associated with preservation of the bone mineral density of the lumbar spine.

ბიბლიოგრაფია:

1. Доклад Европейского общества по остеопорозу в Совете Европы. 1998. Предисловие к руководству по остеопорозу. Под ред. Беневоленской Л.И. М., «Бином». 2003. стр. 7.
2. Руководство по остеопорозу. Под. ред. Л.И. Беневоленской. Москва. «Бином». 2003. стр. 77-97.
3. Беневоленская Л.И. Остеопороз- актуальная проблема медицины. Остеопороз и остеопатии. 2000; №1: 9-10
4. Лесняк О.М., Лесняк Ю.Ф.; Раздельные характеристики кортикальной и трабекулярной костной ткани и геометрические свойства кости при старении и некоторых метаболических заболеваниях (обзор литературы) www.osteoporosis.ru/onlib
5. WHO's concern about osteoporosis; Geneva; WHO: 1994.
6. Christiansen C Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94:646-650.
7. Johnell O and Kanis JA (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int 17:1726.
8. Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, O'Connor MK, et al. (1998) Bone density and fracture risk in men. J Bone Miner Res 13:1915.
9. Melton LJ, 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, et al. (1992) Perspective. How many women have osteoporosis? J Bone Miner Res 7:1005.
10. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. (2000) Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. Osteoporos Int 11:669
11. International Osteoporosis Foundation, Survey by Helmut Minne, November 1999. www.osteofound.org.
12. Kanis J.A., Delmas P., Burckbard P., et al.//Osteoporosis Int.1997; 7: 390-406 151 127.
13. Kanis JA., Delmas P., Burckhardt P. Cooper C., Togerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. on behalf of the European Foundation for osteoporosis and bone disease. www.osteoporosis.ru/onlib.=510

14. Kanis JA (2007) WHO Technical Report, University of Sheffield, UK: 66
15. EFFO and NOF (1997) Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporos Int* 7:1.
16. Melton L.J. et al. Perspective. How many women have osteoporosis? *J. Bone Mineral Res.* 1992. 7:1005-1010.
17. Guise TA. *Oncologist*. 2006 Nov-Dec;11(10):1121-31.
18. Handout on Health: Osteoporosis". August 2014. Retrieved 16 May 2015.
19. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA (1997) World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 7:407
20. Horwood NJ., Elliot J. et al. Osteotropic agent regulate the expression of osteoklast differentiation factor and osteoprotegerin in osteoblast stromal cells. *Endocrin.* 1998. 139:4742-4746.
21. Raisz L.G. Potential impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on bone metabolism in health and disease. *Am J Med* 2001; 110:43-45
22. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. *Bone* 2006: 38:4-9
23. Aarvak T., Chabaund M. et al. IL-17 is produced by some ptoinflammatory Th1/Tho cells but not by Th2 cells. *J. Immunol.* 1999. 16:1246-125.
24. 75. Abbas AK. Murphy KM. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996. 383:787:793.
25. Braga PC., Dae Sasso M. et al. Antinociceptive activity of salmon calcitonin: electrophysiological correlates in a rat chronic pain mode. *Neurosci Leff.* 1993. 151:85-8.
26. Horwood NJ., Elliot J. et al. Osteotropic agent regulate the expression of osteoklast differentiation factor and osteoprotegerin in osteoblast stromal cells. *Endocrin.* 1998. 139:4742-4746.
27. Wong BR., Josien R. et al. TRANCE (Tumor necrosis factor (TNF)-related activation induced cytokine) a new TNF family member predominantly expressed in T-cells, is a dendritic cell-specific survival factor. *J. Exp. Med.* 1997. 186:2075-2080.

