



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **42800** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61P 15/00
A61P 19/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОВАРІОЕКТОМІЧНОГО СИНДРОМУ

1

(21) u200900070
(22) 05.01.2009
(24) 27.07.2009
(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.
(72) БЕРЕЗОВСЬКА ОЛЬГА ЄВГЕНІВНА, ПАРА-
ЩУК ЮРІЙ СТЕПАНОВИЧ
(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
(57) Спосіб лікування післяоваріоектомічного син-
дрому, що включає терапію, направлену на корек-

2

цію порушень основних систем організму жінки, який **відрізняється** тим, що в термін до року після хірургічної менопаузи призначають монотерапію Лівіалом, а після року додатково призначають Вазиліп, Кальцій-D₃-Нікомед та Алендрос під контролем показників мінеральної щільності кісткової тканини, вмісту загального холестерину та фракції холестерину в ліпопротеїдах низької щільності.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до гінекології, і може бути використаною в лікуванні післяоваріоектомічного синдрому.

Післяоваріоектомічний синдром (ПС) або хірургічна менопауза (ХМ) це стан після хірургічного видалення яєчників, матки або того і іншого.

Сучасною особливістю є ріст числа радикальних гінекологічних операцій (25-30%), що веде до поповнення однієї з численних груп ризику по розвитку остеопороза і багатьох інших патологічних проявів протиприродної менопаузи [Татарчук Т.Ф., Жебриль Я.М., Косей Я.М., Зданович Я.М. Особенности становления менопаузы у женщин при гипокинезии // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. - 2000. - №2(7). - С.20-23.]. При цьому важкий клінічний плин післяоваріоектомічного синдрому має місце практично в 60% оперованих пацієнток, що веде до стійкого порушення працездатності в 25% випадках, а так само смертності від пізніх ускладнень менопаузального синдрому 25,8%. За даними різних авторів, частота одночасного видалення яєчників з маткою коливається від 20 до 60% [Сольський Я.П., Татарчук Т.Ф. Проблема клімаксу в Україні // Акушерство та гінекологія - 1997. - №6. - С.72-76.].

Основним і найбільше патогенетичне обфунтованим методом лікування після тотальної оваріоектомії вважається замісна гормональна терапія (ЗГТ).

Ціль такої терапії - фармакологічна заміна втраченої гормональної функції яєчників. Призначення ЗГТ відразу після операції сприяє плавній

адаптації організму жінки до умов гостро виникаючого дефіциту статевих стероїдів і попереджає розвиток післяоваріоектомічного синдрому. На фоні прийому статевих гормонів сповільнюються процеси старіння шкіри, зменшуються чи зникають афективні розлади, підтримується статевий потяг, поліпшується якість життя.

Тривалість курсу ЗГТ може бути різної. В даний час існує два варіанти ЗГТ:

1. Короткочасна і середньої тривалості стратегія для усунення симптомів:

- лікування протягом 2-3 років для усунення симптомів з поступовим виходом з лікувальної програми за умови зворотного розвитку симптомів;
- при поновленні симптомів після скасування ЗГТ лікування продовжують до остаточного досягнення сприятливих результатів і усунення симптомів;

- при бажанні пацієнтки продовжувати лікування після усунення симптомів чи при досягненні гарного самопочуття в зв'язку з ризиком остеопороза і серцево-судинних захворювань при сприятливих обставинах лікування може бути продовжене в аналогічному режимі до 3-8 років, після чого необхідний перегляд стратегії.

2. Довгострокова стратегія:

- ухвалення первісного рішення про тривалість лікувального впливу не менш 5-ти і, можливо, до 10-ти і більш років.

Існують різні способи введення ЗГТ в організм жінки: у виді пероральних таблеток, трансдерма-

(19) **UA** (11) **42800** (13) **U**

льної ЗГТ, піхвових свіч і кремів, підшкірних імплантів.

