

ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ЖЕНЩИН С МЯГКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

И.Л. Тепоян*, Д.В. Небиеридзе, И.А. Скрипникова, А.С. Сафарян,
В.А. Выгодин, В.Е. Новиков, Л.М. Мурашко

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

Цель. Оценить влияние небиволола на минеральную плотность кости (МПК) у женщин постменопаузального периода с мягкой артериальной гипертензией (АГ) и остеопенией.

Материал и методы. В рандомизированное контролируемое исследование были включены 56 женщин постменопаузального периода (по 28 пациентов в основной и контрольной группе) в возрасте от 50 до 65 лет с остеопенией и мягкой АГ. В течение 12 мес пациентки основной группы получали лечение небивололом от 5 до 7,5 мг/сут, а пациентки контрольной группы - ателололом от 12,5 до 25 мг/сут. Всем пациенткам до начала исследования и через 12 мес лечения проводили клинический осмотр, антропометрическое обследование, измерение артериального давления, регистрацию ЭКГ. Количественное определение МПК проводили методом двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии на остеоденситометре DELPHI W фирмы HOLOGIC (США) в поясничном отделе позвоночника (L1-L4), шейке бедра и проксимальном отделе бедренной кости в передне-задней проекции. Кроме того, определяли показатели кальциевого обмена и костного метаболизма: ионизированный кальций, общую щелочную фосфатазу, С-телопептид коллагена I типа (CTX).

Результаты. На фоне терапии мягкой АГ небивололом в течение 12 мес выявлено увеличение МПК в позвоночнике по Т-критерию с $-1,7 \pm 0,4$ SD до $-1,4 \pm 0,53$ SD ($p < 0,001$), в то время как в группе терапии ателололом показатель уменьшился с $-1,5 \pm 0,7$ SD до $-1,6 \pm 0,64$ SD ($p < 0,001$). При оценке Т-критерия шейки бедра в основной группе его значение за время терапии изменилось с $-1,4 \pm 0,44$ SD до $-1,27 \pm 0,5$ SD ($p = 0,015$), в контрольной с $-1,3 \pm 0,64$ SD до $-1,5 \pm 0,65$ SD ($p = 0,0005$). На фоне антигипертензивной терапии в основной группе значение Т-критерия проксимального отдела бедренной кости изменилось с $-0,58 \pm 0,4$ SD до $-0,49 \pm 0,4$ SD ($p = 0,003$), в контрольной с $-0,8 \pm 0,84$ SD до $-0,83 \pm 0,93$ SD ($p = 0,3$). Динамика МПК во всех исследуемых отделах на фоне терапии в течение 12 мес значимо различалась между основной и контрольной группами. На фоне терапии небивололом выявлено снижение уровня CTX в сыворотке крови с $0,367 \pm 0,16$ нг/мл до $0,294 \pm 0,12$ нг/мл ($p < 0,001$), в то время как в контрольной группе отмечено повышение этого показателя с $0,369 \pm 0,15$ нг/мл до $0,499 \pm 0,18$ нг/мл ($p < 0,001$). Динамика показателя CTX имела значимые различия между группами ($p < 0,001$).

Заключение. Результаты исследования показали положительный эффект небиволола на МПК, в то время как ателолол не оказывал влияния на костную массу.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, небиволол, ателолол.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(3):293-296

The effect of nebivolol on bone mineral density in postmenopausal women with mild hypertension

I.L. Tepoyan*, D.V. Nebieridze, I.A. Skripnikova, A.S. Safaryan, V.A. Vygodin, V.E. Novikov, L.M. Murashko
State Research Centre for Preventive Medicine, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study the effects of nebivolol on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with mild hypertension (HT) and osteopenia.

