

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПРЕПАРАТОВ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОЗА

И.А. Скрипникова, К.Е. Собченко*, О.В. Косматова, Д.В. Небиеридзе

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

Влияние сердечно-сосудистых препаратов на костную ткань и возможность их использования для профилактики остеопороза

И.А. Скрипникова, К.Е. Собченко*, О.В. Косматова, Д.В. Небиеридзе

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

Широкое использование в клинической практике антигипертензивных и липидснижающих препаратов определяют необходимость знаний их плейотропных эффектов. Представлены результаты исследований по влиянию кардиологических препаратов, и, в первую очередь, из групп бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, диуретиков и статинов на костную ткань. Обсуждаются их механизмы действия на минеральную плотность кости, маркеры костного обмена и, в итоге, влияние на частоту переломов, связанных с остеопорозом. В настоящее время приведено недостаточно доказательств позитивного влияния этих препаратов на костную ткань, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях. Это не позволяет рекомендовать обсуждаемые группы кардиологических препаратов для профилактики остеопороза и переломов, а также регистрировать у них новые показания. Однако знания о дополнительном влиянии на костный метаболизм препаратов, назначаемых при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, позволяют врачам подобрать оптимальную схему лечения артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена, учитывая состояние костной ткани, и одновременно проводить профилактику остеопороза у лиц с начальными признаками снижения костной массы или имеющих факторы риска остеопороза.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, переломы, остеопороз.

РФК 2012;8(4):587-594

Effect of cardiovascular drugs on bone health and the possibility of their use for the prevention of osteoporosis

I.A. Skripnikova, K.E. Sobchenko*, O.V. Kosmatova, D.V. Nebieridze

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per., 10, Moscow, 101990, Russia

Widespread use of antihypertensive and lipid-lowering agents in clinical practice determines the necessity of knowledge of their pleiotropic effects. Results of studies of the effect of cardiac drugs and, first of all beta-blockers, ACE inhibitors, diuretics, and statins on bone are presented. Mode of action on the bone mineral density, markers of bone turnover and ultimately impact on the incidence of fractures associated with osteoporosis are discussed. At the present time there are no sufficient evidences of positive effect of these medications on bone coming from randomized controlled trials. It is not possible to recommend discussed cardiovascular drugs for prevention of osteoporosis and fractures, as well as registration new indications for them. However, knowledge of additional effects on the bone metabolism in cardiovascular drugs, will allow doctors to choose optimal treatment of hypertension and lipid disorders, taking into account the state of bone tissue. At the same time it will also allow to prevent osteoporosis in patients having osteoporosis risk factors or initial signs of bone loss.

Key words: beta-blockers, ACE inhibitors, statins, fractures, osteoporosis.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):587-594

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): malezki@list.ru

Введение

В связи с широким распространением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), препараты для лечения артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии, а также ишемической болезни сердца (ИБС) занимают ведущие позиции по частоте назначения как врачами кардиологами, так и врачами общей практики. По данным Pharmacy times, бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы АПФ (иАПФ) и диуретики входят в число самых продаваемых кардиологических препаратов, а статины находятся в первой десятке по продаже среди всех лекарственных средств [1]. Длительный опыт применения препаратов из этих групп позволил не только хорошо изучить их эффективность при лечении атеросклеротических заболеваний, но и выявить дополнительные (плейотропные) эффекты. Одним из актуальных на сегодняшний день плейотропных эффектов препаратов для лечения ССЗ, связанных с атеросклерозом (ССЗ-АС), можно назвать их влияние на костный метабо-

лизм. С возрастом костный обмен смещается в сторону усиления резорбции, что приводит к остеопении, а у лиц, предрасположенных к быстрой потере костной массы — к остеопорозу. По данным эпидемиологических исследований, остеопороз и связанные с ним переломы, также как и ССЗ-АС, вносят существенный вклад в структуру заболеваемости и смертности населения [2]. Сочетание ССЗ-АС и низкой минеральной плотности кости (МПК), ведущей к возникновению переломов, у одного человека усугубляет неблагоприятный прогноз жизни. В исследовании MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) пациенты с остеопорозом имели высокий риск заболеваемости ССЗ-АС и смертности от них, который увеличивался пропорционально тяжести остеопороза. Женщины, имеющие множественные переломы перед вступлением в исследование, имели в 5 раз больший риск ССЗ-АС [3]. В настоящее время накоплено много данных, свидетельствующих о независимой от возраста взаимосвязи и возможных общих механизмах развития остеопороза и ССЗ-АС. Для того чтобы оценить ассоциацию между двумя процессами, чаще используют суррогатные маркеры атеросклероза (сосудистая кальцификация) и остеопороза (низкую МПК). Высказывалось мнение, что низкая МПК является независимым фактором риска атеросклероза коронарных артерий [4].

Лечение обоих заболеваний требует длительного и регулярного приема препаратов, поэтому терапевтическая эф-

Сведения об авторах:

Скрипникова Ирина Анатольевна — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза ГНИЦ ПМ

Собченко Константин Евгеньевич — аспирант ГНИЦ ПМ

Косматова Ольга Владимировна — к.м.н., с.н.с. отдела профилактики остеопороза ГНИЦ ПМ

Небиеридзе Давид Васильевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений ГНИЦ ПМ

фективность во многом зависит от комплаентности и приверженности терапии. Лекарственные препараты, которые могут влиять на оба заболевания одновременно, будут способствовать улучшению комплаенса. В последнее время появляется все больше данных о влиянии БАБ, иАПФ, статинов, тиазидных диуретиков на костный обмен и прочность костной ткани.