Найбільш розповсюджений прийом гормонів усередину у виді таблеток, що ефективні як для лікування, так і для профілактики ранніх і пізніх проявів післяоваріоектомічного синдрому. Після перорального чи ентерального прийому гормони надходять у порталний кровотік і після проходження через печінку - у систему загального кровообігу. При парентеральному же шляху введення розподіл препарату в загальному кровотоці передуює метаболічним його перетворенням у печінці. Відповідно особливостям обмінних перетворень при різних способах введення гормональних препаратів розрізняється і біодоступність останніх, котра висока при парентеральному шляху введення і відносна низька при пероральному і ентеральному прийомі.

Разом з тим, незважаючи на значний арсенал сучасних засобів (від фітопрепаратів до засобів ЗГТ), проблема далека від свого вирішення і вимагає подальшого наукового пошуку по оптимізації тактико-терапевтичного алгоритму.

Спосіб лікування ПС, який включає терапію, направлену на корекцію порушень в основних системах організму жінки (фітотерапія чи замісна гормонотерапія) є найбільш близьким до того, що заявляється, по технічній сутності та результату, який може бути досягнутим, тому він обраний в якості прототипу.

В основу корисної моделі покладено задачу розширення арсеналу способів та лікарських засобів для лікування ПС.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі вирішують тим, що у відомому способі лікування післяоваріоектомічного синдрому, який включає терапію, направлену на корекцію порушень основних систем організму жінки, згідно корисної моделі, в термін до року після хірургічної менопаузи призначають монотерапію Лівіалом, а після року додатково призначають Вазиліп, Кальцій- D_3 -Нікомед та Алендрос під контролем показників мінеральної щільності кісткової тканини, вмісту загального холестерину та фракції холестерину в ліпопротеїдах низької щільності.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що монотерапія Лівіалом має переважно лікувально-профілактичну дію, ефективно відновлює гормональний баланс, коригуючи естрогенний дефіцит і зв'язані з ним клінічні і гомеостатичні прояви післяоваріоектомічного стану і найбільш раціональна для пацієнток із тривалістю процесу менш року.

Терапевтична комбінація, що включає Лівіал, Вазиліп (Симвастатин), Кальцій- B_3 -Нікомед і Алендрос-70, є високоєфективним (регресія клінічних проявів; нівелювання дисліпідемії; поліпшення імунологічної реактивності і вагінальної мікроекології; регресія імперативної інконтиненції; відновлення мінеральної щільності кісткової тканини), безпечним, патогенетичне виправданим способом лікування пацієнток с післяоваріоектомічним синдромом, якому більше року.

Спосіб виконують наступним чином:

В перший рік після овариоектомії жінці призначають монотерапію Лівіалом. Пацієнткам з давнішою ХМ рік та більше в терапевтичний комплекс додатково включають інгібітор ендогенного синтезу холестерину - препарат Вазиліп (Симвастатин), препарат Кальцій- D_3 -Нікомед та ремодулятор кісткової тканини - препарат Алендрос-70.

Терапію здійснюють під контролем денситометрії та біохімічних досліджень (мінеральна щільність кісткової тканини, загальний холестерин, фракція холестерину в ліпопротеїдах низької щільності).

Ефективність терапії, яка заявляється, встановлена експериментально.

Відповідно до протоколу клінічних іспитів комплексному обстеженню піддані 125 жінок переважно у віці 35-45 років, яким по тим чи іншим причинам (у переважній більшості в зв'язку з різними формами фіброміоми матки - 88,1%) у доменопаузальному періоді були виконані радикальні хірургічні втручання (пангістеректомія - 42,6%; надпівхвова ампутація матки - 57,4%) з видаленням обох яєчників. У контексті контролю паралельно обстежені 30 практично здорових жінок. Усі пацієнтки дали інформовану згоду на проведення клінічних іспитів і знаходилися під спостереженням консультативної поліклініки.