Material and methods. Postmenopausal women ($n=56$) aged 50-65 years with mild HT and osteopenia were included into the randomized controlled study and divided in two groups (28 patients in each). During 12 months patients of the main group received treatment with nebivolol (5-7.5 mg/day) and patients of the control group received treatment with atenolol (12.5-25 mg/day). Clinical and anthropometric examinations, blood pressure measurements, ECG registrations were performed in all patients initially and after 12 months of treatment. Quantitative estimation of BMD was performed by dual energy X-ray absorptiometry with osteodensitometry DELPHI W manufactured by HOLOGIC company (USA) in the lumbar spine (L1-L4), femoral neck and proximal femur in the anterior-posterior projection. In addition, calcium and bone metabolism indices were determined: ionized calcium, total alkaline phosphatase, C-telopeptide of type I collagen (CTX).

Results. Therapy of mild HT with nebivolol during 12 months showed increase in BMD in the spine according to the T-test from $-1,7 \pm 0,4$ SD to $-1,4 \pm 0,53$ SD ($p < 0,001$), while in atenolol group this index decreased from $-1,5 \pm 0,7$ SD to $-1,6 \pm 0,64$ SD ($p < 0,001$). When evaluating T-test of the femoral neck the index changed in the main group from $-1,4 \pm 0,44$ SD to $-1,27 \pm 0,5$ SD ($p = 0,015$), in the control group - from $-1,3 \pm 0,64$ SD to $-1,5 \pm 0,65$ SD ($p = 0,0005$). In the study group T-test of proximal femur changed from $-0,58 \pm 0,4$ SD to $-0,49 \pm 0,4$ SD ($p = 0,003$), and in the control group - from $-0,8 \pm 0,84$ SD to $-0,83 \pm 0,93$ SD ($p = 0,3$). The dynamics of the BMD due to 12 month therapy in all investigated bone segments distinguished significantly between study and control groups. Nebivolol therapy group showed reduction in CTX level from $0,367 \pm 0,16$ to $0,294 \pm 0,12$ ng/ml ($p < 0,001$), whereas the control group showed increase in this parameter from $0,369 \pm 0,15$ to $0,499 \pm 0,18$ ng/ml ($p < 0,001$). The dynamics of the CTX levels distinguished significantly between groups ($p < 0,001$).

Conclusion. The study demonstrated the positive effect of nebivolol on BMD, whereas atenolol had no effect on bone mass.

Key words: bone mineral density, nebivolol, atenolol.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(3):293-296

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lilu_i85@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются наиболее частыми за-

болеваниями взрослого населения и характеризуются высокой степенью риска преждевременной смерти [1]. По мнению экспертов ВОЗ остеопороз также признан одним из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с инфарктом миокарда, инсультом, онкологическими заболеваниями и внезапной смертью занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения [2]. По мнению экспертов Международного фонда остеопороза данное заболевание приобретает масштабы эпидемии и так же, как и ССЗ, может быть отнесен к числу социально значимых проблем здравоохранения многих стран [3].

Сведения об авторах:

Тепоян Ирина Леонидовна - врач-кардиолог ГНИЦ ПМ

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

Скрипникова Ирина Анатольевна - профессор, д.м.н.

руководитель отдела профилактики остеопороза ГНИЦ ПМ

Сафарян Ануш Сергеевна - к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений ГНИЦ ПМ

Выгодин Владимир Анатольевич - с.н.с. лаборатории

биостатистики ГНИЦ ПМ

Новиков Валерий Евгеньевич - к.м.н., н.с. отдела профилактики остеопороза ГНИЦ ПМ

Мурашко Людмила Михайловна - н.с. того же отдела

Как известно, с увеличением возраста увеличивается заболеваемость ССЗ и остеопорозом. Согласно данным доклада «Народонаселение мира-2007», подготовленного фондом ООН по народонаселению и представленного в июне 2007 г., в течение следующих 45 лет число людей в мире в возрасте 60 лет и старше увеличится почти втрое [4].

