



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **80834** (13) **U**

(51) МПК (2013.01)

A61K 38/00**G01N 33/48** (2006.01)**G01N 33/49** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: u 2012 15031	(72) Винахідник(и): Волков Володимир Іванович (UA), Вовченко Марина Миколаївна (UA), Ісаєва Ганна Сергіївна (UA), Бондар Тетяна Миколаївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 27.12.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.06.2013	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАЛОЇ НАМН УКРАЇНИ", пр. Постишева, 2-а, м. Харків, 61039 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2013, Бюл.№ 11	(74) Представник: Беседіна Алла Семенівна

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК У ПЕРІОДІ ПЕРИМЕНОПАУЗИ**(57) Реферат:**

Спосіб профілактики патологічних змін серцево-судинної системи у жінок у періоді перименопаузи включає оцінку гормон-продукуючої функції яєчників у жінок з визначенням у сироватці крові концентрації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та призначення на тлі лікування серцево-судинних порушень замісної гормональної терапії. Додатково оцінюють функціональний стан репродуктивної системи з визначенням у сироватці крові концентрації інгібіну В пг/мл. Здійснюють сумісну оцінку визначених статевих гормонів як ознак перименопаузи і, якщо значення концентрації ФСГ менш ніж 30 МО/л, а концентрація інгібіну В пг/мл дорівнює нулю, діагностують у жінок період перименопаузи зі збереженою гормон-продукуючою функцією яєчників та втраченою репродуктивною функцією, що розцінюють як оптимальний терапевтичний період ("терапевтичне вікно") для призначення замісної гормональної терапії у циклічному режимі.

UA 80834 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до терапії, і може бути використана кардіологами та лікарями інших спеціальностей в умовах стаціонарів та поліклінічних відділень для профілактики серцево-судинної патології, зокрема дисгормональної кардіоміопатії, у жінок у періоді перименопаузи.

Відомий "Процес вторинної профілактики та диференційованого лікування серцево-судинних захворювань у жінок з клімактеричним синдромом (патент України № 7358u, опубл. 15.06.2005, Бюл. № 6), який включає призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), до лікування оцінюють гормональний стан жінок з визначенням в сироватці крові рівня жіночого статевого гормона - естрадіолу та функціональний стан тромбоцитарної ланки гемостазу з визначенням значення сумарного індексу агрегації тромбоцитів (СІАТ), який розраховують за формулою: $CI\ AT = (E\ 1 - E2) \times 100 \% (E\ 1 - E)$, де: E - оптична щільність бідної на тромбоцити плазми (БТП) в одиницях оптичної щільності; E1 - оптична щільність збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) до агрегації в одиницях оптичної щільності; E2 - оптична щільність ЗТП після агрегації в одиницях оптичної щільності, здійснюють сумісну оцінку визначених показників відносно норми, і при нормальному рівні естрадіолу (0,2-0,8 нмоль/л) та значенні СІАТ більше, ніж 75 %, призначають ІАПФ (престаріум) в ефективній терапевтичній дозі, при зниженому рівні естрадіолу та нормальному значенні СІАТ (50-75 %) призначають замісну гормональну терапію (ЗГТ), зокрема фемостон за стандартною схемою, при зниженому рівні естрадіолу та підвищенні значення СІАТ більше, ніж 75 % застосовують в комбінації ЗГТ та престаріум в ефективній терапевтичній дозі.

Сумісна оцінка до лікування гормонального стану жінок на ішемічну хворобу серця (ІХС) у постменопаузі та функціонального стану тромбоцитарної ланки гемостазу дозволяють здійснити диференційований підхід до лікування ІХС та вторинну профілактику таких ускладнень замісної гормональної терапії (ЗГТ) як флеботромбоз.