Знания о дополнительном влиянии на костный метаболизм препаратов, назначаемых при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, позволят врачам подобрать наиболее оптимальную схему лечения АГ и нарушений липидного обмена, учитывая состояние костной ткани, и одновременно проводить профилактику остеопороза у лиц, имеющих факторы риска, или с начальными признаками снижения костной массы.

Бета-адреноблокаторы

БАБ представляют собой группу препаратов, специфически блокирующих β_1 -, β_2 -адренорецепторы, которые в основном локализируются в сердце, бронхах, сосудах. Проведённые недавно исследования показали, что β_2 -адренорецепторы имеются также и в костных клетках (остеобластах). На основании этого возникло предположение, что костный метаболизм может регулироваться симпатической нервной системой (СНС) [5]. Влияние СНС на костное ремоделирование происходит при помощи лептина — белка, образующегося в адипоцитах и участвующего в регуляции энергетического обмена. В экспериментах на мышах введение лептина в желудочки головного мозга приводило к активации СНС и стимуляции остеобластов. В то же время, у мышей с дефектом гена, кодирующего дофамин-бета-гидроксилазу — энзима, ответственного за синтез адреналина и норадреналина, была отмечена более высокая костная масса и замедленный костный обмен. Введение этим мышам симпатомиметиков вызвало уменьшение количества остеобластов и очагов формирования кости, что привело к снижению МПК [6].

При стимулирующем воздействии СНС на β_2 -адренорецепторы остеобластов происходит экспрессия лиганда активатора рецептора ядерного фактора карра-В (RANKL), который взаимодействует с RANK и активирует созревание остеокластов. Эти процессы приводят к усиленному разрушению костной ткани (резорбции) и к увеличению скорости костного обмена [7].

Блокада β -адренорецепторов остеобластов позволяет приостановить этот процесс и уменьшить потерю костной массы. С другой стороны, при терапии БАБ происходит снижение продукции цАМФ, трансмиттера, синтезирующегося из АТФ при участии аденилатциклазы. Так как он является важным элементом передачи сигнала для некоторых гормонов и нейромедиаторов, регулирующих функции и метаболические процессы остеобластов, его дефицит, в конечном итоге, может привести к возможному отрицательному влиянию на кость [8].

Прочность кости зависит от костной массы, эквивалентом которой является МПК, и качества костной ткани, характеризующегося несколькими параметрами, из которых наиболее доступными для определения являются маркеры костного метаболизма. В большинстве исследований, касающихся ассоциации БАБ с костной тканью, измерялась МПК, определялись маркеры костной резорбции и костеобразования, а также оценивалось влияние препаратов на риск переломов. Как правило, в этих исследованиях преследовались иные цели, и эффект БАБ на МПК анализировался ретроспективно (Geelong Osteoporosis study; Study of Osteoporosis Fractures — SOF; Danish Osteoporosis Prevention Study — DOPS; EPIDOS; Rotterdam Study и др.) [9–13]. Анализ эффективности БАБ в этих исследованиях осложнялся тем, что основная группа и группа сравнения во многом различались по параметрам, которые сами по себе могут оказывать влияние на количество и качество костной ткани. Например, в исследовании SOF пациенты, принимавшие БАБ, имели достоверно больший вес, чаще использовали тиазиды, статины и заместительную гормональную терапию (ЗГТ), меньше курили и реже принимали глюкокортикоиды. Поэтому МПК проксимального отдела бедра, сначала более высокая у пациентов, леченных как селективными, так и не селективными БАБ (на 1%), после коррекции факторов риска достоверно не различалась [13]. Аналогичные результаты были получены в EPIDOS, где преимущество МПК в 2% у лиц, использующих БАБ, нивелировалось после поправки на другие факторы риска остеопороза [14]. Различия в сравниваемых группах отмечались и в других исследованиях, что затрудняло их анализ.

Однако имеются и другие работы, где убедительно показано позитивное влияние БАБ на костную массу. Австралийские учёные в крупномасштабном 20-летнем исследовании с участием 3488 пациентов, среди которых было 2203 женщины и 1285 мужчин показали, что регулярный приём препаратов из группы БАБ позволяет увеличить МПК и предотвратить развитие остеопороза у 50% пациентов [15]. Достоверно более высокая МПК у лиц, принимающих препараты из этой группы, по сравнению с нелеченными пациентами, была отмечена у 50 летних женщин Turker S. и соавт. в проспективном «случай-контроль» исследовании [16]. В работе Bonnet N. и соавт. различие в МПК на 2% между лечеными и нелечеными пациентами сохранялось и после анализа, учитывающего другие факторы, такие, как вес и сопутствующая терапия [12].

В популяционном исследовании женщин старше 50 лет (Geelong Osteoporosis Study) была оценена связь приема БАБ с МПК и переломами, в результате чего авторы подтвердили ассоциации приема БАБ с высокой МПК и низким риском переломов [9].

Несмотря на убедительные доказательства влияния СНС на костную массу и микроархитектонику кости в экспериментальных исследованиях, пока не хватает клинического опыта для того, чтобы сделать окончательные выводы об эффекте БАБ на МПК.

Способность БАБ оказывать влияние на скорость костного обмена подтверждена исследованиями, в которых анализировались биохимические показатели, отображающие костный обмен — костные маркёры. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) Reid I.R. и соавт. здоровым женщинам в постменопаузальном периоде (n=41) проводилось лечение пропранололом 160 мг/сут в течение 3 мес. Уже через 2 нед терапии у пациенток в группе лечения было отмечено достоверное снижение уровня маркёра костного образования — остеокальцина на 20%, которое сохранялось до конца лечения, а также незначимое снижение показателя костной резорбции — С-терминального телопептида (СТХ). Также в этом исследовании, у пациенток, принимающих пропранолол, выявлено снижение уровня альбумина крови и повышение уровня креатинина, что позволило авторам предположить, что действие пропранолола на костные маркёры может быть опосредовано изменением почечной функции и уровня жидкости в организме [17]. В одномоментном исследовании отмечены сходные изменения уровня остеокальцина и снижение уровня деоксипиридинолина — другого маркера костной резорбции, на 10% при длительном применении БАБ у женщин в перименопаузе [11].

