

ИЗУЧЕНИЕ ПЛЕЙОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ В-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ И ИНГИБИТОРОВ АПФ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ

И.А.СКРИПНИКОВА^{1*}, К.Е. СОБЧЕНКО², Э.С.АБИРОВА³, В.Е. НОВИКОВ⁴, Т.В. ПОПКОВА⁵, И.С.ДЫДЫКИНА⁶,
В.А.ВЫГОДИН⁷, А.В. СМИРНОВ⁸

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, директор — профессор Бойцов С.А. (д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза)

²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, директор — профессор Бойцов С.А. (аспирант отдела профилактики остеопороза)

³ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, директор — профессор Бойцов С.А. (к.м.н., старший научный сотрудник отдела профилактики остеопороза)

⁴ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, директор — профессор Бойцов С.А. (к.м.н., научный сотрудник отдела профилактики остеопороза)

⁵ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия, директор — академик РАМН Насонов Е.Л. (д.м.н., зав. лабораторией системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений)

⁶ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия, директор — академик РАМН Насонов Е.Л. (к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов)

⁷ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, директор — профессор Бойцов С.А. (к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела биostatистики)

⁸ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия, директор — академик РАМН Насонов Е.Л. (д.м.н., зав. лабораторией лучевой диагностики)

Цель. Изучить ассоциацию приема бета-адреноблокаторов (β -АБ) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с минеральной плотностью кости (МПК) с учетом факторов риска (ФР) остеопороза.

Материал и методы. В ретроспективное одномоментное исследование были включены 1129 мужчин и женщин старше 40 лет, прошедших денситометрическое обследование до назначения лечения по поводу остеопороза. Из 1129 человек 384 принимали β -АБ и/или ИАПФ не менее 6 месяцев до проведения денситометрии (группа I), 745 пациентов не получали сердечно-сосудистую терапию (группа II). Вся информация о пациентах собиралась из амбулаторных карт и при помощи телефонных опросов. Измерение МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра.

Результаты. У пациентов, получающих антигипертензивную терапию, остеопороз выявлялся в 1,3 раза реже, а МПК во всех измеренных участках скелета была значимо выше, чем у тех, кто не принимал сердечно-сосудистые препараты. Наиболее высокие значения МПК отмечались у лиц, принимающих комбинированную терапию. Протективный эффект сердечно-сосудистых препаратов на МПК определялся, начиная с 6 месяцев, и не зависел от последующей длительности терапии. По данным многомерного регрессионного анализа β -АБ и ИАПФ оказывали самостоятельный протективный эффект на костную ткань независимо от факторов риска остеопороза. Факторы риска остеопороза, включая наиболее значимые, такие, как возраст, продолжительность постменопаузального периода и недостаточная масса тела, не ослабляли эффект кардиологических препаратов.

Заключение. Длительное применение β -АБ и ИАПФ как в комбинации, так и в качестве монотерапии, оказывает протективный эффект на костную ткань независимо от ФР остеопороза.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, минеральная плотность кости, факторы риска остеопороза.



Сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом (ССЗ-АС), являются самыми распространенными хроническими неинфекционными заболеваниями, характеризующимися высокой коморбидностью. Одним из заболеваний, нередко сочетающихся с атеросклерозом у пожилых людей, является остеопороз [1,2]. В недавних работах отмечена связь между развитием атеросклероза и снижением минеральной плотности кости (МПК), независимо от возраста пациента. Большинство исследований в этой области выявили повышение риска остеопороза и связанных с ним переломов у пациентов с клиническими и субклиническими проявлениями ССЗ, что предполагает наличие общих механизмов патогенеза этих заболеваний [3,4]. С другой стороны, в дополнительном анализе исследования MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) было определено, что пациенты с остеопорозом имеют высокий риск заболеваемости ССЗ-АС и смертности от них, который увеличивается пропорционально тяжести остеопороза [5].