У ряді багато центрових дослідженнях підтверджується сприятливий вплив ЗГТ на коагуляційні показники гемостазу, що обумовлено тим, що після втрати функції яєчників у жінок у періоді постменопаузи підвищується активність прокоагулянтної ланки гемостазу, що, в свою чергу, сприяє зростанню кількості тромбозів (the Writing Group for the PEPI trial. "Effects of estrogen / progestin regiments Interventions (PEPI) Trial.- JAMA.-1995.-vol273.-P. 199-208"). В той же час питання щодо призначення препаратів ЗГТ як вторинної профілактики ІХС залишається невизначеним, оскільки за результатами іншого багато центрального дослідження (Hulley S, Grady D, Bush T et al. for the Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin or secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.-. JAMA.-1998; 280.-P. 605-13) відзначається збільшення випадків тромбоемболічних ускладнень.

Іншим недоліком є те, що у відомому способі відсутня оцінка гормонального стану жінок у перименопаузі, що унеможливорює своєчасність призначення ЗГТ, знижує ефективність профілактики.

Відомий з різних досліджень (Ross P.L., Marcia S.L., Barbara H.V. et al. Combined postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: toward resolving the discrepancy between observational studies and the women's health initiative clinical trial // Amer. J. Epidemiology.-2006. - Vol. 163. - P. 1067-1069.; Lerman A., Sopko G. Women and Cardiovascular Heart Disease: Clinical Implications From the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Are We Smarter? // J Am Coll Cardiol 2006 47: S59-S62) численний досвід замісної гормональної терапії у жінок свідчить, з однієї сторони, про потребу цього методу лікування та нереалізовані можливості більш широкого його використання у жінок у перименопаузі, а з іншої сторони - про недостатні знання лікарями-гінекологами правил, умов, показань та протипоказань щодо використання метода ЗГТ. Крім цього для більшості лікарів-гінекологів призначення препаратів ЗГТ залишається малозрозумілим, з неясним алгоритмом диспансерного контролю і побоюванням ускладнень ЗГТ, про що свідчить невиправдана часта зміна не тільки різних лікарських форм, але й різних режимів лікування - циклічного комбінованого на безперервний і навпаки.

Тому на даний час залишається потреба подальшого удосконалення методів призначення ЗГТ у жінок з різним гормональним станом, особливо у періоді перименопаузи з ризиком розвитку патологічних змін серцево-судинної системи.

Відомі результати дослідження комбінованого низькодозового препарату фемостон 1/5 для безперервної замісної гормональної терапії проявів перименопаузи та постменопаузи (М.А. Рєпина Фемостон 1/5 как препарат непрерывной комбинированной низкодозированной заместительной гормональной терапии в пери- и постменопаузе // Журнал акушерства и женских болезней.-2003. - Т.ЛII. - № 2. - С. 101-106), вибраний за прототип. У спостереження

були включені 26 пацієнток у віці 46-61 років (52,6±5,9 роки), у 11 пацієнток наявні серцево-судинні захворювання, у т.ч. гіпертонічна хвороба. Підставою для призначення низькодозованої ЗГТ є стан постменопаузи протягом 1-6 років у 10 жінок, або стан перименопаузи з супутньою міомою матки і ендометріоз (група більш молодих жінок). Серцево-судинні захворювання, включаючи гіпертонічну хворобу, наявні у 11 жінок, захворювання нирок (пієлонефрит, нефролітіаз) - у чотирьох, гіпотиреоз у трьох, захворювання нервової системи (ангіодистонія та ін.) у трьох, операції в анамнезі (включаючи резекцію щитовидної залози, операції на хребті) - у восьми, інші захворювання - у 5.

Перед призначенням комбінованого низькодозового препарату фемостону 1/5 для безперервної ЗГТ оцінюють: - клінічні симптоми менопаузи та постменопаузи, такі як приливи жару, пітливість, лабільність артеріального тиску, приступи серцебиття, тахікардія, екстрасистолія, запаморочення та психоемоціональні порушення (нестабільність настрою, депресія, роздратованість, втома, порушення сну) пацієнтів; - та гормон-продукуючу функцію яєчників жінок з визначенням у сироватці крові концентрацій: ФСГ 30-160 МО/л (87,3±9,9 МО/л), естрадіолу - 59,6±5,5 пмоль/л, прогестерону - 0,65±0,29 нмоль/л,

Препарат фемостон, достатньо ефективно зменшує психоемоціональні та вегетосудинні симптоми перименопаузи, полегшує перебіг гіпертонічної хвороби, не впливає на підвищення маси тіла.