В работе Pasco J.A. и соавт. у 197 женщин в раннем постменопаузальном периоде уровень СТХ в плазме крови был значительно ниже у пациенток, принимающих БАБ [18].

Таким образом, в данных работах было показано, что БАБ снижают скорость костного обмена. Но для выяснения, на

какой из процессов — формирование или резорбцию, преимущественно влияют БАБ, необходимы дальнейшие исследования.

Результаты экспериментальных и клинических работ, свидетельствующие о влиянии СНС на остеогенез и костный обмен, послужили поводом для изучения влияния блокаторов СНС на частоту переломов, которые являются основным осложнением остеопороза. Клиническим свидетельством положительного влияния БАБ на костный обмен явилось снижение частоты переломов на фоне терапии в ряде одномоментных и проспективных исследований (табл. 1).

В Роттердамском исследовании, которое включало 7892 женщин и мужчин, было показано, что БАБ снижали риск периферических переломов [отношение шансов (ОШ) 0,67; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,46–0,97], но не влияли на переломы позвонков [10]. В другом исследовании женщин постменопаузального периода, проведенном по типу «случай-контроль», обнаружено снижение риска любых переломов во всех возрастных группах и, особенно, у пациенток старше 70 лет. Из исследования были исключены пациентки, принимающие статины, тиазидные диуретики, заместительную гормональную терапию (ЗГТ) и препараты, влияющие на костный обмен [12].

С целью изучения ассоциации приёма БАБ и состояния костной ткани двумя группами авторов проанализированы результаты из исследовательской базы данных общей медицинской практики Англии (UK General Practice Research Database – GPRD).

Таблица 1. Исследования, отражающие эффекты БАБ на костную ткань

Исследование (год, автор)	Основная группа/ Контроль, %	Средний возраст, лет	Женщины, %	Тип перелома	Отношение шансов или относительный риск (95% ДИ)	Корректировка факторов риска
Случай-контроль						
Jensen, 1991	200/200	81	82	Шейка бедра	0,85 (0,35–1,12)	Возраст, пол, количество госпитализаций
Rejnmark, 2004	163/978	50	100	Позвоночник, бедро	3,3 (1,1–9,4)	Возраст, пол, длительность ПМ, вес, физическая активность, поступление кальция и витамина Д, уровень КЩФ и остеокальцина
Pasco, 2006	569/775	70/70	100	Любые	0,68 (0,49–0,96)	Возраст, пол, вес, рост
Schlienger, 2004	30601/120819	Не установлен	60	Любые	0,77 (0,72–0,83)	Возраст, пол, курение, прием лекарств
Rejnmark, 2006	124655/373962	43/43	52	Любые	0,91 (0,88–0,93)	СП, прием лекарств, социальный статус
De Vries, 2007, UKGPD	22247/22247	>80	76	Бедро	0,82 (0,74–0,91)	Риск падений, СП, прием лекарств, ИМТ
De Vries, 2007	6763/26341	-80	73	Бедро	0,87 (0,8–0,95)	СП, прием лекарств
Когортное						
Levasseur, 2005	7598	81	100	Все кроме позвоночника	1,2 (0,9–1,5)	Возраст, пол
Reid, 2005	8412	77	100	Любые	0,91 (0,79, 1,05)	Возраст, пол, вес, прием лекарств, курение
Schoo, 2005	7892	>55	Не установлено	Предплечье, бедро, таз	0,67 (0,46–0,97)	Возраст, пол, МПК, ИМТ, ССЗ, АГ, прием лекарств
ПМ — длительность постменопаузы; КЩФ — костная щелочная фосфатаза; СП — сопутствующая патология; АГ — артериальная гипертония; МПК — минеральная плотность кости; ИМТ — индекс массы тела; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ДИ — доверительный интервал						

В одно крупное наблюдательное исследование было включено 30601 пациентов с переломами и почти 121000 пациентов без переломов, использующих БАБ в качестве монотерапии или в сочетании с тиазидными диуретиками. В результате было показано снижение риска переломов на 23% у пациентов, леченных только БАБ (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,72–0,83) и на 29% – у пациентов, получающих комбинированную терапию (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,64–0,79) с учетом коррекции на пол, возраст, вес, курение и использование других медикаментов [19].

Другое исследование провели De Vries F. и соавт., использовавшие английскую GPRD и датскую PHARMO (Record Linkage System – RLS) базы данных, анализ которых продемонстрировал снижение риска перелома шейки бедра на 13% на материале GPRD и на 18% – у пациентов из RLS. Интересно отметить, что снижение риска перелома шейки бедра не зависело от кумулятивной дозы препарата, а протективное влияние БАБ на костную ткань проявлялось лишь у селективных препаратов или в случаях сочетания их с другими антигипертензивными средствами, что заставило авторов предположить о преимущественном влиянии на костную ткань других сердечно-сосудистых препаратов [20].

Входное по дизайну датское 5-летнее популяционное фармако-эпидемиологическое исследование, выполненное по типу «случай-контроль» было включено 124655 пациенток с переломами и 373962 пациенток без переломов, стратифицированных по возрасту и полу. С учетом коррекции на перенесенные заболевания, социально-экономические факторы и используемые препараты было показано статистически значимое уменьшение количества переломов разных локализаций (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,88–0,93) и, в частности, переломов шейки бедра (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,85–0,98), следовательно – снижение риска всех переломов на 9%. В отличие от исследования De Vries F. и соавт., эффект БАБ был дозозависимым [21].

