

*Е. А. Прохорова, А. В. Древаль, Л. А. Марченкова**

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОСТЕОПОРОЗА СО СНИЖЕНИЕМ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, отделение терапевтической эндокринологии

*Марченкова Лариса Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.; 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; E-mail: marchenkova_71@mail.ru, Lr-march@rambler.ru

При некоторых хронических заболеваниях, склонных к прогрессированию и протекающих с обострениями, значительно ограничивается нормальное существование человека, и эти ограничения нередко становятся для больного важнее, чем сама болезнь. Поэтому в последние годы в медицинскую практику вошло понятие качества жизни (КЖ), которое используется в различных целях: для оценки эффективности методов лечения и различных реабилитационных технологий, степени тяжести болезни, определения прогноза и эффективности лечения. В настоящее время уровень КЖ стал дополнительным критерием для подбора индивидуальной терапии, экспертизы трудоспособности, анализа соотношения затрат и эффективности медицинской помощи, а также для выявления психологических проблем пациентов и индивидуализации лечения [8].

Влияние остеопороза и ассоциированных с ним переломов на КЖ

Одним из заболеваний, существенно влияющих на КЖ пациента, является системный остеопороз (ОП) — заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности кости и повышение риска переломов. ОП в России, как и во всем мире, представляет серьезную проблему здравоохранения в связи со значительным возрастанием риска низкоэнергетических переломов и их влиянием на частоту инвалидизации и смертности пожилых людей [4]. В большинстве исследований у больных ОП отмечено заметное снижение физического, физиологического и социального показателя КЖ [18]. При этом во многих работах не была выявлена зависимость уровня КЖ от степени потери минеральной плотности кости (МПК) при ОП, однако показана его значимая связь с количеством и тяжестью перенесенных остеопоротических переломов, в первую очередь компрессионных деформаций тел позвонков [18, 48].

Перелом проксимального отдела бедра является самым тяжелым осложнением ОП вследствие значительного влияния на показатель летальности в популяции пожилых людей. Смертность в первый год после перелома бедра в западных странах составляет в среднем 20% [24], а в России в некоторых регионах достигает 45—52% [7]. Выздоровление пожилого человека после перелома бедра обычно происходит медленно, реабилитация часто бывает недостаточной, поэтому многим пациентам в последующие годы необходим постоянный уход. В США после перелома бедра 80% больных нуждаются в посторонней помощи, 40% боятся выходить из дома, у 30% наступает стойкая инвалидность [24]. В России среди выживших пациентов 33% остаются прикованным к постели, у 42% активность ограничена пределами квартиры, только 15% выходят на улицу и лишь у 9% восстанавливается прежний физический уровень [3]. В проспективном наблюдении пожилых людей, перенесших перелом шейки бедра, было показано, что только 8% из них способны подниматься по

ступенькам после перелома в отличие от 63% таковых до перелома, и лишь 6% больных могли пройти около 500 м по сравнению с 41% пожилых людей до перелома [32]. В исследовании методом случай—контроль пациенты с переломом шейки бедра через 2 года после перелома были в 4,2 раза чаще ограничены в функциональной активности в обществе и в 2,6 раза более функционально зависимы по сравнению с контролем [41]. При обследовании пациентов гериатрического профиля в Санкт-Петербурге обнаружено, что через 1 год после перелома бедра восстановить способность к самообслуживанию в пределах квартиры смогли лишь 23% больных в возрасте 70—89 лет и 5% в возрасте 90—99 лет [2].

Хотя переломы предплечья не ассоциируются с повышением летальности и не всегда требуют госпитализации, последствия их часто недооцениваются. Эти переломы болезненны, обычно требуют 1 вправления или более и ношения гипсовой лангеты в течение 4—6 нед. Примерно 1% пациентов с переломами лучевой кости становятся зависимыми от исхода перелома, а около половины пациентов отмечают ухудшение функций руки даже через 6 мес [35]. Часто наблюдается развитие альгодистрофии, приводящей к увеличению болезненности при нажатии, тугоподвижности и опухоли руки, иногда может развиваться синдром "отмороженного плеча" [12]. Кроме того, после перелома дистального отдела предплечья возрастает риск развития других переломов.

