

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВПЛИВУ ТЕРАПІЇ З
ЗАСТОСУВАННЯМ БІВАЛОСУ В ЛІКУВАННІ
ЖІНОК ІЗ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА
СИСТЕМНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ В
ПОСТМЕНОПАУЗІ**

О.І.Нішкумай

Луганський державний медичний університет

Вступ

За даними епідеміологічних досліджень в період постменопаузи відмічається суттєве зростання захворюваності на ішемічну хворобу серця (ІХС), збільшення кількості інфарктів міокарда (ІМ) [1, 2, 14] та переломів кісток внаслідок остеопорозу [5].

В сучасних умовах проблема остеопорозу набула особливого значення в результаті двох взаємопов'язаних демографічних процесів: значного збільшення в популяції людей літнього віку та кількості жінок в постменопаузі [10]. За даними експертів ВООЗ, остеопороз вже займає третє місце після серцево-судинних захворювань і цукрового діабету в рейтинзі медико-соціальних проблем сучасності, що обумовлено поперше усього його ускладненнями, які визначають тривалість і якість життя, призводять до інвалідності або передчасної смерті [8, 11, 12, 13]. В Україні за даними медичної статистики розповсюдженість остеопорозу у жінок старшого віку складає 20-39%, у чоловіків - 9-23% [3].

Результати досліджень останніх років вказують на наявність спільних патогенетичних механізмів, які обумовлюють розвиток у період постменопаузи атеросклерозу та системного остеопорозу (СОП) [6]. Проте, ці механізми вивчені ще недостатньо. Зокрема, відсутні дані щодо зв'язку між показниками ліпідного обміну, тривалістю постменопаузи та змінами мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

Існують поодинокі дані, що матричні білки, які знайдені в кістках та медії (остеопонтин, остеонектин, остеопротегерин

(ОПГ), можуть відігравати важливу роль в резорбції кісток і розвитку атеросклерозу.

Для лікування остеопорозу використовують: селективні модулятори рецепторів до естрогену (тамоксифен), бісфосфонати (алендронат, ібандронат, ризендронат), кальцитоніни, стронцію ранелат, препарати кальцію та вітаміну D. Але, серед відомих лікарських засобів тільки стронцію ранелат спроможний одночасно зменшувати резорбцію кістки та одночасно стимулювати формування кістки [4]. Стронцій відомий як агоніст кальцій-чутливих рецепторів (CaSR), впливаючий на реплікацію остеобластів. Підвищуючи активність остеобластів, він зменшує диференціювання преостеокластів та резорбційної активності остеокластів. Відкриття ліганда (RANKL) рецептора активатора клітинного фактору каппа В (RANK) дозволило оцінити сигнали остеобластів, які регулюють диференціювання остеокластів. Стронцій ранелат стимулює синтез ОПГ остеобластами, який гальмує диференціювання преостеокластів в зрілі клітини і стимулює апоптоз зрілих остеокластів, зменшуючи їх активність та синтез ферментів [2, 11]. Не проводились дослідження щодо ефективності використанні статинів, препаратів кальцію та вітаміну D, стронцію ранелату в жінок із ІХС у поєднанні з СОП в постменопаузальному періоді.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно з основними планами науково-дослідних робіт (НДР) Державної установи "Інститут геронтології АМН України" за темою НДР "Дослідження взаємозв'язку між поліморфізмом генів рецепторів вітаміну D3 і естрогенів, розвитком остеопорозу та ефективністю його лікування" (№ держреєстрації 0106U001525) та Луганського державного медичного університету (ЛугДМУ) і є фрагментом НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини "Остеопороз та остеопенічний синдром у жінок з ішемічною хворобою серця в постменопаузі: клініко-патогенетичні особливості, діагностика, лікування та медична реабілітація" (№ держреєстрації 0106U009528).

Мета дослідження: на підставі вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу ішемічної хвороби серця і сис-

темного остеопорозу у жінок в постменопаузі оцінити ефективність впливу комбінації симвастатину, кальцеїну авансу, бівалосу на показники ліпідного обміну, структурно-функціонального стану кісткової системи, ендотеліальної функції в жінок із ІХС у поєднанні з СОП в постменопаузальному періоді.