28. Prestwood KM et al. The short-term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:366-371
29. Lee K et al. Endocrinology: bone adaptation requires estrogen receptor- α . *Nature* 2003; 424:389
30. Raisz G. Lawrence. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115:3318-3325
31. Van Wesenbeeck L et al. Six novel missense mutations in the LDL related-protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. *Am J Hum Genet* 2003; 72:763-771
32. Suda T, et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr. Rev.* 1999;20:345–357.
33. Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption — a hypothesis [letter] *Calcif. Tissue Int.* 1982;34:311.
34. Bekker PJ, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 2004;19:1059–1066.
35. Parfitt AM, Villanueva AR, Foldes J, Rao DS. Relations between histologic indices of bone formation: implications for the pathogenesis of spinal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 1995;10:466–473.
36. Ebeling PR, et al. Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996;81:3366–3371
37. Kimble RB, et al. Simultaneous block of interleukin-1 and tumor necrosis factor is required to completely prevent bone loss in the early postovariectomy period. *Endocrinology.* 1995;136:3054–3061.
38. Lorenzo JA, et al. Mice lacking the type I interleukin-1 receptor do not lose bone mass after ovariectomy. *Endocrinology.* 1998;139:3022–3025.

39. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 2001;22:477–501.
40. Bischoff-Ferrari HA, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291:1999–2006.
41. Sambrook PN, et al. Serum parathyroid hormone predicts time to fall independent of vitamin D status in a frail elderly population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:1572–1576.
42. Grant AM, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365:1621–1628.
43. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2002;77:453-68.
44. Polymeris A, Michalakis K, Sarantopoulou V. Secondary osteoporosis - an endocrinological approach focusing on underlying mechanisms. *Endocr Regul* 2013;47:137-48.
45. Adler RA. Laboratory testing for secondary osteoporosis evaluation. *Clin Biochem* 2012;45:894-900.
46. Cerdá Gabaroi D, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Martínez MA, Muxí A, et al. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause* 2010;17:135-9.
47. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl DA, et al.; IOF Committee of Scientific Advisors Working Group on Osteoporosis Pathophysiology. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 2012;23:2735-48.
48. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2010;162:1009-20.
49. The Royal Australian College of General Practitioners. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men. Melbourne: RACGP; 2010. [cited 2016 May 1]

50. Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann Lab Med* 2012;32:105-12.
51. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4431-7.
52. Kann PH, Pfützner A, Delling G, Schulz G, Meyer S. Transiliac bone biopsy in osteoporosis: frequency, indications, consequences and complications. An evaluation of 99 consecutive cases over a period of 14 years. *Clin Rheumatol* 2006;25:30-4.
53. Saag Kenneth G, Geusens Piet. Progress in osteoporosis and fracture prevention: focus on postmenopausal women. *Arthritis Research and Therapy* 2009; 11:251
54. Kronenberg: *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th Edition, Saunders 2008, An Imprint of Elsevier
55. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, et al. (1987) Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest* 80:706.
56. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, et al. (1989) Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 320:554.
57. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. (2004) A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 35:1029.
58. Thijssen JH (2006) Gene polymorphisms involved in the regulation of bone quality. *Gynecol Endocrinol* 22:131
59. Ensrud KE, Cauley J, Lipschutz R, Cummings SR (1997) Weight change and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 157:857.
60. Ensrud KE, Ewing SK, Stone KL, et al. (2003) Intentional and unintentional weight loss increase bone loss and hip fracture risk in older women. *J Am Geriatr Soc* 51:1740.

61. Farmer ME, Harris T, Madans JH, et al. (1989) Anthropometric indicators and hip fracture. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Am Geriatr Soc* 37:9.
62. Bainbridge KE, Sowers M, Lin X, Harlow SD (2004) Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int* 15:43
63. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. (2005) Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16:1330.
64. Nguyen TV, Kelly PJ, Sambrook PN, et al. (1994) Lifestyle factors and bone density in the elderly: implications for osteoporosis prevention. *J Bone Miner Res* 9:1339.
65. Ward KD and Klesges RC (2001) A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 68:259.
66. Law MR and Hackshaw AK (1997) A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 315:841.
67. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. (2005) Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16:155.
68. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. (2005) Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 16:737.
69. Felson DT, Kiel DP, Anderson JJ, Kannel WB (1988) Alcohol consumption and hip fractures: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 128:1102.
70. Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx> (Accessed on December 01, 2010).
71. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:147.
72. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359.

73. Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, et al. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med* 1987; 317:532.
74. Prince RL, Smith M, Dick IM, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 1991; 325:1189.
75. Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, et al. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. *Ann Intern Med* 1994; 120:97.
76. US Department of Agriculture. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 18. <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=9673> (Accessed on October 20, 2011).
77. Sahni S, Mangano KM, Tucker KL, et al. Protective association of milk intake on the risk of hip fracture: results from the Framingham Original Cohort. *J Bone Miner Res* 2014; 29:1756.
78. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266.
79. Holick MF, Shao Q, Liu WW, Chen TC. The vitamin D content of fortified milk and infant formula. *N Engl J Med* 1992; 326:1178.
80. Johansson S, Melhus H. Vitamin A antagonizes calcium response to vitamin D in man. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1899.
81. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985; 313:70.
82. Heaney RP, Dowell MS, Barger-Lux MJ. Absorption of calcium as the carbonate and citrate salts, with some observations on method. *Osteoporos Int* 1999; 9:19.
83. Bourgoin BP, Evans DR, Cornett JR, et al. Lead content in 70 brands of dietary calcium supplements. *Am J Public Health* 1993; 83:1155.
84. Ross EA, Szabo NJ, Tebbett IR. Lead content of calcium supplements. *JAMA* 2000; 284:1425.
85. Heaney RP. Lead in calcium supplements: cause for alarm or celebration? *JAMA* 2000; 284:1432.
86. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res* 1988; 3:253.

87. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997; 126:497.
88. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669.
89. Chestnut C.H. Synthetic salmon calcitonin bisphosphonats and anabolic steroids in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Copenhagen: Aalborg Stiftsborgtsykkeri: 1984:549-555.
90. Gennary C., Agnusday D. et al. Effect salmon calcitonin nasal spray on bone mass in patients with high turnover osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 1993, 3. suppl. 208-210.
91. Gruber H.E., Ivey J.L. et al. Longterm calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism.* 1984. 33:295-303.
92. Jowsey J., Riggs B.L. et al. Effects of prolonged administration of porcine calcitonin in postmenopausal osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol.* 1971. 33:752-758.
93. Morton CR., Maisch B. Calcitonini brainstem microinjection but not systemicadministration inhibitis spinal nonciceptive transmission in the cat. *Brain, Res.* 1986:372:149-54.
94. Mystakidow K., Befon S. et al. Continuous subcutaneous administration of high-dose salmon calcitonin in bone metastasis: pain control and beta-endorpin plasma levels. *J. Pain Symptom Manage* 1999:18:323-30.
95. Muñoz-Torres M1, Alonso G, Raya MP. Calcitonin therapy in osteoporosis. *Treat Endocrinol.* 2004;3(2):117-32.
96. Body JJ1. Calcitonin for the long-term prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2002 May;30(5 Suppl):75S-79S.
97. Silverman SL1. Calcitonin. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001 Feb;27(1):187-96.
98. Siminoski K1, Josse RG. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 9. Calcitonin in the treatment of osteoporosis. *CMAJ.* 1996 Oct 1;155(7):962-5.

