

Атеросклероз и остеопороз. Общие мишени для влияния сердечно-сосудистых и антиостеопорозных препаратов (Часть I). Влияние сердечно-сосудистых препаратов на прочность костной ткани

Ирина Анатольевна Скрипникова*, Нурвият Арсланалиевна Алиханова, Мария Александровна Колчина, Маргарита Анатольевна Мягкова, Ольга Владимировна Косматова

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Повседневное применение в клинической практике гипотензивных и липидснижающих препаратов диктует необходимость знаний их разнообразных плейотропных эффектов. В статье представлены результаты работ по влиянию сердечно-сосудистых препаратов, таких как статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики, антагонисты кальция и нитраты на минеральную плотность кости и развитие переломов, связанных с остеопорозом. Раскрыты механизмы действия препаратов на костную массу, маркеры костного метаболизма, на частоту переломов при остеопорозе. Большинство работ свидетельствуют о том, что использование кардиологических препаратов наряду с положительным влиянием на сосудистую стенку замедляют костную резорбцию и повышают костную массу. Знания о дополнительном влиянии на костный обмен сердечно-сосудистых препаратов позволят выбрать адекватную терапию и улучшить прогноз обоих заболеваний.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, статины, диуретики, нитраты, минеральная плотность кости, остеопороз, остеопорозные переломы.

Для цитирования: Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Колчина М.А., Мягкова М.А., Косматова О.В. Атеросклероз и остеопороз. Общие мишени для влияния сердечно-сосудистых и антиостеопорозных препаратов (Часть I). Влияние сердечно-сосудистых препаратов на прочность костной ткани. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):69-76. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-69-76

Atherosclerosis and Osteoporosis. Common Targets for the Effects of Cardiovascular and Anti-osteoporotic Drugs (Part I). The Effect of Cardiovascular Drugs on Bone Strength

Irina A. Skripnikova*, Nurviyat A. Alikhanova, Maria A. Kolchina, Margarita A. Myagkova, Olga V. Kosmatova
National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Daily use of antihypertensive and lipid-lowering drugs in clinical practice dictates the need for knowledge of their pleiotropic effects. The article presents the results of studies of the effect of cardiovascular drugs, such as statins, beta-blockers, ACE inhibitors, diuretics, calcium antagonists and nitrates on bone mineral density and fractures associated with osteoporosis. The mechanisms of action of drugs on bone mass, markers of bone metabolism, the frequency of fractures in osteoporosis are discussed. Most studies show that the use of cardiac drugs along with a positive effect on the vascular wall, slow bone resorption and increase bone mass. Knowledge of the additional effect on bone metabolism of drugs used in cardiovascular diseases allows to choose an adequate therapy and improve the prognosis of both diseases.

Keywords: beta-blockers, calcium antagonists, statins, diuretics, nitrates, atherosclerosis, bone mineral density, osteoporosis, osteoporotic fracture.

For citation: Skripnikova I.A., Alikhanova N.A., Kolchina M.A., Myagkova M.A., Kosmatova O.V. Atherosclerosis and Osteoporosis. Common Targets for the Effects of Cardiovascular and Anti-osteoporotic Drugs (Part I). The Effect of Cardiovascular Drugs on Bone Strength. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):69-76. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-69-76

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ISkripnikova@gnicpm.ru

Введение

Сосудистая кальцификация, являясь завершающим этапом формирования атеросклеротической бляшки или эктопической минерализации сосудистой стенки, признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Многочисленные эпидемиологические, экспериментальные и клинические исследования, проведенные за последние 20 лет, выявили

связи между потерей костной массы и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), независимые от возраста и традиционных факторов риска [1-3]. В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе были суммированы последние данные о низкой минеральной плотности кости (МПК) и остеопоротических переломах, которые выступают как факторы риска ССЗ. В мета-анализ были включены 28 исследований (18 касались МПК, а в 10 изучались переломы), охватившие более 1 млн пациентов со средним периодом наблюдения 5 лет. Риск развития ССЗ был статистически

Received / Поступила: 13.02.2019
Accepted / Принята в печать: 18.02.2019

значимо выше у пациентов с низкой костной массой по сравнению с нормальной МПК, измеренной перед началом исследования, после поправки на 8 факторов (отношение рисков [ОР]=1,33; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,27-1,38; $I^2=53\%$). Наличие в анамнезе остеопоротических переломов также статистически значимо увеличивало риск ССЗ (ОР=1,20; 95%ДИ 1,06-1,37; $I^2=91\%$). Низкая костная масса ассоциировалась с развитием ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и смертью от ССЗ. Наличие переломов в анамнезе повышало риск цереброваскулярных заболеваний и смерти от ССЗ [4]. Многие авторы связывают снижение костной массы и развитие остеопороза с прогрессированием атеросклероза, и в большей степени – с отложением кальция в сосудистой стенке [5]. К настоящему времени накоплено достаточно научных данных, дающих возможность говорить не о полном сходстве патогенеза ССЗ, обусловленных атеросклерозом и остеопорозом, а о некоторых общих механизмах развития атеросклероза и остеопороза [6]. Эти факты позволяют надеяться на выявление общих мишеней для поиска и разработки лекарственных средств, способных одновременно предотвратить развитие или замедлить прогрессирование как атеросклероза, так и остеопороза. Во многих исследованиях с различными дизайнами показаны как положительные, так и отрицательное влияние сердечно-сосудистых препаратов, в основном, гиполипидемических и антигипертензивных, на МПК и осложнения остеопороза – переломы костей. В данном обзоре мы попытались суммировать имеющиеся в современной научной литературе данные о потенциальных механизмах действия и влиянии наиболее часто назначаемых кардиологических препаратов на костную ткань. Для этого соответствующие публикации были отобраны в базах данных: Public/Publisher MEDLINE, Scopus, Cochrane Library and Web of Science electronic databases.