У женщин в постменопаузальном периоде происходит целый каскад нарушений, приводящий к обилию патологиям. Среди этих нарушений важную роль играют повышение активности симпатической нервной системы (СНС) и дисфункция эндотелия (ДЭ). О роли СНС и ДЭ в развитии атеросклероза известно уже давно. Недавние исследования в области остеопороза свидетельствуют о важной роли СНС и ДЭ в костном метаболизме. В экспериментальных исследованиях было показано, что активация СНС с вовлечением лептина оказывает негативный эффект на костное ремоделирование, снижая образование кости и стимулируя ее разрушение, что, в конечном итоге, способствует снижению минеральной плотности кости (МПК), ее прочности и повышению риска переломов. Известно, что гиперлептинемия ассоциируется с рядом атерогенных эффектов, включая ДЭ, оксидативный стресс, индуцирует воспалительные реакции и ингибирует костное формирование.

Во время менопаузы в условиях дефицита эстрогенов снижается продукция оксида азота эндотелиальными клетками, что, с одной стороны, приводит к эндотелиальной дисфункции, с другой стороны, к нарушениям костного метаболизма, поскольку оксид азота оказывает прямое стимулирующее действие на костные клетки – остеобласты. Важнейшим механизмом снижения МПК считается ухудшение перфузии костной ткани, нарушение в системе микроциркуляции [5].

В зарубежных исследованиях было показано, что β-адреноблокаторы (β-АБ), подавляя активность СНС, способствуют увеличению МПК и снижают риск переломов. В других исследованиях не был подтвержден антипереломный потенциал β-АБ [6]. Частично разрешить противоречия смогли углубленные исследования, в которых оказалось, что кардиоселективные β-АБ больше снижают риск переломов, чем неселективные [1]. Необходимо отметить, что большинство исследований, в которых изучалась связь β-АБ с костной тканью и риском переломов, носили ретроспективный характер [7-11].

Интерес вызывает появившаяся публикация о том, что небиволол, который обладает вазодилатирующим эффектом (за счет увеличения синтеза оксида азота), может быть препаратом выбора при сочетании АГ с остеопенией, так как наряду с антигипертензивным эффектом может влиять на костное ремоделирование с помощью разных механизмов и оказывать профилактическое действие на развитие ОП [12].

Цель. Оценить влияние небиволола на МПК у женщин постменопаузального периода с мягкой АГ и остеопенией.

Материал и методы

В сравнительное рандомизированное контролируемое исследование были включены 56 женщин постменопаузального периода в возрасте от 50 до 65 лет с остеопенией и мягкой АГ [систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 и ≤ 159 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 90 и ≤ 99 мм рт.ст.]. Критериями включения, помимо возраста, наличия остеопении и мягкой АГ, были подписание пациенткой информированного согласия, отсутствие на ЭКГ атриовентрикулярной блокады II-III ст. Критериями исключения являлись наличие заболеваний, вызывающих вторичный ОП (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, гипертиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет), злокачественных заболеваний, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), регулярный прием каких-либо препаратов, нарушения ритма сердца, низкотравматические переломы в анамнезе и тяжелые соматические заболевания.

Всем пациенткам до начала исследования и на последнем визите (через 12 мес) проводился клинический осмотр, антропометрическое обследование, измерение АД, регистрация ЭКГ. Количественное определение МПК проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) на остеоденситометре DELPHI W фирмы HOLOGIC (США) в поясничном отделе позвоночника (L1-L4), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедренной кости (ПОБ) в переднезадней проекции. Фиксировались абсолютные значения МПК в г/см² (BMD) и T-критерии в СО (SD) в указанных выше областях. В соответствии с рекомендациями ВОЗ для женщин в постменопаузе (50 лет и старше) снижение МПК определяли по T-критерию, где значение от -1,0 до -2,4 SD соответствовало остеопении. Кроме того, в сыворотке крови определялись показатели кальциевого обмена и костного метаболизма: кальций ионизированный (Ca²⁺), общая щелочная фосфатаза (ОЩФ), С-телопептид коллагена I типа (СТХ) методом crosslaps.

Пациентки были рандомизированы методом случайных чисел, сформированы две группы – основная из 28 женщин, получающих лечение небивололом (Небилет, Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмБХ; от 5 до 7,5 мг 1 р/сут) и контрольная из 28 женщин, получавших терапию атенололом (Атенолол Никомед, Никомед Дания АпС; от 12,5 мг до 25 мг 2 р/сут).