В мета-анализе, включавшем в себя 8 исследований типа «случай-контроль» и одно когортное исследование, был подтвержден превентивный эффект БАБ в отношении любых остеопоротических переломов, в том числе – и перелома шейки бедра [22].

Итак, в большинстве одномоментных исследований получены доказательства протективного действия БАБ на костную ткань. В проспективных исследованиях, имеющих большую эпидемиологическую ценность, чем вышеперечисленные исследования, проведенные по типу «случай-контроль», не получено четких выводов в отношении воздействия блокаторов СНС на кость.

В одном из наиболее крупных исследований – Study of Osteoporotic Fracture (SOF), включившем 8412 постменопаузальных женщин, наблюдавшихся в течение 7 лет, было показано, что БАБ не снижают риск переломов. Тем не менее, после того как препараты были разделены на кардиоселективные и не селективные, оказалось, что первые

снижают риск переломов бедра на 34% с поправками на разные факторы риска (ОШ 0,66; 95%ДИ 0,49–0,90) и на 24% – без коррекции в регрессионном анализе (ОШ 0,76; 95%ДИ 0,58–0,99) [13]. В недавнем исследовании MONICA 1793 человек старше 55 лет, наблюдавшихся в течение 10,7 лет, было обнаружено снижение количества переломов на 40% у лиц, принимавших селективные БАБ [23].

Однако некоторые проспективные исследования не поддерживали гипотезу о защитном действии БАБ на костную ткань.

В датском 5-летнем исследовании Danish Osteoporosis Study (DOPS) было проанализировано 2016 женщин после менопаузы, из которых только 38 принимали БАБ. Количество переломов в группе лечения было достоверно более высоким (ОШ 3,3; 95%ДИ 1,1–9,4) [11]. В другом исследовании по изучению факторов риска переломов у пожилых людей (EPIDOS) с периодом наблюдения 14 лет оценивался эффект кардиоселективных БАБ. Из большой выборки (7598 женщин) только 3,4% получали препараты из этой группы. В результате не было найдено ассоциации между приемом БАБ и риском переломов (ОШ 1,2; 95%ДИ 0,9–1,5) [14]. Авторы полагают, что отсутствие положительного эффекта БАБ на риск переломов в этих двух исследованиях связано с небольшим числом пациентов, получающим препараты данной группы. Еще одно исследование, выполненное Rejnmark L.P. и соавт., на репрезентативной когорте постменопаузальных женщин выявило трехкратное увеличение риска переломов у лиц, принимающих БАБ более 8 лет. Эти данные ассоциировались со снижением уровня остеокальцина в крови – маркера костеобразования, но не сопровождалось уменьшением МПК [11].

В мета-анализе 8 РКИ неселективных БАБ (карведилола) в лечении хронической сердечной недостаточности, которую относят к факторам риска остеопороза, не было получено данных в поддержку протективного действия препарата на костную ткань [относительный риск (ОР) 1,15; 95%ДИ 0,81–1,64]. Информация о падениях в данном исследовании была недоступна [24].

Toker A. и соавт. высказали предположение, что селективные БАБ, такие, как небивалол, имеют более выраженный протективный эффект на кость из-за вазодилатирующего эффекта, связанного с усилением синтеза оксида азота, который также принимает участие в процессе дифференцировки и пролиферации остеобластов [25].

Таким образом, результаты проведенных работ не позволили сделать однозначный вывод о влиянии БАБ на костную ткань. Противоречивые данные могут быть объяснены как различным дизайном исследований, возможными побочными эффектами терапии (например, повышением склонности к падениям), так и неучтенными факторами риска переломов, такими, как индекс массы тела (ИМТ), физическая активность, МПК, возраст, хронические заболевания пациента, сопутствующая терапия, продолжительность ме-

нопаузы у женщин.

Влияние БАБ на костную ткань требует дальнейшего изучения в специально спланированных контролируемых рандомизированных исследованиях, где в качестве конечных точек будут рассматриваться остеопоротические переломы.

Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины)

В отличие от БАБ, позитивное влияние которых на костную ткань требует дополнительных исследований, статины в настоящее время относят к препаратам с доказанным положительным действием [26]. Открытие факта, что синтез холестерина и активация остеокластов происходят при участии одних и тех же биохимических процессов, а также уточнение роли мевалонатного пути биосинтеза холестерина в костном обмене, послужило поводом для поиска новых средств профилактики и лечения остеопороза. Синтез холестерина происходит в несколько этапов: 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМК-КоА) под влиянием редуктазы ГМК-КоА (подавляемый статинами фермент) превращается в мевалонат. Последний трансформируется в геранилпирофосфат, который, в свою очередь, превращается в фарнезилпирофосфат при участии фарнезилпирофосфатсинтетазы; активность ее ограничивается бисфосфонатами. В завершение образуются сквален и, наконец, холестерин [27]. Активация остеокластов происходит при участии промежуточного продукта описанного выше каскада – фарнезилпирофосфата, а также – геранилгеранилпирофосфата (образуется из фарнезилпирофосфата) [28]. Действуя на разных уровнях мевалонатного пути, бисфосфонаты и статины замедляют образование продуктов, необходимых для жизнедеятельности остеокластов [29]. Таким образом, одним из механизмов действия статинов на кость является уменьшение количества остеокластов вследствие их апоптоза, что приводит к снижению резорбции. Другой механизм действия, посредством которого статины влияют на костный обмен, был открыт G.Mundy и соавт. В экспериментах на животных, так же как и *in vitro*, они показали, что симвастатин, помимо ускорения апоптоза остеокластов и снижения их количества на 15–33%, усиливал синтез остеокластами костного морфогенетического белка 2 (BMP-2), являющегося фактором роста и способствующего созреванию и пролиферации остеобластов [30]. Было установлено, что стимулирующее влияние на процесс дифференцировки остеобластов оказывают только протеины семейства BMP, в то время как другие факторы, такие, как трансформирующий ростовой фактор и фактор роста фибробластов, угнетают ее, но при этом стимулируют пролиферацию [31]. Другие авторы также обнаружили, что мевастатин ингибирует дифференцировку остеокластов у животных [32]. Однако следует отметить, что способность статинов индуцировать гибель остеокластов у животных, не проявлялась при лечении людей [33]. Отчасти это можно объяснить тем, что статины преимущественно метаболизируются в печени, и лишь около 10% активного вещества