Компрессионные переломы тел позвонков являются характерным и достаточно частым осложнением системного ОП: по данным различных исследований, они обнаруживаются на рентгенограммах у 19—26% белых женщин в периоде менопаузы [43]. В большинстве случаев компрессионные переломы позвонков сопровождаются острой болью, функциональными ограничениями и снижением повседневной активности [47], а также потерей социальной роли и социальной изоляцией [28]. Такого рода последствия нередко сочетаются с нарушениями эмоционального статуса и развитием депрессии [6]. КЖ существенно хуже у пациентов с впервые возникшим переломом позвонка, а также у больных, которым переломы были диагностированы при рентгенографии, непосредственно не связанной с диагностикой ОП, и которые, следовательно, не обращались сразу после перелома за медицинской помощью [40]. Большинство сложностей возникает при выраженных или множественных позвоночных деформациях, однако даже не диагностированные сразу после возникновения субклинические переломы позвонков вызывают существенное снижение КЖ [42]. В Швеции примерно 10% женщин и 15% мужчин с переломами позвонков вынуждены лечиться в стационаре [34].

Для оценки различных аспектов КЖ у больных ОП применялись как общие (генерические) опросники, такие как SF-36 (Short Form-36 Health Survey) и EQ-5D (European Quality of Life Instrument) [29], так и специальные. Пер-

вый специфичный опросник для оценки КЖ, связанного со здоровьем у пациентов с ОП, был разработан D. H. Cook и соавт. с 1993 г. [23]. Инструмент OQLQ (Osteoporosis Quality of Life Questionnaire) был спроектирован для оценки КЖ женщин с переломами позвоночника на фоне ОП [26]. В 1997 г. появился опросник КЖ для женщин — OPTQoLQ (Osteoporosis-Targeted Quality of Life Questionnaire) [37]. Однако наиболее используемым является опросник по оценке КЖ пациентов с переломами позвонков Европейского фонда ОП — QUALEFFO (Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis) [36]. С помощью опросника QUALEFFO было показано, что КЖ больных ОП существенно ухудшается при увеличении числа компрессионных переломов позвонков, при этом переломы поясничных позвонков более значимо влияют на КЖ, чем переломы грудных. С помощью болезнеспецифических методов выявлено наличие сильной положительной связи между КЖ и уровнем образования, семейным анамнезом по ОП, а также трудовой занятостью больных ОП [44].

Связь депрессии с риском развития ОП и переломов

Впервые связь проявлений депрессии со снижением МПК была выявлена в 1994 г. [49]. Аналогичные данные о том, что у больных с депрессией потеря костной ткани происходит значительно быстрее, чем у здоровых лиц, были получены в проспективном исследовании U. Schweieger и соавт. (2000) [50]. В ходе метаанализа, проведенного G. Cizza и соавт. (2010), было показано, что у пациентов с большой, малой депрессией или депрессивными симптомами МПК значительно ниже, чем у лиц без депрессивных проявлений: в позвоночнике на 4,73% (95% ДИ -7,28— -2,19%; $p < 0,0001$), в проксимальном отделе бедра на 3,53% (95% ДИ -5,66— -1,41%; $p < 0,001$), в шейке бедра на 7,32% (95% ДИ -10,67— -3,96%; $p < 0,0005$) [20]. Влияние депрессии на скорость потери МПК более выражено у пациентов с большой депрессией, диагностированной психиатром, у женщин по сравнению с мужчинами и у женщин в менопаузе по сравнению с женщинами в постменопаузе [56].

Результаты ряда работ свидетельствуют о том, что депрессия ассоциируется не только с потерей МПК, но и с повышением риска переломов. В проспективном исследовании с участием 1350 пожилых женщин (средний возраст 75 лет) симптомы депрессии ассоциировались с повышением риска ОП ($RR = 1,39$, 95% ДИ 1,02—1,91) и связанных с ним низкоэнергетических переломов ($RR = 1,39$, 95% ДИ 1,01—1,95) [53]. В результате метаанализа на основании суммирования данных 12 исследований обнаружено, что у пациентов с депрессивными расстройствами значимо ниже МПК в позвоночнике (на 5,9%) и проксимальном отделе бедра (на 6%), а также значительно повышен риск развития остеопоротических переломов ($RR = 1,52$, 95% ДИ 1,26—1,85; $p < 0,001$) [55]. Считается, что повышение риска переломов у пациентов с депрессией обусловлено снижением у них концентрации внимания и как следствие большей вероятностью падений [11].