Статины

Статины относят к препаратам с доказанным позитивным действием на костную ткань. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что гиполипидемические препараты не только снижают кардиоваскулярную смертность, но и обладают антиостеопоротической и антипереломной активностью [7,8].

Открытие факта, что мевалонатный путь биосинтеза холестерина участвует в костном обмене, послужило поводом для изучения новых плеiotропных эффектов гиполипидемических препаратов. Одним из механизмов действия статинов на кость является уменьшение количества остеокластов вследствие их апоптоза, что приводит к снижению резорбции [9].

Известно, что активация остеокластов, разрушающих костную ткань, происходит при участии промежуточного продукта мевалонатного каскада – фарнезилпирофосфата, синтез которого подавляется статинами. Другим механизмом действия статинов, сохраняющим костную массу, является усиление синтеза остеокластами костного морфогенетического белка 2 (КМБ-2), способствующего созреванию и пролиферации остеобластов [10]. Однако следует отметить, что способность статинов индуцировать гибель остеокластов у животных, не проявлялась при лечении людей [11]. Отчасти это можно объяснить тем, что статины преимущественно метаболизируются в печени, и лишь около 10% активного вещества попадает в системный кровоток. Поэтому концентрация препарата в костной ткани может быть слишком мала для того, чтобы описанные в экспериментальных исследованиях эффекты манифестировали у людей [12]. Так, в наблюдательном исследовании Women's Health Initiative не было выявлено разницы в показателях МПК и частоте переломов у женщин, принимающих и не принимающих статины [13]. Однако в дальнейшем было отмечено, что статины значительно повышают маркеры костного формирования (остеокальцин – на 85%), в то время как N-терминальный телопептид коллагена 1 типа (NTX; маркер костной резорбции) снижался на 5,3%, что свидетельствует о преобладании анаболического компонента по влиянию на костную ткань [14]. В других работах была подтверждена способность статинов увеличивать костную массу [15]. В ретроспективном когортном исследовании пациентов с сахарным диабетом 2 типа с положительной динамикой МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедра (ПОБ) свыше 2% после 15 мес терапии статинами было в 2 раза больше, чем в контрольной группе [16]. В мета-анализе, включившем 24 наблюдательных исследования и 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показано, что использование статинов у женщин и мужчин ассоциировалось с повышением МПК в ПОБ (отношение шансов [ОШ]=0,12; 95%ДИ 0,05-0,19), но не влияло на МПК в позвоночнике [17].

Примечательно, что среди групп липид-снижающих препаратов только липофильные статины повышали продукцию КМБ-2 и снижали риск переломов, в то время как гидрофильные не влияли ни на экспрессию КМБ-2 мРНК в кости, ни на частоту возникновения переломов [18]. В исследовании, проведенном по типу «случай-контроль» у 6110 жителей Нью-Джерси от 65 лет и старше, переломы бедра встречались в 2 раза реже среди лиц, принимавших статины [19]. В аналитическом обзоре и мета-анализе J. Gong и соавт. включили 27900 рандомизированных пациентов из 7 РКИ. В 5 РКИ изучались ассоциации

приема статинов с изменениями МПК, в 2 исследованиях – с риском переломов. Прием статинов сопровождался значительным повышением МПК на $0,03 \text{ г/см}^2$ в сравнении с контрольной группой (95%ДИ 0,006-0,053; $I^2=99,2\%$; $p<0,001$). Однако в двух исследованиях статины не ассоциировались со снижением риска переломов (ОР=1,00; 95%ДИ 0,87-1,15; $I^2=0$; $p=0,396$) [20]. Данный мета-анализ предоставляет доказательства того, что статины являются эффективной стратегией для улучшения прочности костной ткани. В совокупности результаты позволяют предположить, что использование статинов может способствовать значительному увеличению МПК на уровне популяции.

Накопленный опыт в применении статинов демонстрирует возможность их положительного влияния на костную ткань и снижение количества переломов. Но доказательной базы, позволяющей рекомендовать статины для целенаправленного клинического использования их плеiotропных эффектов с целью профилактики остеопороза и переломов, пока недостаточно. Также исследования необходимы для оценки экономической эффективности использования статинов при лечении остеопороза или профилактики снижения костной массы.

Тиазидные диуретики

Тиазидные диуретики обладают способностью влиять на кальциевый гомеостаз, оказывая воздействие на функцию почек, кишечника и состояние костной ткани. Показано, что тиазиды уменьшают секрецию кальция с мочой на 40%, повышая его реабсорбцию в почечных канальцах [21]. Тиазидные диуретики оказывают прямое влияние на костную ткань независимо от влияния на почечную и кишечную функции, стимулируя дифференцировку остеобластов и способствуя костному формированию с помощью *runx2*-зависимого фактора транскрипции 2 и остеопонтина [22]. Был продемонстрирован дозозависимый эффект тиазидов в снижении экскреции кальция с мочой наряду с повышением концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ без заметного влияния на паратиреоидный гормон (ПТГ) [23].