99. G.P. TROVAS,¹ G.P. LYRITIS,¹ A. GALANOS,¹ P. RAPTOU,¹ and E. CONSTANTELOU. A Randomized Trial of Nasal Spray Salmon Calcitonin in Men With Idiopathic Osteoporosis: Effects on Bone Mineral Density and Bone Markers . JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH Volume 17, Number 3, 2002 © 2002 American Society for Bone and Mineral Research
100. Ringe J.D., Welzel D. Salmon calcitonin in the therapy of corticoid-induced osteoporosis. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1987;33:35-9.
101. Ringe JD. Treatment of primary osteoporosis with calcium and salmon calcitonin. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990. 15:1176-82.
102. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY (2004). "The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis". New England Journal of Medicine. 350 (Jan 29): 459–68. PMID 14749454. doi:10.1056/NEJMoa022436.
103. Protelos – European Medicines Agency – Europa.eu
104. "Strontium ranelate: cardiovascular risk – restricted indication and new monitoring requirements Article date: March 2014". MHRA.
105. "Drug Safety Update". Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. May 2012. Retrieved 22 January 2013.
106. Spector, Tim (11 June 2008). "Choline-stabilized orthosilicic acid supplementation as an adjunct to Calcium/Vitamin D3 stimulates markers of bone formation in osteopenic females: a randomized, placebo-controlled trial". BMC Musculoskeletal Disorders. 9 (85): 85. PMC 2442067 . PMID 18547426. doi:10.1186/1471-2474-9-85.
107. Calomme, M; et al. (13 Apr 2006). "Partial prevention of long-term femoral bone loss in aged ovariectomized rats supplemented with choline-stabilized orthosilicic acid". Calcif Tissue Int. 78 (4): 227–32. PMID 16604283. doi:10.1007/s00223-005-0288-0.
108. Hamdy, Neveen (31 July 2009). "Strontium ranelate improves bone microarchitecture in osteoporosis" (PDF). Rheumatology. 48. doi:10.1093/rheumatology/kep274.

109. Reginster JY, Badurski J, Bellamy N, Bensen W, Chapurlat R, Chevalier X, Christiansen C, Genant HK, Navarro F, Nasonov E, Sambrook PN, Spector TD, Cooper C (2012). "Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial". *Ann Rheum Dis.* 72 (Online First, Nov 1): 179–86. PMID 23117245. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202231
110. National Osteoporosis Society. "Drug Treatment". U.K. National Osteoporosis Society. Retrieved 7 August 2012.
111. Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S (January 2014). "Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review". *Bone.* 58: 126–35. PMID 24120384. doi:10.1016/j.bone.2013.09.023.
112. Serrano AJ, Begoña L, Anitua E, Cobos R, Orive G (December 2013). "Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis". *Gynecol. Endocrinol.* 29 (12): 1005–14. PMID 24063695. doi:10.3109/09513590.2013.813468.
113. Gauthier, K; Bai, A; Perras, C; Cunningham, J; Ahuja, T; Richter, T; Kovacs, C (February 2012). "Denosumab, Raloxifene, and Zoledronic Acid for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Clinical Effectiveness and Harms". Rapid Response Report: Systematic Review. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. PMID 24278999.
114. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, Kleerekoper M, Luckey MM, McClung MR, Pollack RP, Petak SM (2010). "American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis". *Endocr Pract.* 16 Suppl 3: 1–37. PMC 4876714 . PMID 21224201. doi:10.4158/ep.16.s3.1.
115. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY (January 2013). "European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women". *Osteoporos Int.* 24 (1): 23-57.PMC 3587294 .PMID 23079689. doi:10.1007/s00198-012-2074-y.
116. Pageau, Steven C. (2009). "Denosumab". *MAbs.* 1 (3): 210–215. PMC 2726593 . PMID 20065634. doi:10.4161/mabs.1.3.8592.