Рассматриваются различные гипотезы, объясняющие механизм развития ОП на фоне депрессивных состояний. В частности есть мнение, что ассоциирующееся с депрессией снижение МПК связано с активацией костного ремоделирования вследствие повышения концентрации ряда гормонов на фоне изменения продукции серотонина [30, 33]. Серотонин играет важную роль в регуляции эмоционального поведения, двигательной активности, пищевого поведения, сна, терморегуляции, участвует в контроле нейроэндокринных систем, в частности регулирует высвобождение из гипофиза пролактина, адренкортикотропного (АКТГ), соматотропного (СТГ) и гонадотроп-

ных гормонов [51]. При снижении концентраций моноаминов — серотонина и норадреналина — в центральной нервной системе при депрессии возрастает активность гипоталамических структур и гипофиза, повышается продукция АКТГ и как следствие кортизола. При этом нарушается центральная регуляция секреции глюкокортикоидов и устанавливается порочный круг дефицит моноаминов мозга—гиперкортицизм, который является одним из существенных патогенетических механизмов депрессии. Избыток глюкокортикоидов замедляет дифференцировку клеток-предшественниц остеобластов и усиливает апоптоз зрелых остеобластов, ослабляет синтез коллагена I типа за счет угнетения экспрессии соответствующего гена, снижает выработку простагландинов, интерлейкинов 1 и 6 и местных факторов роста костной ткани, в результате чего подавляется костеобразование [25]. В ряде работ у пациентов с депрессией выявляли низкий уровень остеокальцина — биохимического маркера скорости костеобразования на фоне повышенной концентрации кортизола в крови [9]. Кроме того, глюкокортикоиды активируют костную резорбцию вследствие негативного кальциевого баланса и вторичного гиперпаратиреозидизма, а также снижения продукции остеопротегерина и увеличения выработки RANK-лиганда [25].