попадает в системный кровоток. В этом случае концентрация препарата в костной ткани может быть слишком мала для того, чтобы описанные в экспериментальных исследованиях эффекты проявились клинически [34].

Тем не менее, в ряде клинических исследований была подтверждена способность статинов увеличивать костную массу. В ретроспективном когортном исследовании Chung Y.-S. и соавт., у пациентов после 15 мес терапии статинами МПК шейки бедра была выше на 14% по сравнению с исходными показателями, в то время как у пациентов, не принимающих препараты из этой группы, МПК бедра снизилась на 1,2% [38]. В другом исследовании, на фоне терапии статинами, значительное повышение МПК отмечалось как в шейке бедра (на 11,8%), так и в поясничном отделе позвоночника (на 8,9%) [40]. Однако в недавнем мета-анализе, включившем 24 наблюдательных исследования и 7 РКИ показано, что использование статинов у женщин и мужчин ассоциировалось с повышением МПК в бедре (стандартизованная МПК, Z-критерий 0,12; 95% ДИ, 0,05–0,19), но не влияло на МПК в позвоночнике [39].

Примечательно, что среди групп липидснижающих препаратов только липофильные статины повышали продукцию BMP-2 и снижали риск переломов, в то время как гидрофильные не влияли ни на экспрессию BMP-2 мРНК в кости, ни на частоту возникновения переломов [35,36]. Подтверждением этого было РКИ, в котором прием флувастатина в течение 12 мес ассоциировался с достоверно более высокой костной массой в поясничном отделе позвоночника, в сравнении с пациентами, принимавшими правастатин [37].

Изучалось влияние статинов и на маркеры костного обмена. В когортном исследовании Chan M.H. и соавт. отмечено, что у 17 мужчин и женщин после 4 нед приема симвастатина в дозе 20 мг уровень остеокальцина повысился на 85%, в то время как N-терминальный телопептид коллагена 1 типа (NTX) – маркер костной резорбции – снизился на 5,3% [41]. В плацебо-контролируемом исследовании у постменопаузальных женщин при лечении церивастатином уровни NTX и СТХ в крови снизились на 16%, при этом уровень остеокальцина не изменялся [42].

Однако в другом клиническом исследовании при сравнении эффектов флувастатина и правастатина в обеих группах отмечено снижение как уровня остеокальцина, так и костной щелочной фосфатазы: у женщин, принимавших флувастатин в суточной дозе 20 мг оба показателя снизились на 24%, а в группе, принимающей правастатин 10 мг/сут, остеокальцин снижался на 44%, а костная щелочная фосфатаза – на 25% [36].

Разнонаправленное действие статинов на маркеры костного обмена можно объяснить значительной индивидуальной вариабельностью маркеров, но, в тоже время, различия могут быть связаны с двойным механизмом действия препаратов.

Снижение частоты переломов на фоне приема статинов было показано в 2 крупных мета-анализах. В одном из них Bauer D.C. и соавт. использовали данные четырех проспективных исследований (SOF; Fracture Intervention Trial – FIT; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study – HERS; Rotterdam Study), 8 наблюдательных и 2 клинических исследования. В итоге было подтверждено, что у пациентов принимавших статины, частота переломов любых локализаций ниже по сравнению с лицами, не использующих препараты данной группы [43]. Другой мета-анализ был проведен на основании 31 исследования, включая 7 РКИ, результаты которого показали снижение риска переломов проксимального отдела бедра на 40%, в то время как снижение риска переломов позвонков было незначительным [39].

В исследовании 6110 жителей Нью-Джерси от 65 лет и старше, проведенном по типу «случай-контроль» Wang P.S. и соавт. показали, что риск переломов бедра был в 2 раза ниже среди пациентов, принимавших статины [44]. Похожие результаты были получены в крупном популяционном исследовании со сходным дизайном, где у женщин старше 60 лет, принимающих статины более 1 года, частота любых переломов была ниже по сравнению с теми, кто не находился на липидснижающей терапии или использовал для коррекции дислипидемии препараты из других групп [45]. В обоих исследованиях среди различных факторов риска остеопороза не учитывался вес пациентов, который влияет на изменение костной массы. Известно, что у лиц с нарушением липидного обмена и, соответственно, нуждающихся в приеме липидснижающих препаратов, масса тела, как правило, выше, по сравнению с пациентами без дислипидемии [46].

Встречались РКИ, исследовавшие действие терапии статинами на исходы ССЗ, с параллельной или ретроспективной оценкой влияния этих препаратов на переломы, результаты которых не показали какого-либо эффекта в плане снижения их риска. В крупном проспективном исследовании WHI (Women's Health Initiative), в котором учитывались различные факторы риска, не показано снижения частоты переломов на фоне приема статинов. Однако в данной работе около половины женщин получали терапию ЗГТ, которая, обладая доказанным протективным действием на кость, не позволила выделить «чистый» эффект действия статинов [47].