117. McClung, Michael R.; Lewiecki, E. Michael; Cohen, Stanley B.; Bolognese, Michael A.; Woodson, Grattan C.; Moffett, Alfred H.; Peacock, Munro; Miller, Paul D.; et al. (2006). "Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density". *N Engl J Med.* 354 (8): 821–31. PMID 16495394. doi:10.1056/NEJMoa044459.
118. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) for Prolia. Updated October 16, 2014. [1]
119. "Prolia (denosumab)". Products. Amgen. Retrieved 6 May 2012.
120. "Denosumab". The American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved Mar 16, 2015.
121. Lipton, A; Fizazi, K; Stopeck, AT; Henry, DH; Brown, JE; Yardley, DA; Richardson, GE; Siena, S; Maroto, P; Clemens, M; Bilynskyy, B; Charu, V; Beuzeboc, P; Rader, M; Viniegra, M; Saad, F; Ke, C; Braun, A; Jun, S (November 2012). "Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials.". *EJC* (Oxford, England : 1990). 48 (16): 3082–92. PMID 22975218. doi:10.1016/j.ejca.2012.08.002.
122. Zhou, Z; Chen, C; Zhang, J; Ji, X; Liu, L; Zhang, G; Cao, X; Wang, P (2014). "Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis.". *Int J Clin Exp Pathol.* 7 (5): 2113–22. PMC 4069896 . PMID 24966919.
123. Josse, R; Khan, A; Ngui, D; Shapiro, M (March 2013). "Denosumab, a new pharmacotherapy option for postmenopausal osteoporosis.". *Current medical research and opinion.* 29 (3): 205–16. PMID 23297819. doi:10.1185/03007995.2013.763779
124. 22. Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *J Clin Oncology* 2006; 24:675–80.
125. Ward RL, Morgan G, Dalley D, Kelly PJ. Tamoxifen reduces bone turnover and prevents lumbar spine and proximal femoral bone loss in early postmenopausal women. *Bone Miner* 1993; 22:87–94.
126. Asma Taj, Sadik Khuder Iman Mohamed. *Cancer Res.* 2015. 75(9): 6-10-19.
127. Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009 Jan;69(1):73-82.

128. "Breast – Definition of breast by Merriam-Webster". merriam-webster.com. Retrieved 21 October 2015.
129. Drake, Richard L.; Vogl, Wayne; Tibbitts, Adam W.M. Mitchell (2005). *Gray's anatomy for students. illustrations by Richard Richardson, Paul.* Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone. ISBN 978-0-8089-2306-0.
130. Hynes NE, Watson CJ (2010). "Mammary gland growth factors: roles in normal development and in cancer". *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2 (8): a003186. PMC 2908768 . PMID 20554705. doi:10.1101/cshperspect.a003186.
131. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
132. Osborne MP and Boolbol SK. Chapter 1. Breast anatomy and development, in Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast, 5th edition.* Lippincott Williams and Wilkins, 2014.
133. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
134. Osborne MP and Boolbol SK. Chapter 1. Breast anatomy and development, in Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast, 5th edition.* Lippincott Williams and Wilkins, 2014.
135. Leonard R. Johnson (2003). *Essential Medical Physiology.* Academic Press. p. 770. ISBN 978-0-12-387584-6.
136. Anthony W. Norman; Helen L. Henry (30 July 2014). *Hormones.* Academic Press. p. 311. ISBN 978-0-08-091906-5.
137. Susan Blackburn (14 April 2014). *Maternal, Fetal, & Neonatal Physiology.* Elsevier Health Sciences. pp. 146–. ISBN 978-0-323-29296-2.
138. Philip J. Di Saia; William T. Creasman (2012). *Clinical Gynecologic Oncology.* Elsevier Health Sciences. pp. 372–. ISBN 0-323-07419-7.
139. Tommaso Falcone; William W. Hurd (2007). *Clinical Reproductive Medicine and Surgery.* Elsevier Health Sciences. p. 253. ISBN 0-323-03309-1.
140. Leon Speroff; Philip D. Darney (November 2010). *A Clinical Guide for Contraception.* Lippincott Williams & Wilkins. pp. 21–. ISBN 978-1-60831-610-6.
141. Christopher B. Wilson; Victor Nizet; Yvonne Maldonado; Jack S. Remington; Jerome O. Klein (24 February 2015). *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* Elsevier Health Sciences. pp. 190–. ISBN 978-0-323-24147-2.