Матеріали та методи дослідження

Для виявлення характеру змін біохімічних та денситометричних показників 119 жінок було обстежено в Луганському обласному кардіологічному диспансері на базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Луганського державного медичного університету, які були розподілені на наступні групи: I група - 32 жінки постменопаузального віку з наявністю ІХС без СОП (середній вік $57,2 \pm 5,24$ років) з тривалістю менопаузи (ТМП) понад 10 років (у середньому $16,25 \pm 4,3$ років); II група - 28 жінок постменопаузального віку без ІХС та СОП (середній вік $56,7 \pm 3,34$ років); з тривалістю менопаузи (ТМП) понад 10 років (у середньому $17,15 \pm 5,3$ років) III група - 33 жінки з ІХС та СОП (середній вік $58,2 \pm 9,24$ років) з тривалістю менопаузи (ТМП) понад 10 років (у середньому $17,25 \pm 6,3$ років), IV група - 26 жінок без ІХС з СОП (середній вік $55,5 \pm 3,25$ років) з ТМП понад 10 років (у середньому $15,3 \pm 4,2$ років).

Верифікацію ІХС здійснювали відповідно з Наказом МОЗ України № 436 (2006) і рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2007). Всім жінкам проводилося анкетування за допомогою модифікованого опитувальника G. Rose, аналіз анамнезу захворювання, життя, фізикальне та електрокардіографічне (ЕКГ) обстеження. Визначення ступеню коронарної недостатності проводили за допомогою велоергометричного тесту (ВЕМ) під контролем ЕКГ при відсутності протипоказань. У разі наявності протипоказань для вточнення функціонального класу (ФК) стабільної стенокардії дотримувалися критеріїв Канадської асоціації серця. Для оцінки класу серцевої недостатності (СН) користувалися класифікацією хронічної серцевої недостатності Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA, 1973).

Загальноприйнятні лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, визначення вмісту глюкози

крові. Для оцінки стану ліпідного обміну вивчали за допомогою уніфікованих біохімічних методів: вміст тригліцеридів (ТГ), ЗХ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, розраховували індекс атерогенності (ІА). Функціональний стан судинного ендотелію визначали за вмістом ET-1 у плазмі крові за допомогою імуноферментного набору фірми "Amersham Pharmacia Biotech" та колонок для афіної хроматографії фірми "Amersham Pharmacia Biotech". Метод визначення кінцевих стабільних метаболітів NO в крові базувався на відновленні нітратів (NO_3) до нітритів (NO_2) з визначенням останніх за реакцією з реактивом Грісу. Оптичну щільність виміряли на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 540 нм. Розрахунок кількості нітритів здійснювався за калібрувальним графіком. Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини проводили на апараті "Achilles+" фірми "Lunar" (США). Нормальний стан кісткової тканини визначали при значенні Т-показника (відхилення від референтного значення пікової кісткової маси здорової людини) до $-1,0$ SD, остеопенію - від $-1,0$ до $-2,5$ SD, остеопороз - при $< -2,5$ SD.

Стан кісткового гомеостазу, а саме: маркери резорбції (С-термінальний телопептид (СТП CrossLaps) визначали ІФА за допомогою набору "Serum CrossLaps ELISA" фірми "Nordicbiosciens" (Данія), маркери формування (остеокальцин - ОК) -ІФА, з використанням набору "Osteocalcin ELISA" фірми "Nordicbiosciens" (Данія), остеопротегерин (ОПГ) - гетерогенним методом (опосередкований ферментом імуносорбційний аналіз), за допомогою набору "Human Osteoprotgerin Instant ELISA" виробництва "Bender MedSystems" (Австрія).

Для вивчення впливу запропонованої терапії на біохімічні показники та структурно-функціональний стан кісткової тканини і кісткового метаболізму з обстежених було відібрано 63 пацієнтки (середній вік $57,2 \pm 8,21$ років) з ІХС, стабільною стенокардією напруги I-II ФК з дисліпідемією при наявності змін інтими-медії та структурно-функціонального стану кісткової тканини, рандомізованих за віком та ТМП, яких розподілили на наступні підгрупи: I підгрупа (32 пацієнтки) - призначалася стандартна терапія ІХС у відповідності до Наказу МОЗ