Предполагается, что различия в результатах проведенных исследований можно объяснить факторами, влияющими на выраженность плеiotропного эффекта при терапии статинами (длительность приема препарата, приверженность лечению, поведенческие факторы, одновременный прием других лекарств, влияющих на костный обмен), а не фармакологическим эффектом, оказываемым ими на костную структуру.

Накопленный опыт применения ингибиторов КоА-редуктазы продемонстрировал возможность их положительного влияния на состояние костной ткани, и снижение количества переломов шейки бедра и других участков скелета. Однако, доказательной базы, позволяющей реко-

мендовать статины для клинического использования их плеiotропных эффектов с целью профилактики остеопороза и переломов, а также регистрации новых показаний на сегодняшний день пока недостаточно.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Положительный эффект, проявляющийся в улучшении структуры костной ткани, также был замечен у гипотензивных препаратов из группы иАПФ. Механизм действия иАПФ связан с основной их функцией, направленной на снижение концентрации ангиотензина II в крови. Выявлено два возможных пути влияния ангиотензина II на костный обмен: прямое взаимодействие с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа, локализующимися на остеобластах, а также посредством регулирования тока крови в костномозговых капиллярах [48,49]. Под воздействием ангиотензина II усиливается синтез коллагена предшественниками остеобластов, однако минерализация, осуществляемая зрелыми клетками, снижается. К тому же остеобласты начинают высвобождать медиаторы, активирующие остеокласты [50]. В конечном итоге происходит снижение костной массы в целом, поэтому назначение препаратов, уменьшающих концентрацию ангиотензина II в плазме, может быть полезным для сохранения МПК.

С другой стороны, обнаружено влияние ангиотензина II на метаболизм кальция. В плазме крови у здоровых добровольцев, которым вводился данный пептид, обнаружилось снижение уровня ионизированного кальция и повышение уровня паратиреоидного гормона, усиливающего костный обмен и способного снизить качество костной ткани [51].

Как показывают проведенные исследования, у пациентов, находящихся на терапии иАПФ, возможно повышение костной массы. Так, по наблюдениям китайских ученых, у пожилых пациентов, прием иАПФ ассоциировался с более высокой МПК: у женщин в шейке бедра, у мужчин – как в бедре, так и в позвоночнике [52].

При более глубоком изучении механизма действия ангиотензина II на кость выявлена ассоциация между МПК и полиморфизмом гена АПФ. Так, женщины, страдающие гипертонической болезнью и имеющие тип гена II, характеризующийся наименьшей активностью АПФ, имели более высокую костную массу в сравнении с женщинами с полиморфизмом типа ID и DD [53]. Проведенные исследования подтверждают, что изменение МПК при терапии иАПФ также зависит от генотипа АПФ. Так, в работе Perez-Castrillon и соавт. у женщин с различным типом генетического полиморфизма изменение костной массы при лечении иАПФ (квинаприлом) было неодинаковым. Наибольший прирост МПК был отмечен у пациенток с полиморфизмом DD и изначально более низкой костной массой [54].

Целенаправленного изучения динамики костных маркеров при терапии иАПФ в описанных исследованиях не проводилось.

В британском исследовании по изучению влияния БАБ на костную ткань был проведен субанализ, который выявил снижение риска любых переломов у пациентов, длительно принимающих препараты из группы иАПФ, как в качестве монотерапии, так и совместно с тиазидными диуретиками, и БАБ (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,73–0,89; $p < 0,001$) [19]. Результаты датского исследования по типу «случай-контроль» подтверждают снижение риска переломов любой локализации на фоне приёма иАПФ, в том числе и переломов бедра, на 7% (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,90–0,96) [21]. Следует отметить, что ни в одной работе не было выявлено отчетливой связи между выраженностью плеiotропного эффекта иАПФ и дозой препарата.

Наряду со статинами к препаратам с доказанным положительным эффектом на кость относят также тиазидные диуретики. Замечено, что у пациентов с АГ наблюдаются изменения в обмене кальция, наиболее частыми из которых является увеличение его экскреции с мочой, снижение уровня ионизированного кальция в крови, приводящее к увеличению продукции паратиреоидного гормона, что в конечном итоге отражается на количестве и качестве костной ткани [55]. Тиазидные диуретики, повышая реабсорбцию кальция почечными канальцами, разрывают этот «порочный круг», что способствует сохранению плотности кости.

Проведённые работы выявили более высокие показатели МПК у пациентов, находящихся на терапии препаратами из этой группы. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у женщин в постменопаузе, принимающих в течение 2-х лет гидрорхлортиазид 50 мг/сут, отмечалась более высокая МПК предплечья по сравнению с группой плацебо [56]. Способность тиазидных диуретиков предотвращать переломы продемонстрировало когортное исследование с участием 7891 пациента старше 55 лет, где лечение гидрохлортиазидом в течение 1 года сопровождалось статистически значимым снижением риска переломов бедра (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,21–0,96) по сравнению с лицами, не получавшими эти препараты. Следует отметить, что через 4 мес после прекращения терапии, риск переломов вернулся к уровню, соответствовавшему таковому до лечения [57].

В литературе появляются результаты исследований, демонстрирующих положительное влияние на состояние костной ткани сердечно-сосудистых препаратов из других групп: антагонистов кальция, нитратов, сердечных гликозидов.

Имеются данные о повышении уровня кальция крови у пациентов с АГ на фоне терапии антагонистом кальция верапамилом [58], снижении уровня кальцитонина плазмы при лечении нифедипином и нисолдипином [59]. Другие авторы не выявляли каких-либо изменений показателей кальций-фосфорного обмена и маркёров костного метаболизма при лечении препаратами данной группы [60]. Датскими исследователями описано небольшое, но достоверное снижение риска любых переломов (ОР 0,94; 95% ДИ

0,91–0,96) и переломов бедра (ОР 0,93; 95% ДИ 0,87–0,99) при лечении антагонистами кальция [21].