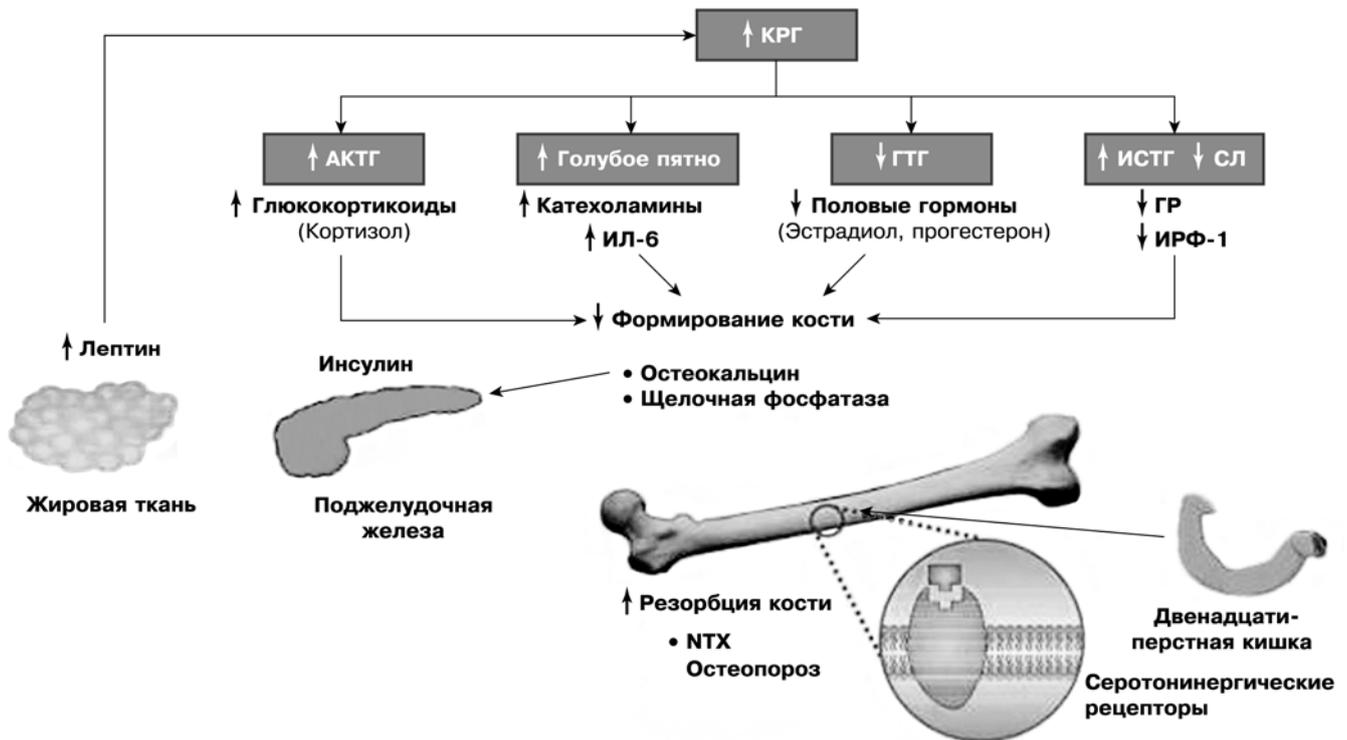
Важную роль в развитии ОП играет также избыточная продукция лептина, которая наблюдается при большой депрессии [21]. С одной стороны, лептин нарушает периферический метаболизм глюкокортикоидов за счет стимуляции секреции 11- β -гидроксистероид-дегидрогеназы, которая стимулирует превращение неактивного кортизона в кортизол в адипоцитах сальника, с другой — самостоятельно влияет на функциональную активность остеобластов и остеокластов. Определенную роль играет и снижение продукции половых гормонов, в первую очередь эстрогена, вследствие уменьшения секреции гонадотропных гормонов гипофиза у пациентов с депрессией, что сопровождается усилением резорбции костной ткани и потерей МПК [22].

Имеются сообщения о роли в развитии ОП провоспалительных цитокинов — интерлейкинов 1, 6 и фактора некроза опухоли α [27, 33], концентрации которых повышаются во время эпизодов большой депрессии [30]. Это сочетается с активацией костной резорбции и повышением уровня соответствующих биохимических маркеров [30]. Избыточной потере костной массы у больных с депрессией способствует и высокая частота обнаружения у них недостаточности витамина D и вторичного гиперпаратиреоза [32]. Исследователи рассматривают также роль таких факторов, как курение [10] и злоупотребление алкоголем.

Полагают, что ассоциация между депрессией и низкой МПК может быть опосредована применением соответствующих лекарственных средств для лечения депрессии. В частности было показано, что прием селективных ингибиторов захвата серотонина (но не трициклических антидепрессантов) ассоциируется с низкой МПК [19]. Ежедневный прием этих препаратов в течение 5 лет ассоциируется со снижением МПК в бедре в среднем на 4% по сравнению со здоровыми лицами [46]. Прием антидепрессантов независимо от класса связан также с повышением вероятности падений [13] и остеопоротических переломов [52].

Гипотетический механизм, объясняющий влияние депрессии на риск развития ОП, предложенный С. Cizza и соавт. (2009), представлен на рисунке. Таким образом, генез взаимосвязи депрессивных расстройств с риском развития ОП достаточно сложен, однако очевидно, что изменения нейромедиаторного обмена, сопровождающиеся различными нарушениями психоэмоционального состояния, могут способствовать снижению МПК и низкоэнергетическим переломам.

Хронический стресс/Депрессия



Гипотеза о влиянии депрессии на риск развития остеопороза [22].

КРГ — кортикотропин-рилизинг гормон; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ИСТГ — ингибитор соматотропного гормона; ИРФ-1 — инсулиноподобный фактор роста I; СЛ — соматолитин; ГР — гормон роста; NTX-N — телопептид коллагена типа I.