Дані, які надаються у дослідженнях, дозволяють рекомендувати фемостон 1/5 як засіб ЗГТ пацієнткам у постменопаузі, а також у перименопаузі при супутніх міомі матки та ендометріозі.

Недоліком можна вважати те, що перед призначенням препаратів ЗГТ не оцінюють функціональний стан репродуктивної системи, що унеможлиблює більш точне визначення у жінок періоду перименопаузи для своєчасного призначення ЗГТ, що знижує ефективність лікування та якість ведення жінок у перименопаузі із супутніми патологічними змінами, зокрема у серцево-судинній системі.

В основу корисної моделі поставлена задача вибору специфічного критерію для додаткової оцінки особливостей стану статеві сфери жінки, що забезпечить можливість більш точно визначати у жінок особливості перебігу періоду перименопаузи та оптимальний терапевтичний період ("терапевтичне вікно") для своєчасного призначення замісної гормональної терапії. А це, в свою чергу, дозволить попереджати розвиток ранньої ішемічної хвороби серця (ІХС) та підвищити якість життя жінок у періоді перименопаузи.

Поставлена задача вирішується у способі профілактики патологічних змін серцево-судинної системи у жінок у періоді перименопаузи, який включає оцінку гормон-продукуючої функції яєчників жінок з визначенням у сироватці крові концентрації фолікулостимулюючого гормону та призначення на тлі лікування серцево-судинних порушень замісної гормональної терапії.

Ознаки, що відрізняють корисну модель від прототипу, є такі: додатково оцінюють функціональний стан репродуктивної системи з визначенням у сироватці крові концентрації інгібіну В пг/мл; здійснюють сумісну оцінку визначених статевих гормонів як ознак перименопаузи; і якщо концентрація ФСГ менш, ніж 30 МО/л, а концентрація інгібіну В пг/мл дорівнює нулю, діагностують у жінок період перименопаузи зі збереженою гормон-продукуючою функцією яєчників та втраченою репродуктивною функцією, що розцінюють як оптимальний терапевтичний період для призначення замісної гормональної терапії у циклічному режимі.

Додатковою ознакою є те, що як препарат замісної гормональної терапії призначають комбінований низько дозований фемостон у мінімальних дозах, достатніх для корекції симптомів клімактеричного синдрому.

Необхідність розробки адекватної стратегії профілактики та лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ) з урахуванням особливостей їх розвитку у жінок обумовлена наступним:

За даними статистики, відносний ризик розвитку ІХС у жінок в постменопаузі приблизно у 2,7 разів вища, ніж у жінок того ж віку, але зі збереженою функцією яєчників. Іншою актуальною проблемою для жінок нашої країни є рання та передчасна менопауза. Так, у Європі середній віковий показник початку клімаксу - 51 рік, а в Україні - 48. У кожній п'ятій жінки (20 %) він починається до 45 років, у 8 % - навіть до 40 років. У молодих жінок з передчасною менопаузою у 5 разів підвищується ризик ССЗ. На сьогоднішній день відомий тісний взаємозв'язок функціонування серцево-судинної та статеві систем у жінок. Для більш успішного вирішення проблеми ССЗ у жінок потребує міждисциплінарного підходу та інтеграційних зусиль як кардіологів, так і гінекологів (И.В. Давыдова Сердечно-сосудистые заболевания в зависимости от гормонального континуума: меры профилактики и стратегии лечения // Кардиология (368).- 2011 (тематический номер)/ в помощь клиницисту).

Новим є те, що сумісна оцінка до лікування гормон-продукуючої функції яєчників у жінок та додатково, згідно корисної моделі, функціонального стану репродуктивної системи надає

можливість більш точно визначати у жінок особливості перебігу періоду перименопаузи та оптимальний терапевтичний період ("терапевтичне вікно") для призначення замісної гормональної терапії, що підвищує ефективність лікування та якість ведення жінок у перименопаузі із супутніми патологічними змінами, зокрема у серцево-судинній системі.