Как ССЗ-АС, так и остеопороз требуют длительного приема лекарственных препаратов и зачастую их одновременного назначения, в связи с чем использование терапии, влияющей на оба заболевания, может способствовать улучшению приверженности лечению. Такие классы антигипертензивных препаратов, как бета-адреноблокаторы (β -АБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) используются давно, что позволило лучше изучить их действие и выявить плеiotропные эффекты, одним из которых является влияние на костный метаболизм. В ряде крупных исследований был отмечен позитивный эффект, оказываемый β -АБ, иАПФ и статинами на кости: повышение МПК, улучшение профиля маркеров костного обмена и снижение риска переломов. В то же время есть исследования, в которых не было отмечено влияния этих препаратов на МПК и даже было выявлено увеличение количества переломов [6]. Это, вероятно, связано с тем, что низкотравматичные переломы не рассматривались как первичные или вторичные конечные точки, а информация о них собиралась

как дополнительные анamnестические сведения; использовались препараты с внутриклассовыми различиями (например, селективные или неселективные β -АБ); не учитывались факторы риска (ФР) остеопороза и переломов, которые, возможно, могут влиять на выраженность плеiotропных эффектов. Известно, что частота и уровни ФР остеопороза неодинаковы в различных популяциях. Имеются также различия в структуре используемых препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим представляется актуальным изучение связи широко используемых кардиологических препаратов с состоянием костной ткани у пациентов в России.

Целью данного исследования являлось определение ассоциации β -АБ и ИАПФ с МПК. При выявлении данной ассоциации основной задачей было проследить ее зависимость от ФР остеопороза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Ретроспективное исследование проведено на основании анализа денситометрических баз данных ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России и ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой РАМН, сформированных с 2001 по 2011 годы. Были отобраны 1129 амбулаторных карт мужчин и женщин старше 40 лет на момент денситометрического обследования, которое было проведено до назначения лечения по поводу остеопороза. Условием отбора карт была также информация об использовании сердечно-сосудистых препаратов. Для уточнения данных применялся телефонный опрос. Критериями исключения являлись: прием антиостеопоротических препаратов и заместительной гормональной терапии, наличие заболеваний, влияющих на костный метаболизм (болезнь Педжета, остеопороз, хроническая почечная недостаточность, злокачественные новообразования и т.д.), использование препаратов, способствующих снижению костной массы и увеличению частоты падений (антипсихотические и противосудорожные средства).

Все пациенты были разделены на две группы: I группа (n=384), в которую вошли больные, регулярно получающие монотерапию β -АБ и ИАПФ или их комбинацию, и II группа (n=745), которую составили пациенты, не получающие сердечно-сосудистые препараты, либо лечившиеся менее 6 месяцев. Пациенты из I группы были распределены в зависимости от типа принимаемой терапии: β -АБ принимали 112 человек, ИАПФ - 185, комбинацию β -АБ и ИАПФ - 87 больных. Регулярным лечением считался ежедневный прием препаратов не менее полугода. Вся информация по исследованию регистрировалась в индивидуальной карте пациента и включала антропометрические данные, ФР остеопороза, тип и длительность сердечно-сосудистой терапии, наличие перенесенных заболеваний. Учитывались клинические ФР остеопороза: недостаточная масса тела, предшествующие переломы у пациента, низкотравматичные переломы у ближайших родственников, наличие ранней или хирургической менопаузы, прием алкоголя, табакокурение, недостаточная физическая активность (НФА), наличие ревматоидного артрита (РА), сахарного диабета 1 типа, тиреотоксикоза, прием глюкокортикоидов (ГК). Дополнительные данные анамнеза уточнялись во время телефонного опроса.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как соотношение массы тела (кг)/рост(м²). За нормальную массу тела принимали ИМТ - 20—24,9 кг/м², недостаточной считали массу тела при ИМТ < 20 кг/м². За регулярно курящих принимали лиц, выкуривающих хотя бы 1 сигарету в день, либо бросивших курить менее одного года назад. Физическая активность считалась недостаточной, если пациент в течение рабочего дня сидел более 5 часов, а активный досуг в свободное время составлял менее 10 часов в неделю [7]. Измерение МПК проводилось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на приборах, Hologic Delphi W и Hologic

Таблица 1.

Сравнительная характеристика пациентов

Показатель	Группа I (n=384), женщины — 6%	Группа II (n=745), женщины — 97%	p
Возраст	62,4 ± 8,5	57,8 ± 8,2	<0,001
ИМТ (кг/м ²)	27,6 ± 4,6	25,9 ± 4,5	<0,001
ИМТ <20 кг/м ²	2 %	5 %	< 0,01
Длительность ПМ	14,4 ± 8	11,1 ± 7,4	< 0,01
Ранняя или хирургическая менопауза (%)	20	21	нд
Переломы (у родственников) (%)	16	19	нд
Предшествующие переломы (%)	41	32	< 0,001
Прием алкоголя (%)	9,6	11,4	нд
Курение в настоящее время (%)	10	9	нд
НФА (%)	50	32	< 0,001
РА (%)	24	22	нд
ГК (%)	13	13	нд

Таблица 2.