В наблюдательных проспективных исследованиях среди женщин в постменопаузе и мужчин тиазидные диуретики предотвращали снижение МПК в пяточной кости и предплечье. В популяционном когортном исследовании пожилых женщин (>70 лет), принимающих тиазидные диуретики, МПК в позвоночнике была на 9,6% ($p<0,01$), а во всем скелете – на 5,4% ($p<0,01$) выше, чем в контрольной группе [24]. В кохрановском обзоре, включающем 21 наблюдательное исследование с общим числом участников около 400000 длительно действующих тиазидов снижали риск переломов бедра на 24% в сравнении с теми,

кто не лечился тиазидными диуретиками [25]. В *post hoc* анализе исследования антигипертензивных и липидснижающих препаратов в профилактике острых сердечных приступов продолжительностью в среднем 4,9 лет вошли более 22000 человек, а в период наблюдения после исследования (продолжительность – 7,8 лет) – более 16500 человек. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: принимающие тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонисты кальция (АК). Риск переломов был значительно ниже в группе пациентов, получающих тиазидные диуретики, в сравнении с теми, кто получал иАПФ (ОР=0,75; 95%ДИ 0,58-0,98; $p=0,04$), но не отличался от группы больных, получающих АК (ОР=0,87; 95%ДИ 0,71-1,09; $p=0,17$). Кумулятивная частота переломов была статистически незначимо ниже у лиц, принимавших диуретики, в сравнении с иАПФ и АК [26].

Таким образом наблюдательные исследования свидетельствуют о возможности тиазидных диуретиков сохранять или повышать костную массу и снижать риск переломов. В РКИ было отмечено преимущество диуретиков по сравнению с другими антигипертензивными препаратами по влиянию на частоту переломов.

Петлевые диуретики

Петлевые диуретики используются при лечении сердечной недостаточности или в качестве комплексной терапии при артериальной гипертензии (АГ), трудно поддающейся терапии антигипертензивными препаратами. Лечение петлевыми диуретиками сопровождается значительным повышением экскреции кальция с мочой и повышением уровня ПТГ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, приводя к гипокальциемии, повышению костно-специфической кислой фосфатазы и ускорению костной резорбции [26]. В клинических проспективных исследованиях было показано, что у пожилых женщин, принимающих петлевые диуретики, снижение костной массы происходило быстрее, чем у тех, кто их не использовал. В рандомизированном контролируемом исследовании прием петлевого диуретика в течение года сопровождался значимым снижением МПК и повышением маркеров костного обмена по сравнению с контрольной группой, где пациенты получали кальций и витамин D_3 [27]. В данной работе диуретик выступал в роли антагониста кальция и витамина D. В крупном когортном исследовании с участием 376061 пациентов падения встречались чаще среди лиц, использующих петлевые диуретики, чем другие антигипертензивные препараты, хотя разницы в частоте переломов не было отмечено [28]. Итак, петлевые диуретики оказывают прямое негативное действие на кость, снижая костную массу, и не прямое,

способствуя падениям, что в итоге ассоциируется с повышением риска переломов.

В ряде крупных исследований был отмечен положительный эффект, оказываемый бета-адреноблокаторами (БАБ) и иАПФ на костную ткань: повышение МПК, улучшение профиля маркеров костного обмена и уменьшение риска переломов [29, 30].

В то же время имеются работы, в которых не выявлено влияния этих препаратов на МПК, и даже показано увеличение числа переломов [31]. В связи с этим представляется актуальным изучение связи широко применяемых сердечно-сосудистых препаратов с состоянием костной массы.

Бета-адреноблокаторы

Результаты научных исследований, свидетельствующие о влиянии симпатической нервной системы (СНС) посредством лептина на остеогенез и костный метаболизм, послужили основанием для изучения влияния БАБ на МПК и частоту переломов как основного осложнения остеопороза. Механизмы влияния БАБ на МПК и обмен костной ткани достаточно изучены и описаны [32, 33].

Большинство клинических исследований носят наблюдательный характер, поскольку имели другие задачи, иные конечные точки, и позволяют только предполагать наличие ассоциаций БАБ с костной массой и риском переломов. В крупномасштабном исследовании с участием 3488 австралийских женщин и мужчин отмечено, что регулярный прием препаратов из группы БАБ позволяет повысить костную массу и предотвратить развитие остеопороза у 50% пациентов [34]. В проспективном исследовании «случай-контроль» у женщин 50 лет и старше более высокая костная масса была выявлена у лиц, принимающих БАБ, по сравнению с пациентами, не получающими эти препараты [35]. В другом исследовании у пациентов, леченных БАБ, МПК была выше на 2%, чем у не леченных с учетом таких факторов, как масса тела и сопутствующая терапия [29]. В популяционном исследовании женщин старше 50 лет (Geelong Osteoporosis Study) авторы продемонстрировали ассоциации приема БАБ с высокой МПК и низким риском переломов [36]. В ретроспективном исследовании женщин в постменопаузе, проведенном по типу «случай-контроль», выявлено снижение риска любых переломов во всех возрастных группах, и, особенно, у пациенток старше 70 лет, принимающих БАБ. При этом исключался прием других препаратов – статинов, тиазидных диуретиков и препаратов, влияющих на костный обмен [29]. Сведения о взаимосвязи приема БАБ с развитием остеопоротических переломов были получены из баз данных общей медицинской практики Англии (UK General Practice Research Database – GPRD) и Дании