України № 436 (2006) "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Кардіологія", включаючи статини (вазіліп у дозі 20 мг на добу після вечері впродовж 6 місяців) та додатково до стандартної терапії ІХС призначали препарат кальцію та вітаміну D (кальцемін адванс) по 2 таблетки на добу вранці та ввечері впродовж 6 місяців й алендрол 70 мг і таблетку за 30 хвилин до сніданку 1 раз на тиждень; II підгрупа (31 особа) - додатково до стандартної терапії ІХС (включаючи статини (вазіліп у дозі 20 мг на добу після вечері впродовж 6 місяців) призначали препарат кальцію й вітаміну D (кальцемін адванс) та стронцію ранелат (бівалос) по 1 саше 2 г, розчинивши попередньо в 1 склянці води ввечері після їжі та прийому лікувальних засобів внутрішньо щоденно. Оцінку ефективності лікування проводили через 3 та 6 місяців.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на базі обчислювального центру Східно-Українського національного університету ім. В.Даля за допомогою одного та багатofакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2000, Microsoft Excel 6.1/ prof та Statistica. При проведенні статистичної обробки використовували параметричні і непараметричні методи аналізу: обчислювали середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню похибку (τ), вірогідність різниць результатів дослідження (p), критерій Фішера (F). Для з'ясування кореляційного зв'язку між окремими показниками визначали коефіцієнт r парної рангової кореляції і проводили лінійний регресійний аналіз, однофакторний дисперсійний аналіз (Апова). Відмінності в параметрах між групами визначали за допомогою критерію Шеффе (Scheffe's test); багатofакторний аналіз здійснювали з використанням методу головних компонентів. З метою оцінки різниці у порівнюваних групах із певним ступенем вірогідності використовували критерій 2 та критерій t Стьюдента.

Отримані результати та їх обговорення

При виявленні характеру змін вивчених біохімічних показників ліпідного обміну (табл.1) вірогідне підвищення рівня ТГ

визначалося в III групі у порівнянні з I, II та IV групами ($p < 0,05$). Вміст ЗХ був вірогідно підвищений у пацієток III групи у порівнянні з хворими жінками I, II та IV груп ($p < 0,05$). Рівень ХС ЛПВЩ був більш значно зниженим у жінок III групи у порівнянні з жінками IV групи ($p < 0,05$). Відмічалось підвищення рівня ХС ЛПНЩ у пацієток III групи з вірогідною різницею у порівнянні з I, II та IV групами ($p < 0,05$). Рівень ХС ЛПДНЩ у жінок III групи був вищим як у порівнянні з нормою, так й з показниками у жінок I ($p = 0,05$), II ($p = 0,05$) та IV груп ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Зміни показників ліпідного обміну залежно від наявності ішемічної хвороби серця та системного остеопорозу у жінок в постменопаузі

Показники	I група n=32	II група n=28	III група n=33	IV група n=26
ТГ, ммоль/л	1,45±0,06	1,38±0,05	1,74±0,07* **	1,19±0,08* ***
ЗХ, ммоль/л	5,35±0,12	5,42±0,1	6,39±0,13* **	5,56±0,13 ***
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,66±0,03	0,62±0,04	0,78±0,04	0,53±0,05* ***
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,8±0,08	3,69±0,09	4,6±0,06* **	3,9±0,06***
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,97±0,23	1,02±0,2	0,96±0,03	1,17±0,02* ** ***

Примітки: * - вірогідна різниця в порівнянні з показниками I групи, $p < 0,05$; ** - вірогідна різниця в порівнянні з показниками II групи, $p < 0,05$; *** - вірогідна різниця в порівнянні з показниками III групи, $p < 0,05$.

При дослідженні впливу дисліпідемії на стан судин було відмічено, що у 38,5% жінок I групи патологічні зміни інтими-медії не виявлені, а у 61,5% хворих визначалися прояви ліпоматозу судин. У 83,3% пацієток II групи зміни інтими-медії сонних артерій не виявлялися, у 16,7% - відмічалися ознаки ліпоматозу. У 87,9% пацієток III групи спостерігалася наявність ліпоматозу в той час, як в IV групі ліпоматоз відмічався у 84,0% обстежених жінок.

При дослідженні функції ендотелію було виявлено (табл.2), що у пацієнок I групи рівень ET-1 був підвищеним у порівнянні з показниками II групи ($p < 0,01$), водночас зменшувався вміст NO_2 ($p < 0,01$), та NO_3 ($p < 0,01$). У пацієнок II групи рівень ET-1 складав у середньому $4,46 \pm 0,18$ пг/мл і був значно нижчим у порівнянні з I, III та IV групами ($p < 0,05$); рівні NO_2 , NO_3 були вірогідно вищими у порівнянні з I, III та IV групами ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Показники ендотеліальної функції залежно від наявності ішемічної хвороби серця та системного остеопорозу в жінок у постменопаузі