Статистика и планирование результатов настоящего исследования были выполнены на основе стандартных алгоритмов вариационной статистики с по-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток

Параметр	Основная группа (n=28)	Контрольная группа (n=28)
Возраст, лет	58,9±5,1	56,4±4,8
Рост, см	160,9±6,1	161,3±7,1
Вес, кг	73,9±7,4	70,3±13,9
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7±3,8	27,1±5,6
Возраст наступления менопаузы, лет	47,3±3,9	47,7±3,4
САД, мм рт.ст.	143,4±9,8	143,2±7,9
ДАД, мм рт.ст.	85,8±6,6	88,6±5,2
ЧСС, уд/мин	70,3±8	71,6±8,6
МПК (L1-L4), г/см ²	0,867±0,04	0,886±0,08
Т-критерий (L1-L4), SD	-1,66±0,4	-1,48±0,71
МПК ШБ, г/см ²	0,696±0,05	0,698±0,07
Т-критерий ШБ, SD	-1,39±0,44	-1,36±0,64
МПК ПОБ, г/см ²	0,872±0,05	0,843±0,1
Т-критерия ПОБ, SD	-0,579±0,4	-0,793±0,84
Уровень СТХ, нг/мл	0,367±0,16	0,369±0,15
Уровень Ca ²⁺ , ммоль/л	1,29±0,09	1,31±0,06
Уровень ОЩФ, Е/л	202,2±56,6	185±45,2

p>0,05 для всех показателей при межгрупповом сравнении
САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сокращений сердца; МПК – минеральная плотность кости; ШБ – шейка бедра, ПОБ – проксимальный отдел бедра; СТХ – телопептид; ОЩФ – общая щелочная фосфатаза

Таблица 2. Динамика показателей за время исследования

Параметр	Основная группа (n=28)		Контрольная группа (n=28)	
	Исходно	Через 12 мес	Исходно	Через 12 мес
САД, мм рт.ст.	143,4 ± 9,8	121,4±4,2*	143,2 ± 7,9	119,4±3,1*
ДАД, мм рт.ст.	85,8± 6,6	72,3±3,5*	88,6± 5,2	70±5,5*+++
ЧСС, уд. в мин	70,3 ± 8	61,2±4,7*	71,6 ± 8,6	59,6±3,3*
МПК (L1-L4), г/см ²	0,867 ± 0,04	0,894±0,06*	0,886 ± 0,08	0,872±0,07*+++
Т-критерий (L1-L4), SD	-1,66± 0,4	-1,39±0,53*	-1,48 ± 0,71	-1,59±0,64*+++
МПК ШБ, г/см ²	0,696 ± 0,49	0,71±0,06	0,698± 0,07	0,684±0,07*+++
Т-критерий ШБ, SD	-1,39± 0,44	-1,27±0,5*	-1,36±0,64	-1,48±0,65+++
МПК ПОБ, г/см ²	0,872 ± 0,05	0,883±0,05*	0,843 ± 0,1	0,840±0,1+
Т-критерия ПОБ, SD	-0,579 ± 0,4	-0,486±0,4*	-0,793±0,84	-0,829±0,93++
Уровень СТХ, нг/мл	0,367±0,16	0,295±0,12*	0,369±0,15	0,499±0,18*+++
Уровень Ca ²⁺ , ммоль/л	1,29±0,09	1,29±0,08	1,31±0,06	1,3±0,05
Уровень ОЩФ, Е/л	202,2±56,6	198,1±53,3	185±45,2	206±53,1*+++

*p<0,05 при сравнении с исходным значением в той же группе; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 при сравнении с аналогичным показателем в противоположной группе

мощью пакета прикладных программ SAS (SAS-Institute, США). Количественные показатели (антропометрические данные, длительность постменопаузы (ПМ), результаты денситометрии) представлены в виде средних величин (M) ± среднестатистическое отклонение (SD). Оценка достоверности межгрупповых различий для количественных показателей проводилась с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Оценка достоверности динамики показателей за время лечения проводилась с помощью t-критерия Стьюдента для парных измерений.