(PHARMO; Record Linkage System – RLS). В английской базе данных было показано снижение риска переломов на 23% у пациентов, получающих БАБ (ОР 0,77; 95%ДИ 0,72-0,83), с учетом коррекции на пол, возраст, вес, курение и использование других медикаментов [37]. Совместный анализ английской и датской баз данных продемонстрировал снижение риска перелома шейки бедра на 13% на материале базы GPRD и на 18% – у пациентов из RLS. К тому же снижение риска перелома шейки бедра не зависело от кумулятивной дозы препарата, и только селективные препараты оказывали сберегающий эффект на костную ткань. Эти результаты заставили авторов сделать предположение о преимущественном влиянии на костную ткань других сердечно-сосудистых препаратов [38]. Однако в другом фармако-эпидемиологическом исследовании был показан дозозависимый эффект БАБ в снижении риска переломов [39]. В мета-анализе, включавшем одно когортное исследование и 8 исследований типа «случай-контроль», постоянный прием БАБ предупреждал развитие любых остеопоротических переломов, в том числе – и перелома шейки бедра [30].

Таким образом, в большинстве одномоментных исследований получены доказательства протективного действия БАБ на костную ткань. В проспективных исследованиях, проведенных по типу «случай-контроль», не получено четких выводов в отношении действия блокаторов СНС на кость. В одном из наиболее крупных проспективных исследований – Study of Osteoporotic Fracture (SOF), включившем 8412 постменопаузальных женщин, БАБ не снижали риска переломов. Однако после отдельного анализа селективных и неселективных препаратов оказалось, что первые снижают риск переломов бедра на 34% с поправками на разные факторы риска (ОР 0,66; 95%ДИ 0,49-0,90) [40]. Среди селективных БАБ более выраженный протективный эффект оказывают препараты с вазодилатирующим эффектом, например, небиволол [41, 42]. Этот феномен связан с усилением синтеза оксида азота, который также принимает участие в процессе дифференцировки и пролиферации остеобластов. Кроме того, оксид азота является важным элементом неогенеза – процесса, необходимого для успешной консолидации переломов [43].

В исследовании DOPS (Danish Osteoporosis Study) количество переломов в группе лечения БАБ более 8 лет было достоверно выше, чем в контрольной группе (ОР 3,3; 95%ДИ 1,1-9,4). Прием БАБ ассоциировался со снижением уровня маркера костеобразования, но не сопровождался изменением средних показателей МПК [39]. В другом исследовании по изучению факторов риска переломов у пожилых лю-

дей (EPIDOS) с периодом наблюдения 14 лет оценивался эффект кардиоселективных БАБ. Из 7598 женщин только 3,4% получали препараты этой группы/, в результате не было найдено ассоциации между приемом БАБ и риском переломов (ОР 1,2; 95%ДИ 0,9-1,5) [44]. Авторы полагают, что отсутствие положительного влияния БАБ на риск переломов в этих двух исследованиях связан с небольшим числом пациентов, получающим препараты данной группы. Отсутствие протективного действия неселективного БАБ (карведилола) на костную ткань (ОР 1,15; 95%ДИ 0,81-1,64) у больных с хронической сердечной недостаточностью, которую относят к фактору риска остеопороза, было продемонстрировано в мета-анализе 8 РКИ. Информация о падениях в данном исследовании была недоступна [45].

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, колебаниями артериального давления (АД) и головокружениями, повышающими склонность к падениям), так и неучтенными факторами риска переломов, такими как индекс массы тела, физическая активность, МПК, возраст, хронические заболевания пациента, сопутствующая терапия, продолжительность менопаузы у женщин.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Положительный эффект, проявляющийся в улучшении структуры костной ткани, также был замечен у антигипертензивных препаратов из группы иАПФ. Выявлено два возможных пути влияния ангиотензина II на костный обмен: прямое взаимодействие с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа (АТ1), локализующимися на остеобластах, а также посредством регулирования тока крови в костномозговых капиллярах [46]. Под воздействием ангиотензина II усиливается синтез коллагена предшественниками остеобластов, однако минерализация, осуществляемая зрелыми клетками, снижается. Кроме того, остеобласты начинают высвобождать медиаторы, активирующие остеокласты [47]. Также было обнаружено, что ангиотензин II влияет на кальциевый обмен, повышая уровень ПТГ и ускоряя костный метаболизм. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов, регулярно принимающих 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, а у мужчин – как в бедре, так и в позвоночнике [9].

В британском исследовании по изучению влияния БАБ на костную ткань был проведен дополнительный анализ, который выявил снижение риска любых переломов у пациентов, длительно принимающих препараты из группы иАПФ как в качестве монотерапии, так и совместно с БАБ и тиазидными диуретиками (ОР 0,81; 95%ДИ 0,73-0,89; $p < 0,001$) [37]. Результаты датского исследования по типу «случай-контроль» подтвердили снижение риска переломов любой локализации на фоне приема иАПФ, в том числе, и переломов бедра на 7% (ОР 0,93; 95%ДИ 0,90-0,96) [39]. Другое исследование, выполненное в Англии, показало, что, наряду со снижением АД, использование иАПФ и тиазидных диуретиков у пожилых пациентов может статистически значимо снижать риск переломов на 31%, а после поправки на возраст, пол и сопутствующую терапию – на 42% [48]. Следует отметить, что ни в одной работе не было выявлено отчетливой связи между выраженностью плеiotропного эффекта иАПФ и дозой препарата.