Протоколом досліджень передбачалося плацебо-контролюєми клінічний іспит, де, у залежності від ведучого лікувального компонента, усі пацієнтки були розподілені на чотири порівняльні групи спостереження:

- першу (контрольну) групу (I) склали 30 здорових жінок у віці 35-45 років, що не мали значимої соматичної патології і хронічних захворювань репродуктивної сфери.

- в другу групу (II) були включені 43 жінки, яким як ведучий компонент ЗГТ застосований фармакологічний препарат Лівіал (TIBOLONUM) у дозі 2,5мг (одна таблетка) щодня відповідно до прикладеної інструкції.

- третю групу (III) визначили 50 пацієнток, яким патогенетичну терапію Лівіалом сполучили з прийомом інгібітору ендогенного синтезу холестерину -препаратом Вазиліп (Симвастатин) фірми KRKA (Словенія) у дозі 10мг у добу (1 таблетка) протягом 12 тижнів, а так само з препаратом Кальцій- O_3 -Нікомед, що містить карбонат кальцію і вітамін B_3 (одна таблетка в добу) і ремодулятором кісткової тканини препаратом Алендрос - 70 (алендронат натрію - біфосфонат) фірми ZENTIVA (Чехія) у дозі - 35мг (1/2 таблетки) у два тижні.

- четверту порівняльну групу (IV) сформували 32 пацієнтки, що одержували плацебо (таблетки, утримуючі глюкозу - 500мг), обстежені відповідно до загального протоколу.

Лівіал стабілізує гіпоталамо-гіпофізарну систему в клімактеричний період, коли припиняється функціонування яєчників. Цей центральний ефект виявляється завдяки сполученню гормональних (естрогенних, прогестагенних і слабких андрогенних) властивостей препарату. У добовій дозі 2,5мг гнітить секрецію гонадотропінів у жінок у післяменопаузальний період і інгібує овуляцію у фертильних жінок. Знижує виразність клімактеричної вегетати-

вної дисфункції (припливи, підвищене потовідділення, головні болі), поліпшує лібідо і психоемоційний стан (підвищує рівень центральних і периферичних опіоїдів) [Rymer J. M. The effects of tibolone // *Gynecol. Endocrinol.* - 1998. - 12 (3). - P. 213-220]. Лівіал не діє на тканини молочної залози і ендометрій.

Вазиліп (Симвастатин) - засіб, що знижує вміст холестерину. Він є інгібітором ферменту, що бере участь в утворенні холестерину в печінці. Симвастатин знижує концентрацію загального холестерину (ЗХ), холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів. Вміст холестерину в ЛПНЩ також знижується, у той час як вміст холестерину в ліпопротеїдах високої щільності (ЛПВЩ) помірно підвищується. Крім цього симвастин поліпшує функції ендотелія (внутрішній шар кровоносних судин); препарат також володіє антиоксидантним ефектом і гальмує розростання і міграцію клітин при атеросклеротичному процесі й ін.. Симвастатин представлений у неактивній лактонній формі, що відносно добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту і перетворюється в активну терапевтичну форму. При першому проходженні через печінку затримується і метаболізується більш 79% абсорбованого препарату. Терапевтичний ефект настає через 2 тижні, максимальний ефект спостерігається через 4-6 тижнів лікування.

Кальцій- D_3 -Нікомед - комбінований препарат, що регулює обмін кальцію і фосфору. Знижує резорбцію і збільшує щільність кісткової тканини, заповнює дефіцит кальцію і вітаміну D_3 в організмі. Кальцій бере участь у формуванні кісткової тканини, мінералізації зубів, процесах згортання крові, нервової провідності і м'язових скорочень, необхідний для підтримки стабільної діяльності нервової системи. Холекальційферол (вітамін D_3) регулює обмін кальцію і фосфору в організмі, підсилює усмоктування кальцію в кишечнику. Вітамін D_3 всмоктується в тонкому кишечнику. Кальцій всмоктується в іонізованій формі в проксимальному відділі тонкого кишечника за допомогою активного D -вітамінзалежного транспортного механізму. Застосовується як лікувально-профілактичний засіб при дефіциті кальцію і вітаміну D_3 в організмі. [Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Марова Е.И. и др. Применение кальция и витамина D для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе // *Остеопороз и остеопатии.* - 2001. - №1. - С.29-33].