Дослідження за запропонованою корисною моделлю були проведені у відділі атеросклерозу та ішемічної хвороби серця ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України". Обстежено 224 жінок у віці 46-55 років (середній вік $(49,4 \pm 1,37)$). В дослідження не включали жінок з встановленою ІХС. Підставою для призначення низько дозованої ЗГТ є визначений за результатами власних оригінальних досліджень (результати науково-дослідної роботи) оптимальний терапевтичний період ("терапевтичне вікно") та особливості перебігу перименопаузи у 56 жінок зі збереженою гормон-продукуючою функцією яєчників та втраченою репродуктивною функцією. 168 жінкам призначення гормон замісної терапії було недоцільним у зв'язку з тим, що у цих жінок гормон-продукуюча функція яєчників та репродуктивна функції - втрачені.

Математичну обробку даних здійснено на персональному комп'ютері з використанням статичної програми "Statistica". Вірогідність різниць оцінювали за критерієм t-Ст'юдента. Взаємозв'язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

Запропоновану корисну модель здійснюють таким чином: 1. Для оцінки загального стану та виключення жінок з встановленою ІХС проводять стандартне обстеження, яке включає: загальне клінічне дослідження крові та сечі, біохімічне дослідження крові (ліпідний спектр, цукор крові, АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін), ультразвукове дослідження серця, ЕКГ та тест з фізичним навантаженням (третміл-тест).

2. Для більш точного визначення особливостей перебігу періоду перименопаузи у жінок оцінюють гормон-продукуючу функцію яєчників. Для цього у сироватці крові визначають концентрацію фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) імуноферментним методом з використанням набору реактивів Гонадотропін ФА-ФСГ, ООО "Компания Алкор Био" (Російська Федерація) та, згідно з корисною моделлю, додатково оцінюють функціональний стан репродуктивної системи з визначенням у сироватці крові інгібіну В імуноферментним методом з використанням набору реактивів DSL-10-84100 ACTIVE Inhibin B Enzyme-Linked Immunosorbent (ELISA), Diagnostic System Laboratories (США).

3. Здійснюють сумісну оцінку визначених статевих гормонів як ознак перименопаузи.

4. І якщо концентрація ФСГ менш, ніж 30 МО/л, а концентрація інгібіну В пг/мл. дорівнює нулю, діагностують у жінок період перименопаузи зі збереженою гормон-продукуючою функцією яєчників та втраченою репродуктивною функцією, що розцінюють як оптимальний терапевтичний період (для призначення препаратів замісної гормональної терапії у циклічному режимі). Як препарат замісної гормональної терапії використовують комбінований низько дозований препарат фемостон у мінімальних дозах, достатніх для корекції симптомів клімактеричного синдрому.

Ступінь відтворюваності корисної моделі - 95-98 %.

Можливість здійснення корисної моделі у медичній практиці підтверджується клінічними прикладами.

Приклад 1. Хвора М. 45 років, історія хвороби №3115, при надходженні до стаціонару скаржилась на болі, що дають та печуть у прекардіальній області, виникають без чіткого зв'язку з фізичним навантаженням, "припливи", почуття тривоги, серцебиття.

Оскільки відчуття за скаргами жінки відповідають менш, ніж 3-м критеріям типового болювого синдрому його вважають атиповим.

Анамнез захворювання: вважає себе хворою близько 2 місяців, коли почала відмічати появу вищевказаних скарг. В анамнезі життя - нерегулярний менструальний цикл близько 1 року.

Дані об'єктивного дослідження: загальний стан відносно задовільний. Легені: перкуторно-легеневий звук, аускультативно-везикулярне дихання. Серце: тони ритмічні, приглушені, АТ 140/80 мм рт. ст., ЧСС 85 уд/хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка не виступає з під краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького - негативний.