В литературе продолжают накапливаться данные о положительном влиянии на МПК сердечно-сосудистых препаратов из других групп: нитратов, АК, сердечных гликозидов.

Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов)

Антагонисты кальция – это группа препаратов, которые препятствуют проникновению ионов кальция в клетку через кальциевые каналы из экстрацеллюлярной жидкости. В настоящее время выделяют четыре поколения АК, которые используют для лечения АГ, ишемической болезни сердца и нарушений ритма. В процессе резорбции костной ткани функционально активные остеокласты реагируют на изменения концентрации ионов кальция в окружающей среде благодаря экспрессии кальций-чувствительных рецепторов, тем самым регулируя оба процесса: поступление ионов кальция внутрь клетки и выход их из клетки в межклеточное пространство. Было показано, что АК позитивно влияют на костное ремоделирование и маркеры костного обмена [49,50]. Несколько исследований продемонстрировали снижение риска переломов. Так в исследовании, проводимом по схеме «случай-контроль», и включившем более 124000 случаев переломов и более 370000 пациентов в контрольной группе, отмечено снижение риска любых переломов (ОР 0,94; 95%ДИ 0,91-0,96) при лечении АК [39].

В ретроспективном исследовании были оценены 294 томографических скана верхней челюсти пожилых мужчин (>55 лет) с разными стоматологическими заболеваниями. Сканы были разделены на три группы в зависимости от типа кардиологического препарата, который пациенты принимали не менее 5 лет: 1 группа

– БАБ, 2 группа – АК, 3 – пациенты, не принимавшие сердечно-сосудистые препараты. Объемная МПК у пациентов, принимающих длительно БАБ, была значимо выше, чем в группах АК и контрольной, в связи с чем авторы сделали вывод, что БАБ предпочтительней использовать у пациентов с АГ и высоким риском переломов, связанных с хрупкостью костной ткани [51]. В то же время нет исследований, подтверждающих строгую связь между локальным остеопорозом челюсти и системным остеопорозом.

Связь антигипертензивной терапии с переломами в зависимости от дозы препарата и продолжительности терапии изучалась в крупномасштабном исследовании, в котором участвовало более 376000 пациентов в возрасте от 65 до 85 лет, с АГ и впервые назначенной антигипертензивной терапией. Пациенты были разделены на пять групп в зависимости от класса принимаемого препарата: иАПФ, БАБ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, петлевые и тиазидные диуретики. Тиазидные диуретики значимо снижали риск переломов любых локализаций независимо от дозы и продолжительности терапии, в то время как петлевые диуретики не влияли на частоту переломов. ИАПФ статистически незначимо снижали риск переломов в низких и средних дозах и при недлительном использовании (до 6 мес), а блокаторы рецепторов ангиотензина II и БАБ статистически значимо снижали риск переломов в низких и средних дозах независимо от длительности приема препаратов. Авторы сделали заключение, что риск переломов значительно варьировал в зависимости от типа, продолжительности терапии и дозировок [52].

В другом популяционном когортном исследовании, выполненном в Норвегии, у 906422 людей старше 60 лет, получающих различную антигипертензивную терапию, частота переломов бедра за пятилетний период составила 4,4%. Было выявлено, что почти все группы используемых препаратов (тиазидные диуретики, блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК, БАБ) значимо снижали риск переломов бедра, за исключением петлевых диуретиков и иАПФ, которые, наоборот, повышали этот риск у лиц моложе 80 лет [53]. Авторы считают, что полученные результаты можно экстраполировать на всю популяцию пожилых людей, поскольку использование антигипертензивных препаратов широко распространено среди людей с высоким риском переломов. Однако нужны специальные РКИ, подтверждающие эти связи. Хотя антигипертензивные препараты могут оказывать протективный эффект в отношении переломов бедра, при назначении этих препаратов должны прежде всего учитываться гемодинамические нарушения, которые индуцировали эту терапию, а не степень снижения костной массы и наличие низкотравматичных переломов.