Результаты и их обсуждение

Клинико-демографическая характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Результаты исследования представлены в табл. 2.

На фоне годового приема обоих препаратов отмечалось достоверное снижение уровня АД и ЧСС. Аналогичные результаты получены как в зарубежных, так и в отечественных исследованиях [8, 13-15].

За время исследования у пациенток основной группы отмечено значимое увеличение МПК во всех исследуемых отделах скелета, в то время как в контрольной группе этого не наблюдалось.

Также отмечена значимая динамика уровня СТХ – фрагмента коллагена I типа, на долю которого приходится более 90% органического матрикса кости. В результате ремоделирования костной ткани коллаген I типа разрушается, при этом его фрагменты попадают в кровь – одним из таких фрагментов и является СТХ. При

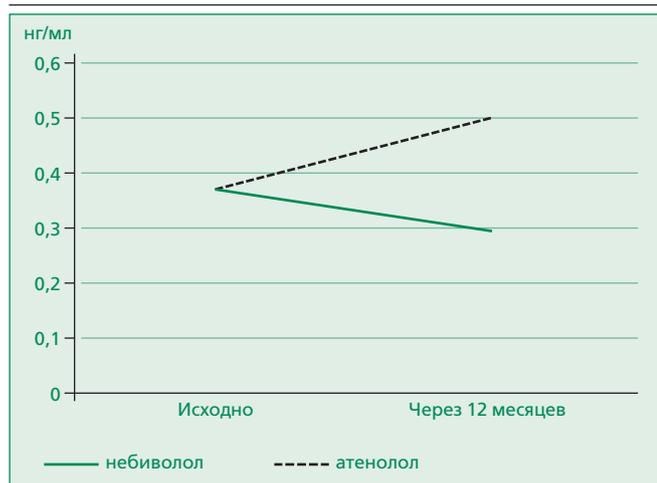


Рисунок 1. Динамика уровня СТХ за время исследования

резорбции костной ткани коллаген I типа разрушается быстрее, и при этом, соответственно, повышается содержание фрагментов коллагена в крови. СТХ является наиболее часто используемым маркером костной резорбции. В нашем исследовании отмечалось снижение уровня данного маркера в основной группе и повышение его в контрольной группе. Динамика СТХ в основной и контрольной группах представлена на рис. 1.

Данное исследование подтвердило гипотензивный и пульсурежающий эффекты небиволола и атенолола. Значимое увеличение МПК у пациенток основной группы может быть подтверждением предположения Токер А. и соавт. [12]. Принимая во внимание тот факт, что с 45 лет начинается физиологическая потеря костной массы на 1-2% в год [16,17], можно предположить, что атенолол не оказывал влияния на динамику МПК у пациенток контрольной группы. Полученные в нашем исследовании данные согласуются с результатами других зарубежных авторов. Так, Yang S. и соавт. показали, что прием β -АБ связан с повышением МПК и сни-

жением риска переломов как у мужчин (отношение шансов [ОШ] 0,49; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,32-0,75) так и у женщин (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,53-0,87) [18]. Значимо более высокая МПК была отмечена и в проспективном исследовании Turker S. и соавт. у лиц, принимающих β -АБ, в сравнении с пациентами без таковых [19]. Bonnet N. и соавт. выявили различие в уровне МПК на 2% между пациентами принимавшими β -АБ и находившимися без терапии, которое сохранялось и после коррекции на вес и сопутствующую терапию [20]. Однако, авторы учитывали факт приема любых β -АБ не разделяя пациентов получавших терапию данными препаратами на отдельные подгруппы.