Показники	I група n=32	II група n=28	III група n=33	IV група n=26
ET-1, пг/мл	$6,48 \pm 0,21$	$4,46 \pm 0,18^*$	$6,96 \pm 0,22^*$ **	$6,09 \pm 0,2$ ** ***
NO_2 , мкмоль/л	$11,35 \pm 0,19$	$14,18 \pm 0,27^*$	$10,19 \pm 0,18^*$ **	$12,23 \pm 0,18$ ** ***
NO_3 , мкмоль/л	$21,3 \pm 0,16$	$25,62 \pm 0,36^*$	$20,26 \pm 0,27^*$ **	$22,94 \pm 0,26$ ** ***

Примітки: * - вірогідна різниця в порівнянні з показниками I групи, $p < 0,05$; ** - вірогідна різниця в порівнянні з показниками II групи, $p < 0,05$; *** - вірогідна різниця в порівнянні з показниками III групи, $p < 0,05$.

У жінок IV групи рівень ET-1 вірогідно підвищувався у порівнянні з пацієнтками I, II та IV груп ($p < 0,05$), а вміст NO_2 та NO_3 - знижувався ($p < 0,05$). Найбільш виражені зміни функції ендотелію спостерігалися у пацієнок III групи: рівень ET-1 вірогідно підвищувався у порівнянні з показниками II групи ($p < 0,01$), а вміст кінцевих метаболітів NO_2 та NO_3 був вірогідно зменшеним ($p < 0,01$).

Аналіз структурно-функціонального стану кісткової тканини дозволив виявити (табл.3) вірогідне зниження T-показника в I групі у порівнянні з пацієнтками II групи ($p < 0,05$). У пацієнок IV групи визначалося вірогідне зменшення цього показника ($p < 0,05$), при порівнянні з якою T-показник у пацієнок III групи мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$).

Таблиця 3

Зміни показників структурно-функціонального стану кісткової тканини залежно від наявності ішемічної хвороби серця та системного остеопорозу у жінок в постменопаузі

Показники	I група n=32	II група n=28	III група n=33	IV група n=26
T-показник, SD	$-1,02 \pm 1,16$	$-0,1 \pm 0,17^*$	$-2,13 \pm 0,28^*$ **	$-1,87 \pm 0,26^*$ **
СТП, нг/мл	$0,28 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,04^*$	$0,43 \pm 0,05^*$ **	$0,45 \pm 0,02^*$ **
ОК, нг/мл	$11,52 \pm 0,43$	$37,29 \pm 1,36^*$	$8,03 \pm 0,38^*$ **	$22,22 \pm 1,17^*$ ** ***
ОПГ, нг/мл	$22,22 \pm 4,14$	$128,02 \pm 6,99^*$	$13,67 \pm 2,96^*$ **	$46,75 \pm 2,08^*$ ** ***

Примітки: * - вірогідна різниця в порівнянні з показниками I групи, $p < 0,05$; ** - вірогідна різниця в порівнянні з показниками II групи, $p < 0,05$; *** - вірогідна різниця в порівнянні з показниками III групи, $p < 0,05$.

Рівень СТП не мав вірогідної різниці в III групі у порівнянні з IV ($p > 0,05$) та був значно вищим у порівнянні з I та II групами ($p < 0,05$). Рівень ОК був найбільшим в II групі обстежених жінок у порівнянні з IV ($p < 0,01$) та вірогідно зменшувався в I та найбільше в III групах ($p < 0,01$). Рівень ОПГ був найвищим в II групі, зменшувався в IV ($p < 0,001$), I ($p < 0,001$) групах та, особливо, в III групі ($p < 0,0001$). Кореляційний аналіз дозволив встановити, що рівень ОПГ у жінок III групи мав помірну негативну кореляцію з ТГ ($r = -0,57$; $p < 0,05$); ХС ЛПДНЩ ($r = -0,49$; $p < 0,05$) та атеросклерозом судин ($r = -0,47$; $p < 0,05$) значну - з ET-1 ($r = -0,91$; $p < 0,001$) й сильну позитивну кореляцію з ОК ($r = +0,93$; $p < 0,001$) та помірну - з T-показником ($r = +0,46$; $p < 0,05$). Це вказує на те, що зниження ОПГ - представника системи RANK (receptor activation of nuclear factor - kappa B) є спільним фактором ризику розвитку як ІХС, так і СОП.