Хворій проводять стандартне обстеження, яке включає: загальне клінічне дослідження крові та сечі, біохімічне дослідження крові (ліпідний спектр, цукор крові, АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін); інструментальні дослідження (ультразвукове дослідження серця, ЕКГ та тест з фізичним навантаженням (третміл-тест)).

Результати інструментальних досліджень:

За даними ЕКГ виявлено синусовий ритм, сегмент ST розташовано на ізолінії, зубці Т у відведеннях I, II, AVL, V5 та V6 згладжені. У хворой наявні порушення процесів реполяризації міокарду. Оцінка даних ЕКГ свідчить про відсутність ознак ішемії міокарду.

За даними ЕХО - кардіографії: структурних та функціональних порушень серця не виявлено.

За результатами тредміл-тесту - проба негативна.

Результати клініко-біохімічних досліджень крові:

У крові: еритроцити $-3,7 \times 10^{12}/л$, Нв $-134 г/л$, лейкоцити $-5,1 \times 10^9/л$, гранулоцити $-60,5 \%$,
 5 лімфоцити $-20,3 \%$, моноцити $-2,7 \%$, ШОЕ $-20 мм/година$; АсАТ $0,25 ммоль/ч.л.$, АлАТ $0,3 ммоль/ч.л.$, глюкоза $-4,8 ммоль/л$; загальний холестерин (ЗХС) $-4,9 ммоль/л$, тригліцериди $-1,9 ммоль/л$, ХС ЛПДНЩ $-0,30 ммоль/л$; ХС ЛПНЩ $-3,0 мкмоль/л$; креатинін крові $-70 мкмоль/л$; сечовина $-5,2 ммоль/л$.

Результати додаткових біохімічних досліджень:

10 Концентрація ФСГ $-15 МО/мл$ (оціночний критерій менш $30 мМЕ/мл$), концентрації інгібіну В пг/мл $-0 пг/мл$. У жінки діагностують період перименопаузи зі збереженою гормон-продукуючою функцією яєчників та втраченою репродуктивною функцією, є пошкодження міокарду, а саме дисгормональна кардіоміопатія. На цій підставі свідчать про оптимальний терапевтичний період і на тлі лікування дисгормональної кардіоміопатії ф-адреноблокатором, беталок $-3ОК$ у дозі $25 мг/добу$ призначають комбінований низько дозований препарат замісної гормональної терапії фемостон $1/10(1 пігулка на добу)$ у циклічному режимі.

Через 3 місяці здійснюють контроль ефективності комплексної терапії: самопочуття пацієнтки покращилось, а саме відчуття серцебиття не виникало, біль у прекардіальній області відсутня, почуття тривоги, "припливи" відсутні.

20 Приклад 2. Хвора Б. 48 років, історія хвороби №867, при надходженні до стаціонару скаржилась на стискуючі, пекучі за грудинні болі без чіткого зв'язку з фізичним навантаженням. Загрудинний біль тримається приблизно 15 хв., припиняється самостійно у спокої. Також пацієнтку хвилює відчуття "жару", пітливість, емоційна лабільність, порушення сну.

25 Оскільки відчуття за скаргами жінки відповідають менш, ніж 3-м критеріям типового болювого синдрому його вважають атиповим.

Анамнез захворювання: вважає себе хворою біля 6 місяців, з моменту коли почала відмічати появу стискуючого, печучого загрудинного болю. В анамнезі життя - відсутній менструальний цикл близько 1 року.

30 Дані об'єктивного дослідження: загальний стан відносно задовільний, гіперемія щік. Легені: перкуторно - легеневий звук, аускультативно - везикулярне дихання. Серце: тони ритмічні, приглушені, АТ $160/90 мм рт. ст.$, ЧСС $92 уд. за 1 хвилину$. Живіт м'який, безболісний. Печінка не виступає з під краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Симптом Пастернацкого негативний.

35 Хворій проводять стандартне обстеження, яке включало: загальне клінічне дослідження крові та сечі, біохімічне дослідження крові (ліпідний спектр, цукор крові, АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін); інструментальні дослідження (ультразвукове дослідження серця, ЕКГ та тест с фізичним навантаженням (тредміл-тест)).