Состояние костной ткани у пациентов, принимающих и не принимающих сердечно-сосудистые препараты

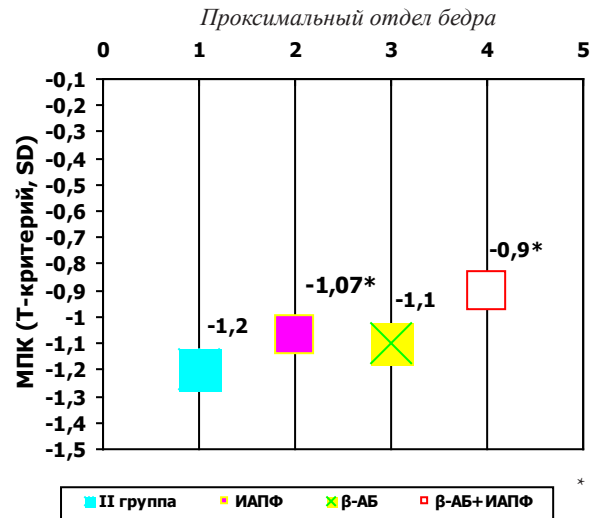
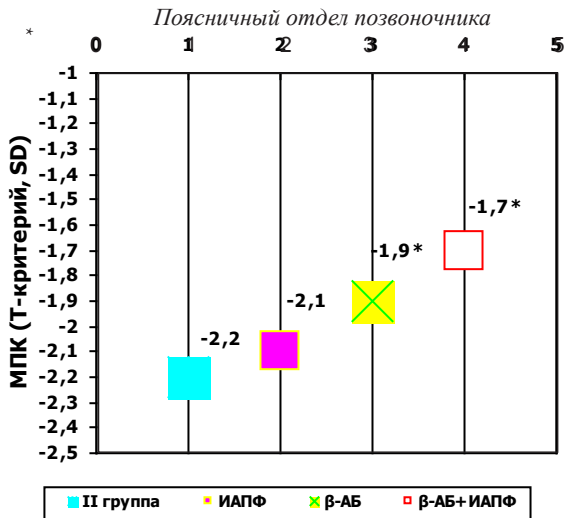
Показатели	Группа I (n=384)	Группа II (n=745)	p
МПК L ₁ —L ₄ (г/см ²)	0,832 ± 0,126	0,802 ± 0,141	< 0,01
МПК Шейки бедра (г/см ²)	0,684 ± 0,11	0,668 ± 0,114	< 0,05
МПК ПОБ (г/см ²)	0,817 ± 0,122	0,806 ± 0,34	< 0,05
Остеопороз	47,7 %	57 %	< 0,001

4500A, USA в поясничном отделе позвоночника (L1—L4) и проксимальном отделе бедра. Значения МПК не требовали пересчета, т.к. в приборах используется одинаковая референсная база данных NHENES III. Для диагностики остеопороза МПК оценивалась по T-критерию для лиц старше 50 лет, где значение $\leq -2,5$ SD соответствовало диагнозу остеопороза. Для пациентов моложе 50 лет МПК оценивалась по Z-критерию, значение которого $\leq -2,0$ SD, при наличии хотя бы одного фактора риска, расценивалось как низкая костная масса. Для оценки ассоциаций МПК с ФР остеопороза и приемом кардиологических препаратов использовались абсолютные значения МПК и T-критерий, поскольку пациентов моложе 50 лет было 14% и у них T-критерий совпадал с Z-критерием.

Наличие низкотравматичных периферических переломов в анамнезе устанавливали на основании опроса пациентов и/или при возможности оценки рентгенограмм. Рентгенологическое исследование позвоночника выполняли в боковой проекции грудного и поясничного отделов Th4-L4 на рентгенодиагностической установке Legend CRF фирмы GE medical systems у 452 пациентов, имеющих боли в спине или снижение роста в течение жизни более 4 см или в течение одного года более 2 см. Перелом позвонка диагностировался на основании морфометрии при снижении высоты тела позвонка (спереди, сзади или посередине) на 20 % и более [8].