Для корекції виявлених біохімічних, імунологічних та структурно-функціональних порушень кісткової тканини застосовувалися різні комбінації препаратів. Стандартна терапія ІХС з застосуванням вазіліну, кальцеїну адвансу й алендросу призводила до вірогідного покращення показників ліпідного обміну у

порівнянні з вихідним рівнем: при обстеженні через 3 та 6 місяців вміст ТГ зменшувався з $1,64 \pm 0,12$ мкмоль/л до $1,33 \pm 0,11$ та $0,95 \pm 0,08$ мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$); ЗХ - з $6,4 \pm 0,18$ мкмоль/л до $5,17 \pm 0,12$ ($p = 0,05$) та $4,2 \pm 0,13$ мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$); ХС ЛПНЩ - з $4,64 \pm 0,08$ мкмоль/л до $3,63 \pm 0,06$ ($p = 0,05$) та $2,6 \pm 0,15$ мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$); ХС ЛПДНЩ - з $0,74 \pm 0,1$ мкмоль/л до $0,6 \pm 0,1$ мкмоль/л ($p < 0,05$) та $0,42 \pm 0,08$ мкмоль/л ($p < 0,01$) відповідно. ХС ЛПВЩ збільшувався з $0,9 \pm 0,02$ мкмоль/л до $1,12 \pm 0,03$ ($p = 0,05$) та до $1,2 \pm 0,01$ мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$). Корекція дисліпидемії призводила до покращення функції ендотелію, яка проявлялася в зменшенні вмісту ET-1 з $6,8 \pm 0,13$ пг/мл до $5,6 \pm 0,12$ пг/мл ($p < 0,05$) через 3 місяця та до $5,0 \pm 0,11$ пг/мл ($p < 0,01$) через 6 місяців з початку лікування. Спостерігалось також вірогідне збільшення NO_2 - з $10,2 \pm 0,05$ мкмоль/л до $12,9 \pm 0,06$ мкмоль/л ($p < 0,01$) через 3 місяця та до $14,2 \pm 0,05$ мкмоль/л ($p < 0,01$) через 6 місяців лікування. Рівень NO_3 вірогідно збільшувався - з $20,8 \pm 0,13$ мкмоль/л до $23,2 \pm 0,12$ мкмоль/л ($p < 0,05$) через 3 місяця лікування та до $25,4 \pm 0,18$ мкмоль/л ($p < 0,01$) через 6 місяців з початку лікування, що призводило до підвищення рівня ОПГ з $15,8 \pm 0,12$ пг/мл до $23,2 \pm 0,11$ пг/мл ($p < 0,01$) через 3 місяця та до $29,85 \pm 0,2$ мкмоль/л ($p < 0,01$) через 6 місяців від початку застосування терапії.

Рівень ОК в ході терапії зростав з $8,36 \pm 0,12$ пг/мл до $9,06 \pm 0,13$ пг/мл ($p = 0,05$) через 3 місяці та до $12,92 \pm 0,32$ пг/мл після 6 місяців терапії ($p < 0,05$). Рівень маркера резорбції СТГ зменшувався з $0,49 \pm 0,03$ пг/мл до $0,42 \pm 0,03$ пг/мл через 3 місяці ($p > 0,05$) та до $0,3 \pm 0,02$ пг/мл ($p < 0,05$) через 6 місяців лікування. Т-показник мав лише незначну тенденцію до змінення з $-1,97 \pm 0,15$ SD до $-1,85 \pm 0,15$ SD через 3 та до $-1,67 \pm 0,19$ SD через 6 місяців лікування ($p > 0,05$).

Застосування комбінації статинів (вазіліп), препарату кальцію і вітаміну D (кальцеїн адванс), стронцію ранелату (бівалос) сприяло вірогідному зменшенню проявів дисліпидемії. Так, рівень ТГ зменшувався з $1,61 \pm 0,12$ мкмоль/л до початку лікування до $1,26 \pm 0,11$ мкмоль/л та $0,8 \pm 0,06$ мкмоль/л ($p < 0,01$) відповідно через 3 та 6 місяців терапії; ЗХ - з $6,79 \pm 0,09$ мкмоль/л