Нитраты

Нитраты являются донаторами оксида азота (NO), обладающего мощным вазодилатирующим эффектом. В экспериментальных исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что провоспалительные цитокины индуцируют образование NO остеобласто-подобными клетками, а высокий уровень NO в крови ингибирует функцию остеокластов и снижает костную резорбцию [54]. С конца 90-х годов известно, что органические нитраты в связи с повышением уровня циркулирующего в крови NO могут увеличивать костную массу и оказывать профилактический эффект в отношении развития остеопороза. В работе S.A. Jamal и соавт. включены 6201 пожилых женщин >65 лет, которые использовали нитраты ежедневно (n=317) или в интермиттирующем режиме (n=74). Показано, что ежедневный прием изосорбида мононитрата ассоциировался с небольшим увеличением МПК по сравнению с не принимающими нитраты, а интермиттирующий прием изосорбида мононитрата сопровождался значительно более высокой МПК бедра и пяточной кости на 2,6 и 5,3%, соответственно, по сравнению с пациентками, не получавшими нитраты [55]. В другом наблюдательном когортном исследовании, выполненном в Великобритании, включавшем лиц, перенесших низкотравматичные переломы в 2000 г. (n=124655) и сопоставимого по возрасту и полу контроля (n=373962), использование нитратов было ассоциировано со снижением риска любых переломов у женщин и мужчин на 11%, и снижением риска перелома бедра на 15% только у женщин [56]. Авторами было отмечено, что прием препаратов с коротким периодом действия ассоциировался с более выраженным снижением риска переломов по сравнению с медленно выделяющимися субстанциями, что наводит на мысль о тахифилаксии в отношении влияния на костную ткань. В рандомизированном контролируемом исследовании 144 здоровых постменопаузальных женщин с нормальной МПК или остеопенией (Т-критерий от 0 до -2,5 стандартных отклонений) изосорбит мононитрат в дозе 20 мг значительно снижал уровень маркера костной резорбции N-телопептида (на 45%), и на 23% повышал уровень костно-специфической щелочной фосфатазы-маркера костеобразования, в отличие от дозы 5 мг, которая оказывала более слабый эффект на скорость костного обмена [57]. Однако в недавнем проспективном исследовании, выполненном на материалах исследования Women's Health Initiative, не была подтверждена положительная ассоциация нитратов с МПК через 3 и 6 лет терапии. Для анализа связи приема нитратов с переломами (бедра, предплечья и всеми переломами) и изменениями МПК в позвоночнике, проксимальном отделе бедра и всего тела) были обследованы 139211 женщин в воз-

расте от 50 до 79 лет. Женщины были разделены на принимающих (1,2%) и не принимающих нитраты, по типу нитрата и длительности приема (≤ 5 лет и > 5 лет), и наблюдались в среднем 7,7 лет. За период наблюдения нитраты, принимаемые в интермитирующем режиме, снижали риск всех переломов на 23% и, особенно, предплечья (на 43%). Отсутствие изменений МПК на фоне лечения, возможно, связано с малым числом пациентов, использующих нитраты [58].

Таким образом, создается впечатление, что нитрат-содержащие препараты оказывают благоприятное дозозависимое действие на прочность костной ткани, если используются в прерывистом режиме.

Результаты единичных исследований по влиянию сердечных гликозидов на кость демонстрируют положительное влияние приема препаратов на МПК [59].

Помимо положительных плейотропных эффектов в отношении костной ткани, антигипертензивные препараты могут вызывать и нежелательные явления (например, колебания АД, ортостатическую гипотонию, головокружение, вызывающие шаткость походки и склонность к падениям), проявлять и отрицательные эффекты наряду с самими симптомами ССЗ, такими как высокое АД или систолическая гипотензия. Эти симптомы повышают риск падений [60,61]. Некоторые наблюдательные исследования выявили повышение риска падений и переломов бедра у пожилых людей на фоне приема антигипертензивных препаратов [62,63], однако проведенные мета-анализы не под-

твердили ассоциации между падениями и постоянной терапией антигипертензивными препаратами [64].