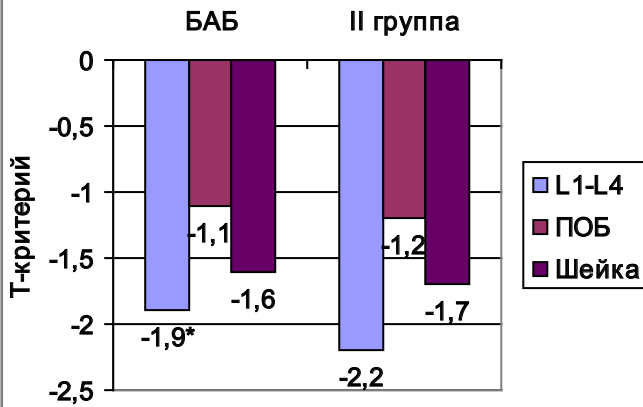
Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA.). Количественные показатели (антропометрические данные, длительность постменопаузы (ПМ), результаты денситометрии) представлены в виде средних величин (M) \pm среднестатистическое отклонение (SD). При анализе межгрупповых различий, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независи-

-1
-1,1
-1,2
-1,3



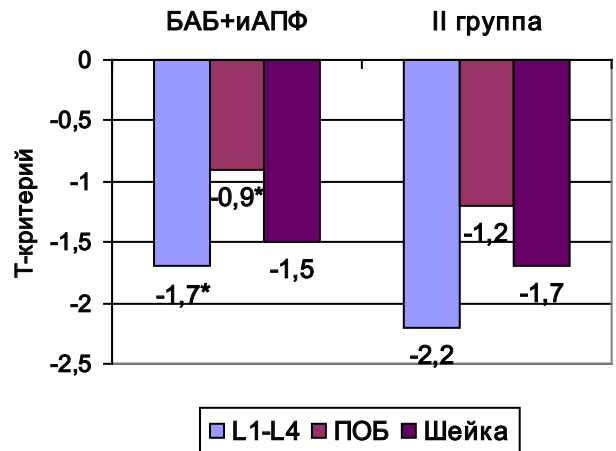
* - $\leq 0,05$ достоверность различий МПК между группой лечения и II группой.

Рис.1 МПК у пациентов, принимающих разные классы сердечно-сосудистых препаратов.



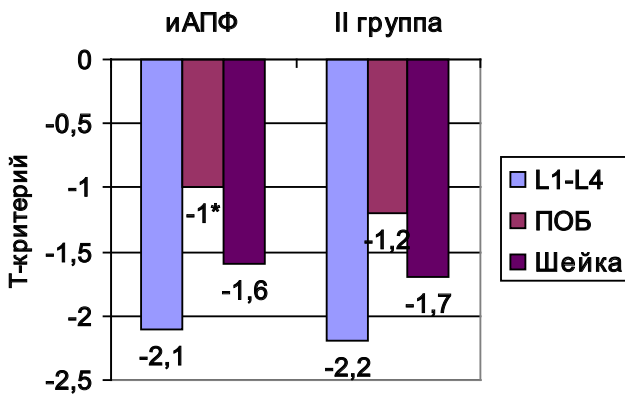
* - $p < 0,01$ достоверность различий МПК между группой приема БАБ и группой без лечения.

Рис. 2 МПК у пациентов, принимающих БАБ и II группе.



* - $p < 0,05$ достоверность различий МПК между группой приема комбинированной терапии и группой без лечения.

Рис. 4 МПК у пациентов, принимающих комбинированную терапию, в сравнении с нелечеными пациентами



* - $p < 0,05$ достоверность различий МПК между группой приема иАПФ и группой без лечения.

Рис. 3 МПК у пациентов, принимающих иАПФ и во II группе.

Таблица 3.
Вклад кардиологических препаратов и ФР остеопороза в МПК по данным многомерного регрессионного анализа

Факторы/ маркеры	МПК					
	Поясничный отдел позвоночника		Шейка бедра		Проксимальный отдел бедра	
	β	p	β	p	β	p
Константита α	1,1063	0,0001	0,9817	0,0001	1,0879	0,0001
β -АБ	0,0565	0,0001	0,0295	0,0005	0,0430	0,0001
иАПФ	0,0397	0,0001	0,0294	0,0001	0,0419	0,0001
Возраст	-0,0562	0,0001	-0,0050	0,0001	-0,0048	0,0001
ИМТ<20	-0,0559	0,0072	-0,0815	0,0001	-0,0903	0,0001
Ревматоидный артрит	-0,0623	0,0001	--	н/д	--	н/д
Н ФА	-0,0173	0,0402	---	н/д	--	н/д
Прием ГК	--	н/д	-0,0304	0,0007	--	н/д
Предшествующие переломы	-0,0187	0,0084	-0,0347	0,0001	-0,0363	0,0001
Переломы у родственников	--	н/д	--	н/д	--	н/д