л відповідно до $5,64 \pm 0,12$ мкмоль/л та $4,12 \pm 0,08$ мкмоль/л через 3 та 6 місяців ($p < 0,05$); ХС ЛПНЩ - з $4,58 \pm 0,12$ мкмоль/л до $4,03 \pm 0,08$ мкмоль/л та $2,62 \pm 0,06$ мкмоль/л через 3 та 6 місяців відповідно ($p < 0,01$); ХС ЛПДНЩ - з $0,76 \pm 0,06$ мкмоль/л до $0,57 \pm 0,05$ мкмоль/л та $0,35 \pm 0,04$ мкмоль/л через 3 та 6 місяців лікування ($p < 0,01$). Рівень ХС ЛПВЩ мав лише незначну тенденцію до збільшення - з $0,9 \pm 0,12$ мкмоль/л до $1,02 \pm 0,14$ мкмоль/л через 3 місяця лікування ($p > 0,05$) та вірогідно підвищувався через 6 місяців з початку лікування - до $1,2 \pm 0,09$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Застосування вказаної комбінації препаратів позитивно впливало також на функцію ендотелію: вже через 3 місяці лікування відмічалось вірогідне зменшення рівня ET-1 - з $6,84 \pm 0,12$ пг/мл до $5,1 \pm 0,08$ ($p < 0,05$), а через 6 місяців - до $4,53 \pm 0,06$ пг/мл ($p < 0,01$). Вміст NO_2 та NO_3 збільшувався через 3 місяці відповідно з $10,3 \pm 0,2$ мкмоль/л до $13,0 \pm 0,17$ мкмоль/л та з $20,34 \pm 0,15$ мкмоль/л до $23,8 \pm 0,16$ мкмоль/л ($p < 0,05$) та через 6 місяців до $15,39 \pm 0,18$ мкмоль/л та $25,37 \pm 0,22$ мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$). Рівень ОПГ протягом лікування збільшувався - з $14,6 \pm 0,27$ пг/мл до $27,84 \pm 0,55$ пг/мл після 3 місяців лікування та до $41,25 \pm 0,65$ пг/мл після 6 місяців з початку лікування ($p < 0,001$). Його збільшення було вірогідно вищим через 3 та 6 місяців лікування у порівнянні з показниками пацієнток, яким було призначено стандартну терапію ІХС з застосуванням вазіліпу, кальцеїну адвансу ($p < 0,05$), що обумовлено унікальним механізмом впливу бівалосу. Т-показник мав тенденцію до збільшення з $-1,94 \pm 0,14$ SD до $-1,83 \pm 0,15$ SD через 3 місяця ($p > 0,05$) з вірогідною різницею через 6 місяців ($-1,56 \pm 0,12$ SD; $p = 0,02$). Маркер резорбції СТГ знижувався через 3 місяця з початку лікування з $0,48 \pm 0,04$ пг/мл до $0,43 \pm 0,03$ пг/мл ($p < 0,05$) та до $0,2 \pm 0,02$ пг/мл через 6 місяців лікування ($p < 0,05$). Рівень ОК вірогідно підвищувався - через 3 місяця з $8,45 \pm 0,3$ пг/мл до $10,12 \pm 0,25$ пг/мл ($p < 0,05$) та до $17,16 \pm 0,5$ пг/мл ($p < 0,01$) через 6 місяців лікування.

Таким чином, аналіз ефективності лікування при додатковому включенні до схеми стандартної терапії ІХС з застосуванням вазіліпу, кальцеїну адванс інноваційного препарату бівалосу показав її позитивний вплив не тільки на стан ліпідного обміну,

функцію ендотелію, але й вірогідно кращий вплив на рівень ОПГ, маркеру кісткоутворення ОК, маркеру резорбції СТП, Т-показника у пацієток з ІХС в постменопаузальному періоді з СОП і може визчатися як патологенетично обгрунтоване.

Висновки

1. Існують зв'язки між показниками ліпідного обміну, функцією ендотелію та структурно-функціонального стану кісткової тканини

2. Дисліпідемія негативно впливає на структурно-функціональний стан кісткової тканини, що проявляється зниженням рівня маркеру кісткоутворення ОК, Т-показника, рівня ОПГ, яке найбільш виражене в пацієток із СОП у поєднанні з ІХС.

3. У жінок із ІХС та СОП виявлено кореляційні зв'язки ОПГ з ТГ ($r=-0,57$; $p<0,05$); ХС ЛПДНЩ ($r=-0,49$; $p<0,05$) та атеросклерозом судин ($r=-0,47$; $p<0,05$) значну - з ЕТ-1 ($r=-0,91$; $p<0,001$) й сильну позитивну кореляцію з ОК ($r=+0,93$; $p<0,001$) та помірну - з Т-показником ($r=+0,46$; $p<0,05$). Це вказує на те, що зниження ОПГ - представника системи RANK (receptor activation of nuclear factor - kappa B) є спільним фактором ризику розвитку як ІХС, так і СОП.