Единичные исследования описывают положительное влияние на кость препаратов из группы нитратов. В одномоментном исследовании, включавшем 6201 пожилых женщин, приём изосорбида мононитрата ассоциировался с более высокой МПК бедра, по сравнению с не получавшими этот препарат пациентками (+2,6%; 95% ДИ 0,4–6,8%). Отсутствие различий в количестве переломов между этими группами объясняется малым числом участниц, находившихся на терапии нитратами, что не позволило провести статистически достоверный анализ [61]. С другой стороны, в другом, более крупном фармако-эпидемиологическом исследовании типа «случай-контроль» приём нитратов ассоциировался со снижением риска любых переломов на 11% (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,86–0,92), а также переломов бедра на 15% (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,79–0,92) [62].

Представляет интерес и работа по изучению действия на кость сердечных гликозидов, в которых продемонстрировано достоверное, зависимое от дозы препарата снижение риска любых переломов (ОР 0,78; 95% ДИ 0,74–0,82) и переломов бедра (ОР 0,81; 95% ДИ 0,74–0,89) на фоне терапии дигоксином [63]. Механизм положительного эффекта сердечных гликозидов на кость до конца не ясен, некоторые авторы это связывают с их способностью повышать уровень внутриклеточного кальция [64].

Следует отметить, что все проводимые исследования, касающиеся влияния антагонистов кальция, нитратов и сердечных гликозидов на костный обмен, не были достаточно длительными и проводились на небольших группах пациентов, что не позволяет на сегодняшний день сделать однозначный вывод об их воздействии на костную ткань.