мых выборок по соответствующим формулам в различных модификациях. Кроме коэффициентов линейной корреляции Пирсона рассчитывали также ранговые корреляции по Спирмену. Достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, коэффициентом сопряженности Крамера и др. Риск снижения МПК у пациентов, принимающих сердечно-сосудистые препараты и не принимающих таковые, представлен как соотношение шансов с 95% доверительным интервалом. Для оценки вклада кардиологических препаратов и ФР остеопороза в МПК был применен пошаговый многомерный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Как в I, так и во II группе подавляющее большинство составляли женщины. Пациенты использовали следующие препараты: метопролол, атенолол, бисопролол, небилол, моноприл, эналаприл, каптоприл, периндоприл. Средняя продолжительность приема препаратов была следующая: β -АБ – $3,8 \pm 2,7$, иАПФ – $4,7 \pm 3,2$. Общая характеристика пациентов в группах представлена в табл. 1. В сравнении со II группой, пациенты I группы были старше ($p < 0,001$), средняя продолжительность постменопаузального периода у женщин была больше ($p < 0,01$), недостаточная физическая активность (НФА) и более высокая масса тела выявлялись чаще ($p < 0,001$). Другие ФР остеопороза с одинаковой частотой встречались у пациентов в обеих группах. Сахарный диабет I типа и тиреотоксикоз были исключены из анализа из-за небольшого количества случаев.

У пациентов, получающих антигипертензивную терапию, остеопороз встречался в 1,3 раза реже, а МПК во всех измеренных участках скелета была значимо выше, чем у тех, кто не принимал кардиологические препараты (Табл.2).

Риск снижения костной массы у пациентов, не получающих лечение сердечно-сосудистыми препаратами, был значительно выше, чем у тех, кто получал терапию (ОШ=1,6; 95% ДИ 1,25-2,022, $p < 0,001$).

В группе лечения, независимо от типа принимаемого препарата, МПК была выше, чем в контрольной группе. Наиболее высокая костная масса была отмечена у пациентов, получающих комбинированную терапию β -АБ и/или иАПФ (Рис 1.).

У женщин была отмечена достоверная положительная связь приема препаратов с МПК во всех измеренных областях скелета, в то время как у мужчин выявлена более высокая МПК на фоне лечения, но не достигающая достоверности.

У пациентов, принимающих БАБ ($n=112$), по сравнению со II группой, МПК была выше во всех обследованных отделах скелета, но достигала достоверности только в поясничном отделе позвоночника ($p < 0,01$) (рисунок 2).

Корреляции между МПК позвоночника, ПОБ, шейки бедра и длительностью приема БАБ выявлено не было ($r=0,072$, $p=0,29$, $r=0,15$, $p=0,07$, $r=0,13$, $p=0,08$ соответственно).

Монотерапия иАПФ ($n=185$), так же, как и лечение БАБ, ассоциировалась с более высокой костной массой во всех исследованных отделах скелета по сравнению со II группой. Однако достоверные различия были выявлены только в области ПОБ ($p < 0,05$) (рисунок 3).

МПК в позвоночнике (L1-L4), шейке бедра и ПОБ не коррелировала с длительностью терапии иАПФ ($r=0,018$, $p=0,76$, $r=0,05$, $p=0,32$ и $r=0,010$, $p=0,85$).

Комбинации различных препаратов использовались реже, чем монотерапия: БАБ одновременно с иАПФ получали 87 человек. У больных, получающих комбинированную терапию, МПК была значимо выше, чем у нелеченных пациентов (рисунок 4).

При использовании комбинации препаратов более высокие значения МПК отмечены во всех исследуемых отделах скелета, однако достоверное различие с группой пациентов, не принимавших терапию, было продемонстрировано в поясничном отделе позвоночника ($p < 0,01$) и в ПОБ ($p < 0,01$). Ассоциации МПК в исследованных участках скелета с продолжительностью комбинированной терапии также не было обнаружено (в позвоночнике - $r=0,02$, $p=0,43$, в шейке бедра $r=0,017$, $p=0,56$ и ПОБ - $r=0,009$, $p=0,75$).