Влияние препаратов для лечения ОП на различные аспекты КЖ

Ослабление болевого синдрома в спине, расширение двигательной активности и улучшение КЖ больных являются важной задачей терапии ОП наряду со снижением риска возникновения новых переломов костей и увеличением МПК. Патогенетическая терапия системного ОП включает применение препаратов, замедляющих костную резорбцию (бисфосфонаты, деносумаб, кальцитонины, эстрогены, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов), медикаментов, преимущественно усиливающих костеобразование (аналоги паратиреоидного гормона), и препаратов многопланового действия на процессы костного ремоделирования (стронция ранелат и активные метаболиты витамина D).

Эффективность бисфосфонатов, относящихся к средствам первой линии лечения ОП, обусловлена их способностью образовывать прочную (практически необратимую) физико-химическую связь с костным гидроксиапатитом на резорбтивной поверхности и замедлять скорость резорбции кости за счет нарушения внутриклеточного метаболизма и функциональной активности остеокластов и ускорения их апоптоза [39]. Кроме того, высокая аффинность к гидроксиапатиту при низкой степени дезорбции позволяет использовать препараты бисфосфонатов с удобной для пациента редкой кратностью дозирования [39].

Наиболее изученным из применяемых в клинической практике современных бисфосфонатов является алендронат, который продемонстрировал высокую эффективность при постменопаузальном, глюкокортикоидном и мужском типах ОП. В исследовании FIT у женщин в постменопаузе, имеющих как минимум один компрессионный перелом позвонка, оригинальный препарат алендроната Фосамакс эффективно повышал МПК во всех областях измерения, а также снижал риск развития новых переломов позвоночника на 55% ($p < 0,001$) в сравнении с плацебо, бедра на

51% ($p < 0,05$) и предплечья на 48% ($p < 0,05$) [16]. Снижение риска переломов при лечении Фосамаксом наступает достаточно быстро: вероятность развития компрессионных переломов позвонков значительно уменьшается на 59% уже в течение первого года терапии ($p < 0,001$), перелома бедра — на 63% через 1,5 года ($p = 0,014$) [17]. Кроме того, Фосамакс снижает риск возникновения любых переломов с клиническими проявлениями на 30% ($p < 0,001$), в частности клинических переломов позвонков на 45% ($p = 0,003$).

Влияние терапии алендронатом на различные аспекты КЖ больных ОП было продемонстрировано в ряде исследований. Японские специалисты оценивали влияние терапии алендронатом в сравнении с альфакальцидолом на КЖ 44 женщин, страдающих постменопаузальным ОП, с помощью опросника JOQOL и визуально-аналоговой шкалы интенсивности болевого синдрома. Терапия алендронатом существенно снижала интенсивность боли в спине наряду с повышением показателя КЖ, причем более эффективно, чем лечение альфакальцидолом [31]. Исследование A. N. Tosteson и соавт. (2008) показало, что терапия бисфосфонатами более эффективно предотвращает переломы и улучшает КЖ женщин с ОП по сравнению с терапией терипаратидом или отсутствием лечения. При этом лечение алендронатом было экономически более рентабельным по сравнению с терапией ризендронатом, ибандронатом и терипаратидом [54]. В открытом контролируемом исследовании, проведенном в ГУ МНИКИ им. М. Ф. Владимирского, лечение Фосамаксом 34 женщин с постменопаузальным ОП в течение 1 года способствовало значимому уменьшению боли в спине и расширению физических возможностей пациентов в работе по дому уже через 3 мес, ассоциировалось с повышением общей оценки собственного здоровья через 6 мес, сопровождалось увеличением повседневной физической активности и подвижности через 9 мес [1].