4. Включення до схеми стандартної терапії ІХС, поєднаної з СОП, комбінації препаратів вазіліпу, кальцеміну адванс та бівалосу сприяло нормалізації стану ліпідного обміну (зниженню ТГ, ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та підвищенню ХС ЛПВЩ, функції ендотелію (зниження рівня ЕТ-1, підвищення NO2 та NO3) й особливо - підвищенню рівня ОПГ, ОК, Т-показника та зменшення СТП через 3 та 6 місяців лікування, що є патологенетично обгрутованим.

5. Необхідно продовжити вивчення впливу стандартної терапії ІХС, поєднаної з СОП, комбінації препаратів вазіліпу, кальцеміну адванс та бівалосу на цитокиновий профіль крові у даного контингенту хворих.

Література

1. Атеросклероз и остеопороз : обций взгляд на проблему / Б.И.Гельцер, Е.А.Кочеткова, Е.Ф.Семисотова [и др.] // *Терапевтический архив*. - 2006. - № 10. - С.81-85.

2. Дыдыкина И.С. Остеопороз: от клинико-экономической характеристики заболевания к клинической эффективности и безопасности стронция ранелата (бивалоса) / И.С. Дыдыкина, В.В. Цурко // *Терапевтический архив*. - 2008. - Т.80, № 5. - С. 85-91.

3. Казимирко В.К. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение / В.К.Казимирко, В.Н.Коваленко, В.И. Мальцев. - Киев : Морион, 2006. - 160 с.

4. Насонова В.А. Исследование эффективности и безопасности лечения бивалосом (стронция ранелат) постменопаузального остеопороза : результаты Российского многоцентрового исследования / В.А.Насонова // *Терапевтический архив*. - 2008. - Т.80, № 5. - С.47-52.

5. Поворознюк В.В. Особливості тілобудови, менструальної функції та структурно-функціонального стану кісткової тканини в жінок у постменопаузальному періоді з переломами коліса / В.В.Поворознюк, Н.В.Григор'єва // *Травма*. - 2006. - Том 7, № 3. - С.407-410.

6. Bagger Y.Z. Radiographic measure of aorta calcification is a sitespecific predictor of bone loss and fracture risk at the hip / Y.Z.Bagger, L.B. Tanko // *J. Intern. Med.* - 2006. - Vol. 259 (6). - P.598-605.

7. Baldini V. Cardiovascular disease and osteoporosis / V.Baldini, M.Mastropasqua // *J. Endocrinol. Invest.* - 2005. - Vol.28. - P. -69-72.

8. Castelo-Branco. Quality of life, clinical aspects and relationships between obesity and menopause / Castelo-Branco // *Maturitas*. - 2009. - Vol. 63, Suppl. 1. - P. S56.

9. Hofbauer L.C. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification ? / L.C.Hofbauer, M.Schoppet // *Lancet*. - 2006. - Vol.358. - P.257-259.

10. Guidance for the diagnosis and treatment of osteoporosis in postmenopausal women / Kanis J., Burlet N., Cooper C. [e.a.] // *Osteoporosis Int.* - 2008. - Vol.19. - P.339-428.

11. Kanis J.A. On behalf of the World Health Organization Scientific Group. Technical Report / J.A.Kanis. - Sheffield: WHO Collaborating Centre, University Of Sheffield, 2007. - 52 p.

12. Kanis J.A. Frax® : the who risk calculator for fracture risk / A. Kanis // *Maturitas*. - Vol. 63, Suppl. 1. - P. S3.

13. Meunier P.J. Evidence-based medicine and osteoporosis: a comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis randomized clinical trials / P.J.Meunier // *Int. J. Clin. Pract.* - 1999. - Vol. 53. - P.122-129.

14. Volumetric and areal bone mineral density measures are associated with cardiovascular disease in older men and women: the health, aging and body composition study / G.N. Farhat, E.S. Strotmeyer, A.B. Newman [e. a.] // *Calcif. Tissue Int.* - 2006. - Vol. 79. - P.100-111.

Резюме

Нішкумай О.І. Оцінка ефективності впливу терапії з застосуванням бівалосу в лікуванні жінок із ішемічною хворобою серця та системним остеопорозом в постменопаузі.