Заключение

Экспериментальные эпидемиологические и клинические исследования продемонстрировали положительный эффект разных классов сердечно-сосудистых препаратов: антигипертензивных, липидснижающих, диуретиков, нитратов и сердечных гликозидов на количество и качество костной ткани путём прямого или опосредованного действия на костные клетки. Однако на сегодняшний день пока нет доказательной базы по влиянию их на переломы, за исключением тиазидных диуретиков. Отсутствие данных по снижению риска переломов не позволяет использовать эти препараты для профилактики остеопороза и его осложнений. Для разрешения этого вопроса необходимо проведение рандомизированных исследований у пациентов старших возрастных групп, длительностью не менее 3 лет, конечными точками в которых будут являться остеопоротические переломы.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Bartholow M. Top 200 prescription drugs of 2009. Pharmacy Times 2010. Available at: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2010/May2010/RxFocusTopDrugs-0510>. Date of access 29/08/2012.
- Browner W.S., Seeley D.G., Vogt T.V. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1991; 338: 335–38.
- 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: 1912–1920.
- von der Recke P., Hanse M.A., Hassanger C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999; 106:273–278.
- Moore R.E., Smith C.K., Bailey C.S. et al. Characterization of beta-adrenergic receptors on rat and human osteoblast-like cells and demonstration that beta-receptor agonists can simulate bone resorption in organ culture. *J Bone Miner Res* 1993; 23:301–15.
- Takeda S., Eleftheriou F., Levasseur R., et al. Leptin inhibits bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002; 189: 47–60.
- Ducy P., Amling M., Takeda S. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197–207.
- Majeska R.J., Minkowitz B., Bastian W., Einhorn T.A. Effects of beta-adrenergic blockade in an osteoblast-like cell line. *J Orthop Res* 1992; 10: 370–84.
- 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.
- 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.
- Rejnmark L., Vestergaard P., Kassem M., et al. Fracture risk in perimenopausal women treated with beta-blockers. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 365–372.
- Bonnet N., Gadois C., McCloskey E., et al. Protective effect of beta-blockers in postmenopausal women: influence on fractures, bone density, micro and macroarchitecture. *Bone* 2007; 40: 1209–1216.
- Reid I.R., Gamble G.D., Grey A.B., et al. Beta-blockers use, BMD, and fractures in the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20:613–8.
- Lavasseur R., Marcelli C., Savatier J.P. et al. Beta-blockers use, BMD, and fractures risk in older women: results from the Epidemiologie de L'Osteoporose Prospective Study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 550–552.
- 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.
- Turker S., Karatosun V., Gunai I. Beta-blockers increase bone mineral density. *Clin Orthop* 2006; 443: 73–74.
- Reid I.R., Lucas J., Wattie D., et al. Effects of a beta-blocker on bone turnover in normal postmenopausal women. Randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5212–16.
- Pasco J.A., Henry M.J., Nicholson G.C., et al. B-blockers reduce bone resorption marker in early postmenopausal women. *Ann Human Biol* 2005; 32: 738–745.
- 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.
- de Vries F., Souverein P.C., Leufkens H.G., van Staa T.P. Use of beta-blockers and the risk of hip/femur fracture in the United Kingdom and the Netherlands. *Calcif Tissue Int* 2007; 80: 69–75.
- Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J Hypertens* 2006; 24: 581–9.
- Weins M., Etminan M., Gill S.S., Takkouche B. Effects of antihypertensive drug treatments on fractures outcomes: a meta-analysis of observational studies. *Journal of international studies* 2006; 260: 350–62.
- Meisinger C., Heier M., Lang O., Doring A. Beta-Blocker use and risk of fractures in men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Osteoporos int* 2007; 18(9): 1189–95.
- Reid I.R., Gamble G.D., Grey A.B. et al. Beta-blocker use, BMD, and fractures in the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 613–8.
- Toker A., Gulcan E., Toker S., et al. Nebivolol might be beneficial in osteoporosis treatment: a hypothesis. *TJPR* 2009; 8(2): 181–186.
- Rejnmark L. Cardiovascular Drugs and Bone. *Curr Drug Saf* 2008; 3: 178–184.
- Cruz A.C., Gruber B.L. Statins and osteoporosis: can these lipid-lowering drugs also bolster bones? *Cleve Clin J Med* 2002; 69(4): 277–278, 280–282, 287–288.
- Zhang F.L., Casey P.J. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 241–269.
- van Beek E., Pieterman E., Cohen L. et al. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 264(1): 108–111.
- Mundi G., Garret S. et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286: 1946–49.
- Sakou T. Bone morphogenetic proteins: from basic studies to clinical approaches. *Bone* 1998;22:591–603.
- Woo J., Kasai S., Stern P., Nagai K. Compactin suppresses bone resorption by inhibiting the fusion of perfusion osteoclasts and disrupting the actin ring in osteoclasts. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 650–8.
- Stark W., Blaskovich M., Johnson B., Qian Y., et al. Inhibiting geranylgeranylation blocks growth and promotes apoptosis in pulmonary vascular smooth muscle cells. *American journal of physiology* 1998; 275: 55–63.
- Vickers S., Duncan C.A., Chen I.W., et al. Metabolic disposition studies on simvastatin, a cholesterol-lowering prodrug. *Drug Metab Dispos* 1990; 18: 138–45.
- Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Statin but not non-statin lipid-lowering drugs decrease fracture risk: A nation-wide case-control study. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 27–36.
- Sugiyama M., Kodama T., Konishi K., et al. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 271: 688–92.
- Watanabe S., Fukumoto S., Takeuchi Y., et al. Effects of 1-year treatment with fluvastatin or pravastatin on bone. *Am J Med* 2001; 110: 584–7.
- Chung Y.S., Lee M.D., Lee S.K., et al. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1137–42.
- Hatzigeorgiou C., Jackson J.L. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme-A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 990–98.
- Edwards C.J., Hart D.J., Spector T.D. Oral statins and increased bone mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000; 355: 2218–9.
- Chan M.H., Mak T.W., Chiu R.W., et al. Simvastatin increases serum osteocalcin concentration in patients treated for hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4556–9.
- Lindsay R., Nieves J., Formica C., et al. Randomized controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on estrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350: 550–5.
- Bauer D.C., Mundy G., Jamal S., et al. Use of statins and fracture: results of four prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164(2):146–52.
- Wang P.S., Solomon D.H., Mogun H., Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000; 283: 3211–6.
- Chan K.A., Andrade S.E., Boles M., et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000; 355: 2185–8.
- Humayun A., Shah A.S., Alam S., Hussein H. Relationship of body mass index and dyslipidemia in different age groups of male and female population of Peshawar. *JAMC* 2009; 21(2): 141–4.
- LaCroix A.Z., Cauley J., Jackson R., et al. Does statin use reduce risk of fracture in postmenopausal women? Results from the Women Health Initiative Observational Study (WHI-OS). *J Bone Miner Res* 2000; 15(Suppl): 1066.
- 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.
- Hiruma Y., Inoue A., Hirose S., Hagiwara H. Angiotensin II stimulates the proliferation of osteoblast-rich populations of cells from rat calvariae. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;230(1):176–8.
- Hiruma H., Hiruma Y., Inoue F., et al. Deceleration by angiotensin II of the differentiation and bone formation of rat calvarial osteoblastic cells. *J Endocrinol* 1998; 156: 543–550.
- Grant F.D., Mandel S.J., Brown E.M., et al. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 988–992.
- Lynn H., Kwok T., Wong S.Y., et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. *Bone* 2006;34(4): 584–588.
- Perez-Castrillon J.L., Justo I., et al. Relationship between bone mineral density and angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertensive postmenopausal women. *AJH* 2003; 16: 233–235.
- Perez-Castrillon J.L., Silva J., Justo I. et al. Effect of quinapril, quinapril-hydrochlorothiazide, and enalapril on the bone mass of the hypertensive subjects: Relationship with angiotensin converting enzyme polymorphisms. *Am J Hypertens* 2003; 16: 452–459.
- Perez-Castrillon J.L., Justo I., Silva J. et al. Bone mass and bone modelling markers in hypertensive postmenopausal women. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 107–110.
- Raid I.R., Ames R.W., Orr-Walker B.J. et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2000;109:362–370.
- Schoofs M., Klift M., Hofman A. et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 2003;139:476–482.
- Alberts M.M., Johnson W., Vivian V. et al. Chronic use of calcium channel blocker nifedipine has no significant effect on bone metabolism in men. *Bone* 1991; 12: 39–42.
- Zofkova I., Kanchava R.L. The effect of nifedipine on serum parathyroid and calcitonin in postmenopausal women. *Life Sciences* 1995; 57: 1087–1096.
- Zacharieva S., Shigarinova R., Nachev E. et al. Effect of amlodipine and hormone replacement therapy on blood pressure and bone markers in menopause. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2003; 25: 209–213.
- Jamal, S.A., Browner, W.S., Bauer, D.C., Cummings, S.R. Intermittent use of nitrates increases bone mineral density: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1998;13(11):1755–9.
- Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Decreased fracture risk in users of organic nitrates: a nationwide cause-control study. *J Bone Miner Res* 2006;21: 1811–17.
- Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with amiodarone or digoxin for cardiac arrhythmias: a nation-wide case-control study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 409–17.
- Schoner W., Scheiner Bobis G. Endogenous and Exogenous Cardiac Glycosides and their Mechanisms of Action. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7:173–89.

Поступила: 10.08.2012

Принята в печать: 28.08.2012