Результати інструментальних досліджень:

40 За даними ЕКГ виявлено синусовий ритм, сегмент ST розташовано на ізолінії, зубці Т у відведеннях I, II, AVL, V5 та V6 згладжені, що свідчить про порушення процесів реполяризації міокарду. Оцінка даних ЕКГ свідчить про відсутність ознак ішемії міокарду.

За даними ЕХО - кардіографії структурних та функціональних порушень серця не виявлено.

За результатами тредміл-тесту - проба сумнівна.

Результати клініко-лабораторних досліджень крові:

45 У крові: еритроцити $-4,33 \times 10^{12}/л$, Нв $-154 г/л$, лейкоцити $-6,2 \times 10^9/л$, гранулоцити $-67,6 \%$, лімфоцити $-28,8 \%$, моноцити $-3,6 \%$, ШОЕ $-15 мм/година$; АсАТ $0,21 ммоль/ч.л.$, АлАТ $-0,25 ммоль/ч.л.$, глюкоза $-5,1 ммоль/л$; загальний холестерин (ЗХС) $-4,4 ммоль/л$, тригліцериди $-1,11 ммоль/л$, ХС ЛПДНЩ $-0,27 ммоль/л$; ХС ЛПНЩ $-2,4 мкмоль/л$; ХС ЛПВЩ $-0,9 ммоль/л$, креатинін крові $-65 мкмоль/л$; сечовина $-4,5 ммоль/л$.

50 Результати додаткових біохімічних досліджень крові:

Концентрація ФСГ $-60 МО/мл$, що більш ніж оціночний критерій (ФСГ менш ніж $30 МО/мл$), концентрації інгібіну В пг/мл $-0 пг/мл$.

55 Встановлюють діагноз: період перименопаузи, гормон-продукуюча функція яєчників та репродуктивна функції втрачені, є пошкодження міокарду, а саме дисгормональна кардіоміопатія. На цій підставі свідчать що призначення препарату замісної гормональної терапії недоцільне. При цьому для лікування дисгормональної кардіоміопатії призначають β -адреноблокатор (беталок-3ОК у дозі $25 мг/добу$).

Через 3 місяця здійснюють контроль ефективності терапії: загрудинний біль зменшився, відчуття "жару", пітливість, емоційна лабільність, порушення сну зменшились, артеріальний

тиск зменшився (140/90 мм рт. ст.). Рекомендовано продовжити титрувати дозу β - адреноблокатора до цільової.

Технічний результат. Використання корисної моделі у медичній практиці забезпечує можливість більш точно визначати у жінок особливості перебігу періоду перименопаузи та оптимальний терапевтичний період ("терапевтичне вікно") для призначення замісної гормональної терапії. А це, в свою чергу, дозволить попереджати розвиток ранньої ІХС та підвищити якість життя жінок у періоді перименопаузи.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10

1. Спосіб профілактики патологічних змін серцево-судинної системи у жінок у періоді перименопаузи, який включає оцінку гормон-продукуючої функції яєчників у жінок з визначенням у сироватці крові концентрації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та призначення на тлі лікування серцево-судинних порушень замісної гормональної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково оцінюють функціональний стан репродуктивної системи з визначенням у сироватці крові концентрації інгібіну В пг/мл, здійснюють сумісну оцінку визначених статевих гормонів як ознак перименопаузи і, якщо значення концентрації ФСГ менш ніж 30 МО/л, а концентрація інгібіну В пг/мл дорівнює нулю, діагностують у жінок період перименопаузи зі збереженою гормон-продукуючою функцією яєчників та втраченою репродуктивною функцією, що розцінюють як оптимальний терапевтичний період ("терапевтичне вікно") для призначення замісної гормональної терапії у циклічному режимі.

15

20

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як препарат замісної гормональної терапії призначають комбінований низькодозований фемостон у мінімальних дозах, достатніх для корекції симптомів клімактеричного синдрому.

25

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601