Заключение

Таким образом, в проведенном нами исследовании подтвердилось предположение о том, что небиволол в сравнении с атенололом способен оказывать положительное влияние на МПК и процессы метаболизма костной ткани. Об этом свидетельствует снижение уровня маркера костной резорбции в сыворотке крови – СТХ. Также продемонстрирована возможность одновременного позитивного воздействия небиволола на кардиометаболические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и МПК. Результаты нашей работы имеют важное практическое значение, поскольку способность небиволола положительно влиять на МПК может увеличить приверженность пациенток к лечению. Вместе с тем полученные результаты необходимо подтвердить в крупномасштабных исследованиях.

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

Литература

- Oganov RG. Epidemiology of arterial hypertension in Russia and the possibility of prevention. Ter Arkhiv 1997; 69 (8): 66-9. Russian (Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертонии в России и возможности профилактики. Тер Архив 1997;69(8): 66-9).
- Benevolenskaya LI. Osteoporosis problem in modern medicine. Consilium medicum 2004; 2: 96-9. Russian (Беневоленская Л.И. Остеопороз – проблема остеопороза в современной медицине. Consilium medicum 2004; 2: 96-9).
- Masi L. Epidemiology of osteoporosis. Clin Cases Miner Bone Metab 2008; 5(1): 11-3.
- UNFPA annual report 2007. Available at: http://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/ar07_eng.pdf. Accessed by 25.06.2015
- Griffith JF, Wang YX, Zhou H, et al. Reduced bone perfusion in osteoporosis: likely causes in an ovariectomy rat model. Radiology 2010;254(3):739-46.
- Browner WS, 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.
- 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: 1209-16.
- Mangrella M., Rossi F., Fici F. Pharmacology of Nebivolol. Pharmacol Res 1998; 38(6): 419-31.
- Pasco J.A., Henry M.J., Sanders K.M. et al. Betaadrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 2004;19: 19-24.
- 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.
- Rejmark L., Vestergaard P., Kassem M., et al. Fracture risk in perimenopausal women treated with beta-blockers. Calcif Tissue Int 2004; 75: 365-72.
- Toker A., Gulcan E., Toker S., et al. Nebivolol might be beneficial in osteoporosis treatment: hypothesis. Tropical journal of pharmaceutical research 2009; 8 (2): 181-6.

- Boydak B., Nalbaritgil S., Fici F. et al. A Randomised Comparison of the Effects of Nebivolol and Atenolol with and without Chlorthalidone on the Sexual Function of Hypertensive Men. Clin Drug Invest 2005; 25(6): 409-16.
- Buvaltsev VI, Nebieridze DV, Spasskaya MB et al. Efficacy and safety of nebivolol in hypertensive patients under outpatient practice. Kardiologiya i Profilaktika 2003; 2 (1); 9-16. Russian (Бувальцев В.И., Небиеридзе Д.В., Спасская М.Б. и др. Исследование эффективности и безопасности небиволола у больных артериальной гипертонией в условиях поликлинической практики. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2003; 2(1); 9-16).
- Preobrazhenskiy DV. Nebivolol - superselective β 1-blocker of the third generation: clinical pharmacology and experience in the treatment of cardiovascular diseases. Trudnyy Patsient 2008; 6 (4): 8-11. Russian (Преображенский Д.В. Небиволол – суперселективный β 1-адреноблокатор третьего поколения: клиническая фармакология и опыт в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Трудный Пациент 2008;6(4): 8-11).
- Hansen M.A., Overgaard K., Christiansen C. Spontaneous postmenopausal bone loss in different skeletal areas-followed up for 15 years. J Bone Miner Res 1995;10: 205-10.
- Harris H., Dawson-Hughes. Rates of change in bone mineral density of the spine, heel, femoral neck, and radius in healthy postmenopausal women. Bone Miner 1992; 17: 87-95.
- Yang S., Nguyen N.D., Center J.R., et al. Association between beta-blockers use and fracture risk: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Bone 2011;48(3): 451-5.
- Turker S., Karatosum V., Gunai I. Beta-blockers increase bone mineral density. Clin Orthop 2006; 443: 73-4.
- 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: 1209-16.

Поступила: 23.06.2015

Принята в печать: 26.06.2015