Алендрос-70 (алендронат натрію - біфосфонат) призначений для лікування постменопаузального остеопорозу. Препарат інгібує резорбцію кісток шляхом гніблення активності остеокластів, не впливаючи на акумуляцію і зв'язок між остеокластами. У доклінічних дослідженнях була показана тропність препарату до зон активної резорбції кістки. Кісткова тканина, що формується під час лікування алендронатом, має нормальну структуру і якість. Зв'язування з білками плазми крові складає приблизно 78%. Тимчасово розподіляється в м'яких тканинах, потім швидко перерозподіляється в кістці (30-40% прийнятої дози). В організмі людини не метаболізується, виводиться в основному нирками. Період напіввиведення складає 72г. Кінце-

вий період напіввиведення в людини перевищує 10 років, що відповідає часу виведення алендроната з кісток кістяка.

Реалізація порівняльних видів лікування викликала позитивні, але різночасні і різної ступені виразності, зміни в ліпідограмах у пацієнток з II і III клінічних груп, у порівнянні з жінками IV групи.

Як і очікували, найбільш значимі дисоціативні метаморфози в ліпідограмах зафіксовані в групі пацієнток, що приймали плацебо. Так, якщо після трьох місяців від моменту призначення терапевтичних заходів, показники ліпідограм практично не розрізнялися в порівнянні із середніми показниками в жінок напередодні лікування, то після 6-ти місяців, а особливо після 12-ти місяців, спостерігалось істотне збільшення дисліпідемії. Звертало увагу, що середні показники ліпідограм у пацієнток, що приймали плацебо, в основному відповідали таким у жінок напередодні лікування з тривалістю післяваріоєктомічного синдрому 12-24 місяців і характеризувалися максимальною дисліпопротеїнемією з високим рівнем атерогенного потенціалу крові.

Через рік від моменту прийому плацебо констатована достовірна триацилгліцеринемія - $1,52 \pm 0,12$ ммоль/л проти $1,15 \pm 0,11$ ммоль/л у контролі ($p < 0,05$), що навіть трохи збільшилась в порівнянні з показником напередодні лікування - $1,55 \pm 0,12$ ммоль/л, ($p > 0,05$). Так само мали місце максимально високі рівні ВХ і його ефірів - $2,41 \pm 0,24$ ммоль/л проти $1,68 \pm 0,17$ ммоль/л у контролі ($p < 0,05$) і $4,56 \pm 0,17$ ммоль/л проти $2,89 \pm 0,23$ ммоль/л у контролі ($p < 0,05$) відповідно, що в підсумку обумовило досить значиму гіперхолестеринемію - $6,42 \pm 0,39$ ммоль/л проти $4,57 \pm 0,34$ ммоль/л у контролі ($p < 0,05$), що навіть підсилена у порівнянні з показником напередодні лікування - $6,48 \pm 0,39$ ммоль/л, ($p > 0,05$), практично досягши верхньої границі зони оптимуму - $3,64$ - $6,76$ ммоль/л, що чревато виснаженням компенсаторних механізмів і збільшенням ризику розвитку судинної патології (зокрема, атеросклерозу, ІХС, артеріальної гіпертензії й ін.). При цьому дисліпопротеїнемія характеризувалася супранормальним підвищенням фракцій ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і ЛПНЩ ($0,51 \pm 0,07$ ммоль/л проти $0,33 \pm 0,02$ ммоль/л у контролі; $p < 0,05$ і $4,56 \pm 0,17$ ммоль/л проти $2,63 \pm 0,13$ ммоль/л у контролі; $p < 0,05$ відповідно), і відносно низьким вмістом ЛПВЩ ($1,35 \pm 0,09$ ммоль/л проти $1,81 \pm 0,11$ ммоль/л у контролі, $p < 0,05$). Холестериновий коефіцієнт перевищив оптимальну межу ($< 3,0$), склавши $3,76$ проти $1,84$ у контролі ($p < 0,05$) і навіть показник напередодні лікування - $3,91$ ($p > 0,05$). Крім того, збереглася тенденція до достовірного зниження вмісту фосфоліпідів (ФЛ) - $2,41 \pm 0,09$ ммоль/л проти $2,74 \pm 0,11$ ммоль/л у контролі, ($p < 0,05$), що побічно вказує на присутність мембранопатії.