Закключение

В настоящее время существуют доказательства связи костной массы с состоянием сердечно-сосудистой системы. Почти все кардиологические препараты ассоциируются с позитивным действием на костную ткань, в частности, с повышением МПК и снижением риска переломов. Только петлевые диуретики оказывают отрицательное действие на кость, а АК продемонстрировали слабое действие. Однако эти выводы сделаны на основе наблюдательных исследований или небольшом количестве РКИ, в которых исследовались суррогатные показатели прочности кости. Наблюдаемое влияние сердечно-сосудистых препаратов на костную ткань должно учитываться в комплексном лечении остеопороза. Клиницистам при назначении антигипертензивной и гиполипидемической терапии важно оценивать риск переломов, и при высоком риске не назначать петлевидные диуретики, АК, неселективные БАБ и гидрофобные статины, а отдавать предпочтение другим препаратам. В перспективе необходимо внести эти положения в клинические рекомендации.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Dennison T.M., Cooper C. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(1):80-2. doi:10.1038/nrrheum.2010.227.
2. Crepaldi G., Maggi S. Epidemiologic link between osteoporosis and cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(4):2-5.
3. Pfister R., Mishels G., Sharp S.J. et al. Low bone mineral density predicts incidents heart failure in man and women: the EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition) - Norfolk Prospective Study. *JACC: Heart failure.* 2014;2(4):380-9. doi:10.1016/j.jchf.2014.03.010.
4. Veronese N., Stubbs B., Crepaldi G. et al. Relationship between low bone mineral density and fractures with incidence cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):1126-35. doi.org/10.1002/jbmr.3089.
5. den Uyl D., Nurmohamed M.T., Tuyl van L.H. 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. doi:10.1186/ar3224.
6. Hofbauer L.C., Brueck C.C., Shanahan C.M., et al. Vascular calcification and osteoporosis – from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int.* 2007;18(3):251-9. doi:10.1007/s00198-006-0282-z.
7. Liu J., Zhu L.P., Yang X.L. et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and bone mineral density: a meta-analysis. *Bone.* 2013;54(1):151-6. doi:10.1016/j.bone.2013.01.044.
8. Dai L., Xu M., Wu H. et al. The functional mechanism of simvastatin in experimental osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism.* 2016;34:23-32. doi:10.1007/s00774-014-0638-y.
9. Wong S.Y., Lynn H., Kwok T. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. *Bone.* 2014;34(4):584-88. doi:10.1016/j.bone.2005.09.011.
10. Mundi G., Garret S., Harris S. et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science.* 2009;286:1946-49. doi:10.1126/science.286.5446.1946.
11. Stark W., Blaskovich M., Johnson B. et al. Inhibiting geranylgeranylation blocks growth and promotes apoptosis in pulmonary vascular smooth muscle cells. *American journal of physiology* 1998;275:55-63.
12. Vickers S., Duncan C.A., Chen I.W. et al. Metabolic disposition studies on simvastatin, a cholesterol-lowering prodrug. *Drug Metab Dispos.* 2000;18:138-45.
13. LaCroix A.Z., Cauley J., LaCroix A.Z. et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):97-104. doi:10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00009.
14. 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; 86:4556-59. doi:10.1210/jcem.86.9.8001.
15. Edwards C.J., Hart D.J., Spector T.D. Oral statins and increased bone mineral density in postmenopausal women. *Lancet.* 2000;355:2218-19. doi:10.1016/S0140-6736(00)02408-9.
16. 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. doi:10.1210/jcem.85.3.6476.
17. Hatzigeorgiou C., Jackson J.L. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme-A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16:990-98. doi:10.1007/s00198-004-1793-0.
18. 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. doi:10.2147/CLEP.S145311.
19. Wang P.S., Solomon D.H., Mogun H. et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA.* 2010;283:3211-16. doi:10.1001/jama.283.24.3211.
20. Gong J., Wang Z., Lee Y. et al. Effect of statins on bone mineral density and fracture risk: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2016;95(22):e3042. doi:10.1097/MD.0000000000003042.
21. Wang X.Y., Masilamani S., Nielsen J. et al. The renal thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter as mediator of the aldosterone-escape phenomenon. *J Clin Invest.* 2011;108:215-22. doi:10.1172/JCI10366.
22. Dvorak M.M., De Joussineau C., Carter D.H. et al. Thiazide diuretics directly induce osteoblast differentiation and mineralized nodule formation by interacting with a sodium chloride co-transporter in bone. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2509-16. doi:10.1681/ASN.2007030348.
23. Rejnmark L., Vestergaard P., Ped A.R. et al. Dose-effect relations of loop- and thiazide-diuretics on calcium homeostasis: a randomized, double blinded Latin-square multiple cross-over study in postmenopausal osteopenic women. *Eur J Clin Invest.* 2003;33:41-50. doi:10.1046/j.1365-2362.2003.01103.x.