142. Jane Coad; Melvyn Dunstall (2011). Anatomy and Physiology for Midwives, with Pageburst online access, 3: Anatomy and Physiology for Midwives. Elsevier Health Sciences. p. 413. ISBN 0-7020-3489-4.
143. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al. 4th. Lyon: IARC Press; 2012. WHO Classification of Tumours of the Breast.
144. Tavassoli FA, Devilee P, editors. Lyon: IARC Press; 2003. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.
145. World Health Organization. Global health observatory data repository. 2011. Number of deaths (World) by cause. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.CODWORLD?lang=en>. Last accessed 31 October 2013.
146. Bray F. Transitions in human development and the global cancer burden. In: Wild CP, Stewart B, eds. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
147. DeSantis C., Ma J., Bryan L., Jemal A. Breast cancer statistics 2013. CA A. Cancer Journal for Clinicians 2014; 64: 52–62.
148. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11.
149. Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM (2003) Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. Eur J Cancer 39:1718–1729
150. Bray F, McCarron P, Parkin DM (2004) The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. Br Cancer Res 6:229–239
151. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2015-2016. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2015.
152. Margolese, Richard G, Bernard Fisher, Gabriel N Hortobagyi, and William D Bloomer (2000). "118". In Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, et al. Cancer Medicine (e.5 ed.). Hamilton, Ontario: B.C. Decker. ISBN 1-55009-113-1. Retrieved 27 January 2011.
153. Olson, James Stuart (2002). Bathsheba's Breast: Women, Cancer and History. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. pp. 199–200. ISBN 0-8018-6936-6. OCLC 186453370.

154. Malone KE, Daling JR, Thompson JD, O'Brien CA, Francisco LV, Ostrander EA (1998). "BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history". *JAMA*. 279 (12): 922–9.
155. Nelson Mya (3 November 2011) New Research: Getting Up From Your Desk Can Put the "Breaks" on Cancer. Experts Urge Americans to Rethink Outdated Notions of Physical Activity American Institute for Cancer Research, Press release from AICR 2011 annual meeting, Retrieved 7 December 2011
156. Ligibel, J (2011). "Obesity and Breast Cancer". *Oncology*. 25 (11): 994–1000.
157. Protani, M; et al. (2010). "Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis". *Breast Cancer Res Treat*. 123 (3): 627–35. doi:10.1007/s10549-010-0990-0.
158. Kroenke, C.H.; et al. (2005). "Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis". *Journal of Clinical Oncology*. 23 (7): 1370–1378. PMID 15684320. doi:10.1200/JCO.2005.01.079
159. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996). "Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies". *Lancet*. 347 (9017):1713–27. PMID 8656904. doi:10.1016/S0140-6736(96)90806-5.
160. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996). "Breast cancer and hormonal contraceptives: further results". *Contraception*. 54 (3 Suppl): 1S–106S. PMID 8899264.
161. National Cancer Institute (2006-08-03). "Hormone Therapy". *Genetics of Breast and Ovarian Cancer*. Retrieved 2006-08-12.
162. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (1999). "Hormonal Contraception and Post-menopausal Hormonal Therapy" (PDF). *IARC Monographs on the Evaluation*
163. Alcohol consumption and ethyl carbamate International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2007: Lyon, France) ISBN9789283212966

164. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(Suppl 1): 1–22. 45.
165. Schnitt SJ, Moran MS, Houssami N, Morrow M. The Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer: perspectives for pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 575–577. 46.
166. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3219–3232. 47.
167. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breastconserving surgery with whole-breast irradiation
168. Colleoni M, Gelber S et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group trial 13–93. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1332–1341.
169. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717
170. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, Forbes JF. *Lancet Oncol.* 2010; 11(12): 1135-41.
171. Forbes JF, Dowsett M, Bradley R, et al. Patient-level meta-analysis of randomized trials of aromatase inhibitors (ai) versus tamoxifen (Tam). *J ClinOncol.* 2014; 32.
172. Freedman O.C., Fletcher G.G., Gandhi S., Mates M., Dent S.F., Trudeau M.E., Eisen A. Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Current Oncology* 2015; 22(Suppl 1): 95–113.
173. Asma Taj, Sadik Khuder Iman Mohamed. *Cancer Res.* 2015. 75(9): 6-10-19.

174. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; published online July 24. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1).
175. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1135–41.
176. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1101–08.
177. Van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 321–31.
178. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3784–96.
179. Coates AS, Winer EP, Goldhirsh A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; published online May 4. DOI:10.1093/annonc/mdv221.
180. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer guidelines 2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (accessed June 26, 2015).
181. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–16.
182. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 16: 707–15.
183. Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1504–11.