Таким чином, у жінок з післяваріоєктомічним синдромом, на фоні прийому плацебо, зберігаються, а в окремих випадках, навіть збільшуються ознаки дисліпідемії, що характеризується досить агресивним атерогенним потенціалом, що дозво-

ляє проводити достовірну порівняльну оцінку ефективності застосованих лікувальних схем.

У цьому контексті в групі пацієнток, що одержували монотерапію лівіалом (II клінічна група) зафіксовано визначений позитивний вплив у плані нівелювання ступеня дисліпідемії, у порівнянні з періодом напередодні лікування, а так само в порівнянні з пацієнтками, що приймали плацебо (IV клінічна група), однак, їхня виразність в основному не досягла статистичної значимості, істотно відрізняючись від контрольного рівня.

Незважаючи на те, що в II групі середні концентрації триглицеридів (ТГ), вільного холестерину (ВХ) і його ефірів, трохи знизилися від моменту лікування (у першу чергу до результату 12 місяців), їхній порівняльний рівень виявився вірогідно вище (за винятком ефірів холестерину (ЕХ)) контрольних границь. Подібна динаміка відзначена й у відношенні осциляцій окремих компонентів холестерину в ліпопротеїдах: ХС-ЛПДНЩ і ХС-ЛПНЩ. Так, концентрація ТГ склала - $1,49 \pm 0,14$ ммоль/л проти $1,15 \pm 0,11$ ммоль/л у контролі ($p < 0,05$) і проти $1,55 \pm 0,12$ ммоль/л напередодні лікування ($p > 0,05$). Для ВХ і його ефірів зазначене співвідношення склало - $2,01 \pm 0,21$ ммоль/л проти $1,68 \pm 0,17$ ммоль/л у контролі ($p < 0,05$) і проти $2,45 \pm 0,25$ ммоль/л напередодні лікування ($p > 0,05$), а так само - $3,58 \pm 0,22$ ммоль/л проти $2,89 \pm 0,23$ ммоль/л у контролі ($p > 0,05$) і проти $4,03 \pm 0,24$ ммоль/л напередодні лікування ($p > 0,05$) відповідно. Переважно за рахунок зниження ЕХ зменшилася виразність гіперхолестеринемії - $5,53 \pm 0,33$ ммоль/л проти $4,57 \pm 0,34$ ммоль/л у контролі ($p < 0,05$) і проти $6,48 \pm 0,39$ ммоль/л напередодні лікування ($p > 0,05$), що в цілому явилось сприятливою ознакою. Спостерігалось недостовірне зниження змісту ФЛ - $2,63 \pm 0,11$ ммоль/л проти $2,74 \pm 0,11$ ммоль/л у контролі ($p > 0,05$) і підвищення концентрації неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) - $0,58 \pm 0,10$ ммоль/л проти $0,47 \pm 0,08$ ммоль/л у контролі ($p > 0,05$).