Для оценки вклада кардиологических препаратов и ФР остеопороза в МПК был применен пошаговый многомерный регрессионный анализ. Положительная ассоциация приема β -АБ, иАПФ, статинов с костной массой в позвоночнике, в шейке бедра и в ПОБ сохранялась после поправки на следующие ФР: возраст ≥ 55 лет, недостаточную МТ, наличие переломов у пациента и у его родственников, РА, лечение ГК, НФА (табл.3).

Таким образом, антигипертензивная и липид-снижающая терапия выступали как факторы антириска снижения костной массы, а исследуемые ФР не ослабляли эффект сердечно-сосудистой терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ.

Результаты одномоментного ретроспективного исследования объединенной денситометрической базы данных показали, что длительное использование сердечно-сосудистых препаратов, таких как β -АБ, иАПФ и их комбинация, ассоциируется с более высокой костной массой, что позволяет предполагать их протективный эффект в отношении развития остеопороза. При анализе половых различий, у женщин была отмечена достоверная положительная связь приема препаратов с МПК во всех измеренных областях скелета, в то время как у мужчин выявлена более высокая МПК на фоне лечения, но не достигающая достоверности, вероятно, из-за небольшого числа пациентов, вошедших в исследование.

Недавно проведенные в этой области исследования имеют сходные с нашими данными результаты. Так в австралийском исследовании с участием 3 488 пациентов, среди которых было 2 203 женщины и 1 285 мужчин, было показано, что регулярный прием препаратов из группы β -АБ позволяет увеличить МПК и предотвратить развитие остеопороза у 50% пациентов [9]. В ряде проспективных исследований по типу «случай-контроль» также была выявлена положительная ассоциация приема β -АБ с костной

массой в позвоночнике и ПОБ, сохраняющаяся после приема в возрастной, ИМТ и прием других препаратов (10-13). Результаты клинических исследований подтверждали экспериментальные данные о блокирующем действии β -АБ на β -адренорецепторы остеобластов, уменьшении влияния симпатической нервной системы и выработки фактора, активирующего остеокласты [14,15]. В том числе высказывалось мнение, что некоторые селективные β -АБ, такие как небивалол, способны оказывать более выраженный протективный эффект на кость, благодаря вазодилатирующему эффекту и улучшению микроциркуляции костной ткани [16]. Китайскими исследователями было показано, что прием иАПФ ассоциировался с более высокой МПК у женщин в шейке бедра, а у мужчин как в бедре, так и в позвоночнике [17]. Положительный клинический эффект иАПФ объясняется как опосредованным влиянием на костный метаболизм в результате регуляции кровотока в капиллярах костного мозга, так и прямым воздействием на рецепторы остеобластов и уменьшение продукции ими медиаторов, стимулирующих костную резорбцию [18,19]. В то же время Rejnmark L. и соавт. не отметили ассоциации между приемом β -АБ и МПК в когорте датских перименопаузальных женщин [6]. Противоречивые данные в разных исследованиях объясняли разными методическими подходами и отсутствием данных о ФР остеопороза, которые могут оказывать большее влияние на МПК, чем кардиологические препараты. В нашем исследовании было продемонстрировано, что не только β -АБ, но иАПФ обладают независимым эффектом на МПК, и традиционные ФР остеопороза не ослабляют положительную ассоциацию МПК с приемом препаратов.

Таким образом, в данном исследовании выявлен протективный эффект часто используемых сердечно-сосудистых препаратов в России на МПК. Гипотеза о том, что эффект кардиологических препаратов на костную ткань может зависеть от ФР остеопороза не была подтверждена. Для оценки влияния кардиологических препаратов на костную ткань, частоту падений и развитие переломов необходимы целенаправленные рандомизированные контролируемые исследования с соответствующими конечными точками.

SUMMARY.

Objective: To investigate the effect of treatment with beta-blockers (β -AB), inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACEI) on bone mineral density (BMD) depending on the risk factors (RF) of osteoporosis.