184. Viale G, Regan MM, Dell’Orto P, et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 2201–07
185. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679–91.
186. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436–46.
187. Aiello Bowles EJ, Boudreau DM, Chubak J, et al. Patient-reported discontinuation of endocrine therapy and related adverse effects among women with early-stage breast cancer. *J Oncol Pract* 2012; 8: 149–57.
188. Hadji P, Jackisch C, Bolten W, et al. COMPLIANCE and Arthralgia in Clinical Therapy: the COMPACT trial, assessing the incidence of arthralgia, and compliance within the first year of adjuvant anastrozole therapy. *Ann Oncol* 2014; 25: 372–77
189. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793–1802.
190. Cuzick J, Ambroisine L et al. Use of luteinizing-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormonereceptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711–1723.
191. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cancer survivorship-United States, 1971-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53:526–9.
192. Dinshaw KA, Budrukkar AN, Chinoy RF, Sarin R, Badwe R, Hawaldar R, et al. Profile of prognostic factors in 1022 Indian women with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1132–41.
193. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med.* 1991;324:808–15.
194. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: New insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23:7820–6.

195. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Boyd C, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *J Clin Oncol.* 1998;16:2625–31.
196. Nixon AJ, Manola J, Gelman R, Bornstein B, Abner A, Hetelekidis S, et al. No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *J Clin Oncol.* 1998;16:1374–9.
197. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:419–24.
198. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update.* 2004;10:251–66.
199. Headley JA, Theriault RL, LeBlanc AD, Vassilopoulou-Sellin R, Hortobagyi GN. Pilot study of bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest.* 1998;16:6–11.
200. Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD, Shao T, Cremers S, Brafman L, et al. Prevention of bone loss by zoledronic acid in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy persist up to one year following discontinuing treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:559–66.
201. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:45–53.
202. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007;25:486–92.
203. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:1221–7.

204. Lind PA, Marks LB, Hardenbergh PH, Clough R, Fan M, Hollis D, et al. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local +/- regional radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:137–43.
205. Pezner RD, Patterson MP, Lipsett JA, Odom-Maryon T, Vora NL, Wong JY, et al. Factors affecting cosmetic outcome in breast-conserving cancer treatment - Objective quantitative assessment. *Breast Cancer Res Treat.* 1992;20:85–92.
206. Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kuske RR, Philpott GW, Garcia DM, et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:753–64.
207. De la Rochefordière A, Abner AL, Silver B, Vicini F, Recht A, Harris JR. Are cosmetic results following conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer dependent on technique? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23:925–31.
208. White J, Joiner MC. Toxicity from radiation in breast cancer. *Cancer Treat Res.* 2006;128:65–109.
209. Rockson SG, Rivera KK. Estimating the population burden of lymphedema. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1131:147–54.
210. Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, et al. Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy compared with age-matched controls: an analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study. *J Clin Oncol.* 2016 Dec 28
211. National Cancer Institute. Managing chemotherapy side effects: Memory changes. <http://www.cancer.gov/cancertopics/coping/chemo-side-effects/memory.pdf>, 2009.
212. Azim HA Jr, de Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol.* 22(9):1939-47, 2011.
213. Rimawi MF and Osborne CK. Chapter 43: Adjuvant systemic therapy: endocrine therapy, in Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast*, 5th edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2014.
214. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 25(25):3877-83, 2007.

215. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 103(17):1299-309, 2011.
216. Dent SF, Gaspo R, Kissner M, Pritchard KI. Aromatase inhibitor therapy: toxicities and management strategies in the treatment of postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 126(2):295-310, 2011.
217. Spagnolo F, Sestak I, Howell A, Forbes JF, Cuzick J. Anastrozole-induced carpal tunnel syndrome: results from the International Breast Cancer Intervention Study II Prevention Trial. *J Clin Oncol.* 34(2):139-43, 2016.
218. Irwin ML, Cartmel B, Gross CP, et al. Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 33(10):1104-11, 2015.