Разом з тим, незважаючи на зазначені позитивні тенденції, серед пацієнток II групи в цілому збереглася присутність дисліпопротеїдемії з надлишком атерогених субстанцій. Середній рівень ХС-ЛПНЩ залишався істотно більш високим, чим аналогічний показник у контролі - $3,62 \pm 0,14$ ммоль/л проти $2,63 \pm 0,13$ ммоль/л ($p < 0,05$), хоча і вірогідно знизився в порівнянні з аналогічним показником напередодні лікування - $4,62 \pm 0,17$ ммоль/л ($p < 0,05$), усе ще значно перевищував, що вважається оптимальним, популяційна межа $< 2,6$ ммоль/л. Вміст ХС-ЛПДНЩ трохи знизився - $0,44 \pm 0,05$ ммоль/л проти $0,54 \pm 0,05$ ммоль/л перед лікуванням ($p > 0,05$), а вміст ХС-ЛПВЩ підвищився - $1,49 \pm 0,10$ ммоль/л проти $1,32 \pm 0,09$ ммоль/л напередодні лікування ($p > 0,05$), однак залишався відносно низьким у порівнянні з контрольним рівнем - $1,81 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,05$). Холестериновий коефіцієнт чітко знизився - $2,68$ проти $3,91$ напередодні лікування ($p > 0,05$), але істотно перевищував показник у контролі - $1,84$ ($p < 0,05$), стабілізувавшись у верхній границі оптимального рівня ($< 3,0$), що, безумовно, явилось позитивним моментом.

Найбільш значимий позитивний вплив з нормалізації ліпідного статусу зафіксовано в пацієнтках з III групи, в комплекс лікування яких був включений гіполіподемічний препарат Вазиліп. При цьому на відміну від пацієнток II групи, максимальний клінічний ефект був досягнутий уже на третьому місяці контрольних обстежень, залишаючись стабільним протягом усього року спостереження. Відбулося більш істотне підвищення показників ФЛ і зниження НЕЖК, а так само достовірне зменшення рівнів ТГ і ЗХ. Концентрація ТГ максимально наблизилася до контрольного рівня - $1,15 \pm 0,08$ ммоль/л проти $1,15 \pm 0,11$ ммоль/л у контролі, ($p > 0,05$) і проти $1,55 \pm 0,12$ ммоль/л напередодні лікування ($p < 0,05$). Для ВХ і його ефірів динамічне співвідношення склало - $1,60 \pm 0,19$ ммоль/л проти $1,68 \pm 0,17$ ммоль/л у контролі ($p > 0,05$) і проти $2,45 \pm 0,25$ ммоль/л напередодні лікування ($p < 0,05$), а так само - $2,98 \pm 0,19$ ммоль/л проти $2,89 \pm 0,23$ ммоль/л у контролі ($p > 0,05$) і проти $4,03 \pm 0,24$ ммоль/л напередодні лікування ($p < 0,05$) відповідно. Виразність гіперхолестеринемії зменшилася - $4,75 \pm 0,29$ ммоль/л проти $4,57 \pm 0,34$ ммоль/л у контролі ($p > 0,05$) і проти $6,48 \pm 0,39$ ммоль/л напередодні лікування ($p < 0,05$), досягши найбільшого ступеня нормалізації.

Проте, найбільш істотні позитивні зміни торкнулися співвідношення фракцій холестерину в ліпопротеїдах. Рівень ХС ЛПНЩ вірогідно знизився з $4,62 \pm 0,17$ ммоль/л до $2,82 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,05$), а ХС ЛПВЩ підвищився з $1,32 \pm 0,09$ ммоль/л до $1,76 \pm 0,10$ ммоль/л ($p < 0,05$), практично досягши контрольних параметрів - $1,81 \pm 0,11$ ммоль/л ($p > 0,05$). Як результат, мало місце найбільш значиме зменшення атерогенного потенціалу крові до $1,98$, що мало відрізнявся від контрольного параметра ($1,84$).

Таким чином, прийом Лівіала в якості монотерапії нормалізує стан ліпідного статусу, що досягає максимуму через рік від моменту лікування, однак виразність його явно недостатня, і в цілому зберігається присутність дисліпопротеїдемії з надлишком атерогених субстанцій практично в половині випадків - 14 ($32,6\%$) проти 25 ($58,1\%$) напередодні лікування.