Material and methods. In a retrospective study included 1129 outpatients (1093 women) aged over 40 years, who had the first DXA examination prior to start of the treatment for osteoporosis. Baseline characteristics of pts including data on osteoporosis risk factors (RF) and medication were obtained at the initial visit which had taken place between 2001 and 2011. BMD at the lumbar spine (LS), femoral neck (FN) and total hip (TH) were measured by DXA (Hologic Delphi W). 384 pts have been taking β -AB, ACEI and their combination not less than 6 months before the DXA examination ("users group"), 745 pts. have not been receiving any therapy ("non-users group").

Results. In the "users group" risk of reduction of BMD was lower than in the non-users [RR=1,6 (95 % CI 1.25-2,022) $p < 0.001$], osteoporosis was diagnosed 1,3 times less frequently, and the BMD in LS, FN and TH were significantly higher than these parameters in "non-users group". The highest BMD were noted in pts on combined therapy. The risk of BMD reduction not depends in both groups on RF such as age, postmenopause duration, presence of early or surgical menopause, low body weight, physical inactivity, previous fractures, fractures in relatives, rheumatoid arthritis, glucocorticoid use or alcohol abuse. In multivariate regression analysis after adjustment with these RF, BMD at all measured locations in users group maintained significantly higher than in non-users. There was

no correlation between BMD and duration of β -AB and ACEI therapy.

Conclusion. Prolonged use of β -AB, ACEI in combination as well as monotherapy could has a protective effect on bone mass regardless of osteoporosis risk factors.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Калинин А.М., Поздняков Ю.М. Профилактическая кардиология. М.: ЗАО МИД «Синергия», 2003. 189 с.
2. Скрипникова И.А., Оганов Р.Г., Остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом у женщин постменопаузального периода: общность поведенческих и социальных факторов риска. Остеопороз и остеопатии 2009; 2; 5—9.
3. Debby den Uyl., Mike T. Nurmohamed, Lilian HD van Tuyl., et. al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. Arthritis Res Ther 2011, 13:R5.
4. Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A., et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. Am J Cardiol 2005; 96-8; 15: 1059-63.
5. Tanko L.B., Christiansen C., Cox D.A., et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2005;20: 1912-20.
6. Rejnmark L., Vestergaard P., Kassem M., et al. Fracture risk in perimenopausal women treated with beta-blockers. Calcif Tissue Int 2004; 75: 365-372.
7. Чазова Л.В., Глазунов И.С. Профилактика ишемической болезни сердца: Методические указания по проведению научного исследования. М.; 1983.с.99
8. Genant HK, Wu CY, van Kujik C, Nevitt M.: Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J. Bone Miner Res 1993; Vol. 8; 1137-1148.
9. Yang S., Nguyen N.D., Center J.R., et al. Association between beta-blocker use and fracture risk: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Bone 2011; 48(3): 451-455
10. Pasco J.A., Henry M.J., Sanders K.M., et al. Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 2004; 19: 19-24.
11. Turker S., Karatosun V., Gunai I. Beta-blockers increase bone mineral density. Clin Orthop 2006; 443: 73-74.
12. Schlienger R.G., Kraenzlin M.E., Jick S.S., Meier C.R. Use of beta-blockers and risk of fractures. JAMA 2004; 292: 1326-32.
13. Schoo M., Sturkenboom P., Van Leeuwen J., et al. Use of beta-blockers is associated with BMD and fracture risk. Bone 2005; 36 S2: 129-130.
14. Ducey P., Amling M., Takeda S. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. Cell 2000; 100: 197-207.
15. Majeska R.J., Minkowitz B., Bastian W., Einhorn T.A. Effects of beta-adrenergic blockade in an osteoblastlike cell line. J Orthop Res 1992; 10: 370-84.
16. Toker A., Gulcan E., Toker S., et al. Nebivolol might be beneficial in osteoporosis treatment: a hypothesis. TJPR 2009; 8(2): 181-186.
17. H. Lynn, T.Kwok, S.Y. Wong, J. Woo, P.C.Leung. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. Bone 2006;34(4): 584-588.
18. Hiruma H., Hiruma Y., Inoue F., Yamaguchi A., Hirose S. Deceleration by angiotensin II of the differentiation and bone formation of rat calvarial osteoblastic cells. J Endocrinol 1998; 156: 543-550.
19. Hatton R., Stimpel M., Chambers T.J. Angiotensin II is generated from angiotensin I by bone cells and stimulates osteoclastic bone resorption in vitro. J Endocrinol 1997; 152:5-10.