Важную роль в поддержании оптимального КЖ больных ОП играет назначение в сочетании с основной антиостеопоротической терапией препаратов витамина D. Улучшая мышечную силу и координацию движений, витамин D снижает вероятность падений [14] и переломов у пожилых людей [15]. Кроме того, адекватный уровень витамина D уменьшает риск развития депрессии и других психоэмоциональных расстройств [45]. Таким образом, безусловное преимущество имеют комбинированные препараты для лечения ОП, содержащие активный антирезорбтивный агент и витамин D. К подобным препаратам относится Фосаванс (торговый знак) производства компании "Merck Sharp & Dohme inc", представляющий собой комбинацию 70 мг алендроната и 2800 МЕ холекальциферола в одной таблетке для приема 1 раз в неделю. На сегодняшний день Фосаванс — единственный комбинированный препарата бисфосфоната и витамина D, снижающий вероятность переломов и устраняющий дефицит витамина D у больных ОП. Большое значение в повышении КЖ и улучшении психоэмоционального состояния больных играет также симптоматическая терапия ОП, которая включает лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры, ортопедическое лечение и применение по показаниям анальгетиков, седативных и снотворных препаратов [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Древаль А. В., Марченкова Л. А., Крюкова И. В. и др. // Остеопороз и остеопатии. — 2006. — № 2. — С. 13—17.
2. Косильникова Е. Н., Пушкова Э. С. // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 1. — С. 9—10.
3. Кузьмина Л. И., Лесняк О. М., Кузнецова И. Л. // Клинический геронтолог. — 2001. — Т. 7, № 9. — С. 22—27.
4. Лесняк О. М. Аудит состояния проблемы ОП в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. — International Osteoporosis Foundation, 2010.
5. Лесняк О. М., Беневоленская Л. И. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. — 2-е изд. — М., 2009.
6. Мендужиева Ю. Е., Кирпикова М. Н., Колоскова Н. В. и др. Российский национальный конгресс кардиологов "От диспансеризации к высоким технологиям": Материалы конгресса // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — Т. 5, № 6 (прил. 1).
7. Меньшикова Л. В. // Клиническая медицина. — 2002. — Т. 80, № 6. — С. 39—41.
8. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине // Под ред. акад. Ю. Л. Шевченко. — М., 2007.
9. Altindag O., Altindag A., Asoglu M. et al. // Int. J. Clin. Pract. — 2007. — Vol. 61. — P. 416—420.
10. Anda R. F., Williamson D. F., Escobedo L. G. et al. // J. A. M. A. — 1990. — Vol. 264. — P. 1541—1545.
11. Kumar R., Anstey K. J., Cherbnin N. et al. // Am. J. Geriatr. Psychiatry. — 2008. — Vol. 16, N 12. — P. 989—998.
12. Bickerstaff D. R., Kanis J. A. // Br. J. Rheumatol. — 1994. — Vol. 33. — P. 240—248.
13. Biderman A. et al. // J. Epidemiol. Commun. — 2002. — Vol. 56. — P. 631—636.
14. Bischoff H. A. et al. // J. Bone Miner. res. — 2003. — Vol. 18. — P. 343—351.
15. Bischoff H. A. et al. // J. A. M. A. — 2005. — Vol. 293. — P. 2257—2264.
16. Black D. M. et al. // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 1535—1541.
17. Black D. M., Thompson D. E., Bauer D. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 11. — P. 4118—4124.
18. Breneman S. K., Barrett-Connor E., Sajjan S. et al. // J. Bone Miner. Res. — 2006. — Vol. 21, N 6. — P. 809—816.
19. Cauley J. et al. // Osteoporos. Int. — 2005. — Vol. 16. — P. 1525—1537.