Робота присвячена вирішенню актуальної проблеми, яка має наукове, практичне і соціальне значення - підвищення ефективності діагностики і лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) в поєднанні з системним остеопорозом (СОП) у жінок у постменопаузальному періоді шляхом виявлення клініко-патогенетичних особливостей перебігу цих захворювань. Найбільш виражені порушення показників ліпідного обміну виявлялися в групі жінок з ІХС і СОП в постменопаузі, де також відмічалися найбільш виражені порушення стану кісткової тканини, які підтверджувалися змінами маркерів кісткового метаболізму - достовірно низькими рівнями ОК і ОПГ. Кореляційний аналіз показав, що рівень ОПГ у жінок з ІХС і СОП в постменопаузі мав негативну кореляцію з ТГ, ХС ЛПДНЩ, ліпоматозом судин, ET-1 і позитивну кореляцію з ОК і Т-показником. Це вказує на центральну роль системи рецептора активації ліганду клітинного чинника κB RANK (receptor activation of nuclear factor - κ B, RANK) в патогенезі як остеопорозу, так і атеросклерозу. Аналіз ефективності лікування жінок з ІХС і СОП при додатковому включенні в схему стандартної терапії ІХС комбінації препаратів вазиліпу, кальцеїну адванс і бівалосу показав найбільш виражений позитивний вплив на показники ліпідного обміну, показники ендотеліальної функції, рівень ОПГ і маркерів кісткоутворення ОК і резорбції СТП, Т-показника у пацієнток з ІХС у постменопаузальному періоді при ліпоматозі судин і змінами структурно-функціонального стану кісткової тканини і може бути рекомендовано як патогенетично обґрунтоване.

Ключові слова: остеопороз, жінки, постменопауза, ішемічна хвороба серця, бівалос.

Резюме

Нішкумай О.И. Оценка эффективности влияния терапии с применением бивалоса в лечении женщин с ишемической болезнью сердца и системным остеопорозом в постменопаузе.

Робота посвящена решению актуальной проблемы, которая имеет научное, практическое и социальное значение - повышение эффективности диагностики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с системным остеопорозом (СОП) у женщин в постменопаузальном периоде путем выявления клиничко-патогенетических особенностей течения этих заболеваний. Наиболее выраженные нарушения показателей липидного обмена выявлялись в группе женщин с ИБС и СОП в постменопаузе, где также отмечались более выраженные нарушения состояния костной ткани, которые подтверждались изменениями маркеров костного метаболизма - достоверно низкими уровнями ОК и ОПГ. Корреляционный анализ показал, что уровень ОПГ у женщин с ИБС и СОП в постменопаузе имел негативную корреляцию с ТГ, ХС ЛПОНП, липоматозом сосудов, ET-1 и позитивную корреляцию с ОК и Т-показателем. Это указывает на центральную роль системы рецептора активации лиганда клеточного фактора κB RANK (receptor activation of nuclear factor - κ B, RANK) в патогенезе как остеопороза, так и атеросклероза. Анализ эффективности лечения женщин с ИБС и СОП при дополнительном включении в схему стандартной терапии ИБС комбинации препаратов вазилипа, кальцемина адванс и бивалоса показал ее наиболее выраженное положительное влияние на показатели липидного обмена, показатели эндотелиальной функции, уровень ОПГ и маркеров костеобразования ОК и резорбции СТП, Т-показателя у пациенток с ИБС в постменопаузальном периоде при липоматозе сосудов и изменениями структурно-функционального состояния костной ткани и может быть рекомендовано как патогенетически обоснованное.

Ключевые слова: остеопороз, женщины, постменопауза, ишемическая болезнь сердца, бивалос.

Summary

Nishkumay O.I. Valuation of efficacy application of bivalos in postmenopausal women with ischemic heart disease and osteoporosis.

The work is devoted to the study of clinic-pathogenic peculiarities of running and treatment of IHD in combination with SOP in post menopause. More severe dysfunction of lipids profile was determined in the group of women with IHD and SOP in post menopause as well as severe disturbances of structural-functional condition of bone tissues. Correlation analysis determined negative correlation of osteoprotegerin with Tr, Chol, VLDC, lipomatosis of vessels, ET-1, moderate positive correlation with osteocalcini and T-score. Usage of the combination of Vasilip, Calcemin Advance, Bivalos positively influences on the state of lipid exchange, endothelial function, level of osteoprotegerin and bone formation and resorbition markers. Gained data allow to improve diagnostic and treatment algorithm of dealing with women in post menopause, carrying on densitometry investigation of women in case of revealing of dislipidemia.

Key words: osteoporosis, women, post menopause, ischemic heart disease, bivalos.