Включення в лікувальну комбінацію з Лівіалом інгібітору ендogenous синтезу холестерину - препарату Вазиліп (Симвастатин) дозволяє через три місяці від моменту лікування практично нівелювати ознаки дисліпідемії і стабілізувати ліпідний обмін в границях норми протягом, як мінімум, 12-ти місяців у $89,3\%$ спостережень проти $56,0\%$ напередодні лікування, що вірогідно свідчить про доцільність зазначеної комбінації, особливо в пацієнток зі схильністю до гіперхолестеринемії з дисліпопротеїдемією і надлишком атерогених субстанцій ($ЗХ > 6,76$ ммоль/л; $ХС-ЛПНЩ > 2,6$ ммоль/л; $Кхс > 3,0$).

У IV групі пацієнток відбулося деяке збільшення кількості осіб зі схильністю до зниження мінеральної щільності кісткової тканини за даними рентгенівської денситометрії. Так, якщо напередодні лікування число таких складало $34,4\%$ (остеопенія - 6 ; остеопороз - 5), то через 12 місяців їхня кількість збільшилася в $1,36$ рази до $46,9\%$ (остеопе-

нія - 8; остеопороз - 6). При цьому середній інтегральний кортикальний індекс (IKI) знизився з $0,53 \pm 0,05$ до $0,47 \pm 0,03$, що в обох випадках вірогідно нижче рівня контролю - $0,64 \pm 0,07$ ($p < 0,05$).

У групі пацієнток, що одержали монотерапію Лівіалом (II група) не зафіксовано збільшення втрат кісткової тканини. Навпроти, мав місце визначений позитивний вплив у плані відновлення мінеральної щільності кісткової тканини у порівнянні з періодом напередодні лікування, що вірогідно відрізняється в порівнянні з пацієнтками, що приймали плацебо (IV група). Разом з тим, позитивні тенденції в основному не досягла статистичної значимості, істотно відрізняючи від контрольного рівня, а середній IKI трохи підвищившись з $0,50 \pm 0,04$ до $0,55 \pm 0,06$ усе-таки залишався вірогідно нижче вікових контрольних границь - $0,64 \pm 0,07$ ($p < 0,05$). Так, якщо напередодні лікування число пацієнток з денситометричними ознаками зниження мінеральної щільності кісткової в II групі складало 37,2% (остеопенія - 9; остеопороз - 7), то через 12 місяців їхня кількість знизилася в 1,45 рази до 25,6% (остеопенія - 6; остеопороз - 5).

Найбільш позитивні і достовірні перетворення у відновлення мінеральної щільності кісткової тканини зафіксовані в пацієнток з III клінічної групи. Так, якщо напередодні лікування число пацієнток з

денситометричними ознаками зниження мінеральної щільності кісткової тканини в III групі складало 40,0% (остеопенія - 11; остеопороз - 9), то через 12 місяців їхня кількість знизилася в 5 разів до 8,0% (остеопенія - 3; остеопороз - 1). При цьому середній IKI вірогідно підвищившись з $0,51 \pm 0,05$ до $0,62 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) практично досяг вікових контрольних границь - $0,64 \pm 0,07$ ($p > 0,05$), що свідчить про активний терапевтичний ефект застосованої терапії.

У результаті аналізу динаміки в плані відновлення мінеральної щільності кісткової тканини в порівнюваних II і III групах склалося цілком визначене враження, що монотерапія Лівіалом має переважно профілактичну дію і найбільш виправдана для пацієнток із тривалістю післяваріоєктомічного синдрому менше року, коли втрати кісткової тканини ще незначні. У пацієнток із тривалістю більше року і, особливо з денситометричними ознаками зниження мінеральної щільності кісткової тканини, раціональне включення в лікувальну комбінацію препаратів Кальцій-Д₃-Нікомед, що володіють активною патогенетичною терапевтичною дією, що ефективно відновлює мінералізацію кісткового кістяка в 80,0% спостережень через рік від моменту призначення.