20. Cizza G. et al. // Horm. Metab. Res. — 2010. — Vol. 42, N 7. — P. 467—482.
21. Cizza G. et al. // J. Clin. Psychiatry. — 2010. — Vol. 71, N 8. — P. 1079—1087.
22. Cizza C. et al. // Horm. Metab. Res. — 2009. — Vol. 41, N 8. — P. 641—648.
23. Cook D. H., Guyatt G. H., Adachi J. D. et al. // Arthr. Rheum. — 1993. — Vol. 36. — P. 750—756.
24. Cooper C. // Am. J. Med. — 1997. — Vol. 103, N 2A. — P. 12—19.
25. De Nijs R. N. J. // Minerva Med. — 2008. — Vol. 99. — P. 23—43.
26. De Lorenzi D. R., Baracat E. C., Saciloto B. et al. // Rev. Assoc. Med. Bras. — 2006. — Vol. 52, N 5. — P. 312—317.
27. Eskandari F. et al. // Arch. Intern. Med. — 2007. — Vol. 167. — P. 2329—2336.
28. Gold D. T. // Rheum. Dis. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 27. — P. 255—262.
29. Hall S. E., Criddle R. A., Comito T. L., Prencce R. L. // Osteoporos. Int. — 1999. — Vol. 9. — P. 508—515.
30. Herran A. et al. // Psychosom. Med. — 2000. — Vol. 62. — P. 779—782.
31. Hisaya Kawate et al. // Clin. Interventions in Aging. — 2010. — Vol. 5. — P. 123—131.
32. Hoogendijk W. J. G. et al. // Arch. Gen. Psychiatry. — 2008. — Vol. 65, N 5. — P. 508—512.
33. Kahl K. G. et al. // Psychosom. Med. — 2006. — Vol. 68. — P. 669—674.
34. Kanis J. A. et al. // Osteoporos. Int. — 2004. — Vol. 15. — P. 20—26.
35. Kaukonen J. P. et al. // Ann. Chir. Gynaecol. — 1988. — Vol. 77. — P. 27—31.
36. Lips P., Cooper C., Agnusdei D. et al. // Osteoporos. Int. — 1997. — Vol. 7, N 1. — P. 36—38.
37. Lydick E., Zimmcrman S., Yawn B. et al. // J. Bone Miner. res. — 1997. — Vol. 12, N 3. — P. 456—463.
38. Marottoli R. A., Berkman L. F., Cooney L. M. // J. Am. Gerontol. Soc. — 1992. — Vol. 40. — P. 861—866.
39. Nancollas G. H., Tang R., Phipps R. J. et al. // Bone. — 2006. — Vol. 38, N 5. — P. 617—627.
40. Nevitt M. C. et al. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 128. — P. 793—800.
41. Norton R. et al. // Disability Rehabil. — 2000. — Vol. 22. — P. 345—351.
42. Oleksik A. M. et al. // Osteoporos. Int. — 2005. — Vol. 16. — P. 861—807.
43. O'Neill T. W. et al. // J. Bone Miner. Res. — 1996. — Vol. 11. — P. 1010—1018.
44. Papaionnou A., Kennedy C. C., Ioannidis G. et al. // Osteoporos. Int. — 2006. — Vol. 17, N 3. — P. 355—363.
45. Penckofer S., Kouba J., Byrn M., Ferrans C. // Issues Ment. Health Nurs. — 2010. — Vol. 31, N 6. — P. 385—393.
46. Richards J. et al. // Arch. Intern. Med. — 2007. — Vol. 167. — P. 188—194.
47. Romagnoli E., Carnevale V., Nofroni I. et al. // Osteoporos. Int. — 2004. — Vol. 15. — P. 975—980.
48. Saag K. G., Geusens P. et al. // Arthr. Res. Ther. — 2009. — Vol. 11, N 5. — P. 251.
49. Schweiger U. et al. // Am. J. Psychiatry. — 1994. — Vol. 151, N 11. — P. 1691—1693.
50. Schweiger U. et al. // Am. J. Psychiatry. — 2000. — Vol. 157. — P. 118—120.
51. Studd J., Panay N. // Climacteric. — 2004. — Vol. 7, N 4. — P. 33.
52. Takkouche B. et al. // Drug Safety. — 2007. — Vol. 30. — P. 171—184.
53. Tolea M. I., Black S. A., Carter-Pokras O. D., Kling M. A. // Osteoporos. Int. — 2007. — Vol. 18, N 3. — P. 315.
54. Tosteson A. N., Burge R. T., Marshall D. A., Lindsay R. // Am. J. Manag. Care. — 2008. — Vol. 14, N 9. — P. 605—615.
55. Wu Q., Magnusi J. H. et al. // Osteoporos. Int. — 2009. — Vol. 20. — P. 1309—1320.
56. Yirmiya R., Bab I. // Biol. Psychiatry. — 2009. — Vol. 66, N 5. — P. 423—432.

Поступила 13.03.12