24. Sigurdsson G., Franzson L. Increased bone mineral density in a population-based group of 70-year-old women on thiazide diuretics, independent of parathyroid hormone levels. *J Intern Med.* 2001;250:51-6. doi:10.1046/j.1365-2796.2001.00850.x.
25. Aung K., Htay T. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;10:CD005185. doi:10.1002/14651858.CD005185.
26. Barzilay J.I., Davis B.R., Pressel S.L. et al. The impact of antihypertensive medication on Bone Mineral density and fracture risk. *Current Cardiology Report.* 2017;19(76):176-84. doi:10.1007/s11886-017-0888-0.
27. Rejnmark L., Vestergaard P., Heickendorff L. et al. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. *J Bone Miner Res.* 2006;21:163-70. doi:10.1359/JBMR.051003.
28. Solomon D.H., Mogun H., Garneau K. et al. Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1561-7. doi:10.1002/jbmr.356.
29. 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.* 2008;40:1209-16. doi:10.1016/j.bone.2007.01.006.
30. Weins M., Etminan M., Gill S.S. et al. Effects of antihypertensive drug treatments on fractures outcomes: a meta-analysis of observational studies. *Journal of International Studies.* 2006;260:350-62. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01695.x.
31. Rejnmark L., Vestergaard P., Kassem M. et al. Fracture risk in perimenopausal women treated with beta-blockers. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:365-72. doi:10.1007/s00223-004-0222-x.
32. 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;32:738-45. doi:10.1080/03014460500292168.
33. Skripnikova I.A., Sobchenko K.E., Kosmatova O.V., Nebieridze D.V. Effect of cardiovascular drugs on bone health and the possibility of their use for the prevention of osteoporosis. *ures, osteoporosis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2012;8(4):587-94 (In Russ.). [Скрипникова И.А., Собченко К.Е., Косматова О.В., Небиеридзе Д.В. Влияние сердечно-сосудистых препаратов на костную ткань и возможность их использования для профилактики остеопороза. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(4):587-94]. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-4-587-594.
34. 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):451-55. doi:10.1016/j.bone.2010.10.170.
35. Turker S., Karatosun V., Gunai I. Beta-blockers increase bone mineral density. *Clin Orthop.* 2006;443:73-4. doi:10.1097/01.blo.0000200242.52802.6d.
36. 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. doi:10.1359/JBMR.0301214.
37. Schlienger R.G., Kraenzlin M.E., Jick S.S. et al. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA.* 2004;292:1326-32. doi:10.1001/jama.292.11.1326.
38. de Vries F., Souverein P.C., Leufkens H.G. et al. 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. doi:10.1007/s00223-006-0213-1.
39. 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;24:581-89. doi:10.1097/01.hjh.0000203845.26690.cb.
40. 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;20:613-18. doi:10.1359/JBMR.041202.
41. Tokar A., Gulcan E., Tokar S. et al. Nebivolol might be beneficial in osteoporosis treatment: a hypothesis. *TJPR.* 2009; (2):181-86. doi:10.4314/tjprv8i2.44528.
42. Tepojan I.L., Nebieridze D.V., Skripnikova I.A. et al. Assessment of pleiotropic effects of nebivolol: influence on microcirculation parameters and bone tissue in postmenopausal women with mild arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):26-31 (In Russ.). [Тепоян И.Л., Небиеридзе Д.В., Скрипникова И.А. и др. Сравнительная оценка плеiotропных эффектов небиволола и атенолола на параметры микроциркуляции и костную ткань у женщин постменопаузального периода с мягкой артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15(2):26-31]. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-26-31.
43. Broshus' V.V. Nitric oxide as a regulator of the protective and homeostatic reactions of the body. *Ukrainian Rheumatology Journal.* 2003;4:3-11 (In Russ.). [Брошус В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма. Украинский Ревматологический Журнал. 2003;4:3-11].
44. Lanas 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;53:550-52. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53178_7.x.
45. 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;20:613-18. doi:10.1359/JBMR.041202.
46. Hattori 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.* 2007;152:5-10. doi:10.1677/joe.0.1520005.
47. Nakagami H., Morishita R. Hormones and osteoporosis update. Effect of angiotensin II on bone metabolism. *Clin Calcium.* 2009;19:997-1002.
48. Bleicher K., Cumming R.G., Naganathan V. Predictors of the rate of BMD loss in older men: findings from the CHAMP study. *Osteoporosis Int.* 2013;24(7):1951-63. doi:10.1007/s00198-012-2226-0.
49. Zaidi M., MacIntyre I., Datta H. Intracellular calcium in the control of osteoclast function. II. Paradoxical elevation of cytosolic free calcium by verapamil. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1990;167(2):807-12. doi:10.1016/0006-291X(90)92097.
50. 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;25:209-13. doi:10.1358/mf.2003.25.3.769642.
51. Ağaçayak K.S., Güven S., Kopal M. et al. Long-term effects of antihypertensive medications on bone mineral density in men older than 55 years. *Clin Interv Aging.* 2014;9:509-13. doi:10.2147/CIA.S60669.
52. Solomon D.H., Mogun H., Garneau K. et al. Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1561-67. doi:10.1002/jbmr.356.
53. Ruths S., Bakken M.S., Rantoff A.H. et al. Risk of hip fracture among older people using antihypertensive drugs: a nationwide cohort study. *BMC Geriatrics.* 2015;15:153-62. doi:10.1186/s12877-015-0154-5.
54. Ralston S.H., Ho L., Helfrich M.H. et al. Nitric oxide: A cytokine-induced regulator of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1040-9. doi:10.1002/jbmr.5650100708.
55. 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. doi:10.1359/jbmr.1998.13.11.1755.
56. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Decreased fracture risk in users of organic nitrates: a nationwide case-control study. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1811-7. doi:10.1359/jbmr.060804.
57. Jamal S.A., Cummings S.R., Hawker G.A. Isosorbide mononitrate increases bone formation and decreases bone resorption in postmenopausal women: a randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1512-7. doi:10.1359/JBMR.040716.
58. Golchin N., Hohensee C., LaCroix A. Nitrate Medications, Fractures, and Change in Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: Results from the Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res.* 2016;31(9):1760-6. doi:10.1002/jbmr.2838.
59. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with amiodarone or digoxin for cardiac arrhythmias: a nation-wide case-control study. *Osteoporosis Int.* 2009;18:409-17. doi:10.1007/s00198-006-0250-7.
60. Gandavati A., Hajjar L., Quach L. et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect and zest in the Elderly of Boston Study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:383-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03317.x.
61. Colon-Emeric S.C., Lee R. Dodging Complexity: cardiovascular medications and fractures. *JAMA Intern Med.* 2017;177(1):77-8. doi:10.1001/jamainternmed.2016.7040.
62. But D.A., Mamdani M., Austin P.C. et al. The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. *Osteoporosis Int.* 2013;24:2649-57. doi:10.1007/s00198-013-2369-7.
63. But D.A., Mamdani M., Austin P.C. et al. The risk of hip fractures after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med.* 2012;172:1739-44. doi:10.1001/2013.jamainternmed.469.
64. Woolcott J.C., Richardson K.J., Wens M.O. et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2009;169:1952-60. doi:10.1001/archinternmed.2009.357.

About the Authors:

Irina A. Skripnikova – MD, PhD., Head of Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Nurviyat A. Alikhanova – PhD, Junior Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Maria A. Kolchina – MD, Doctor, Advisory Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Margarita A. Myagkova – Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Olga V. Kosmatova – MD, PhD, Senior Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Скрипникова Ирина Анатольевна – д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, НМИЦ ПМ
Алиханова Нурвиат Арсланалиевна – м.н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ПМ
Колчина Мария Александровна – врач, консультативное отделение, НМИЦ ПМ
Мягкова Маргарита Анатольевна – н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ПМ
Косматова Ольга Владимировна – к.м.н., с.н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ПМ