6. Hyon K., Choi E., Ford S. et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthr Rheum* 2007;57(1):109–15.
7. Teh-Ling L., Ming-Wei L., Li-Chuan H. et al. Is Hyperuricemia Another Facet of the Metabolic Syndrome? *J Chin Med Assoc* 2006;69(3):104–9.
8. NCEP Expert Panel on Blood Cholesterol:

- Levels in children and adolescents: National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89:495–501.
9. Levy D., Savage D.D., Garrison R.J. et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987;59:956–60.
10. Lorell B.H., Carabello B.A. Left ventricu-

- lar hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102(4):470–9.
11. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. М., 2007;26 с.
12. Inokuchi T. Increased frequency of metabolic syndrome and its individual metabolic abnormalities in Japanese patients with primary gout. *J Clin Rheumatol* 2010;16(3):109–12.

Остеопороз и его осложнения: приверженность лечению и возможности ее повышения

О.В. Добровольская, О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Цель исследования — оценить приверженность пациентов лечению противоостеопоротическими препаратами в течение первого года после перенесенного малотравматичного остеопоротического перелома (МОП).

Материал и методы. Проанализированы данные анкетирования 172 женщин 50 лет и старше (средний возраст — 66 ± 8 лет), перенесших переломы различных локализаций в результате падения с высоты собственного роста. Оценка назначения терапии и приверженности лечению осуществлялась через 12 мес после МОП.

Результаты и их обсуждение. Среди 172 анкетированных 55% пациенток получали терапию, в том числе 73% — только препаратами кальция и витамина D, 8% — кальцитонин, 14% — бисфосфонаты и 5% — стронция рanelат. В то же время 45% опрошенных не получали никаких противоостеопоротических препаратов в течение первого года после перелома. Через 12 мес продолжали получать лечение только 42% опрошенных, а прервали его в течение первых 4 мес после перелома — 18%.

Заключение. В реальной клинической практике в течение первого года после МОП у большинства пациенток лечение остеопороза не проводилось. Одна из основных причин отсутствия терапии — высокая стоимость патогенетических препаратов. Данная причина может быть успешно устранена в случае применения дженерических лекарственных средств.

Ключевые слова: остеопороз, приверженность лечению, алендронат.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова epid@irramn.ru

OSTEOPOROSIS AND ITS COMPLICATIONS: TREATMENT ADHERENCE AND POSSIBILITIES OF ITS ENHANCEMENT

O.V. Dobrovolskaya, O.A. Nikitinskaya, N.V. Toropectsova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective. To estimate patient adherence to treatment with antiosteoporotic drugs within the first year after experienced low-trauma osteoporotic fractures (LOF).

Material and methods. The data of a questionnaire survey were analyzed in 172 women aged 50 years or older (mean age 66 ± 8 years) who had sustained fractures at different sites after a fall from standing height, were analyzed. Therapy and its compliance were assessed 12 months after LOF.

Results and discussion. Among the 172 respondents, 55% received therapy, including 73% took only calcium preparations and vitamin D; 8% calcitonin; 14% bisphosphonates; 5% strontium ranelate. At the same time, 45% of those asked were given no antiosteoporotic drugs within the first year of life after fracture. Only 42% continued to receive treatment following 12 months; 18% interrupted it within the first 4 months after fracture.

Conclusion. In real clinical practice, osteoporosis was not treated in the majority of patients within the first year after LOF. One of the major reasons why it is not treated is the high cost of pathogenetic drugs. This reason can be successfully eliminated using generic drugs.

Key words: osteoporosis, treatment adherence, alendronate.

Contact: Nataliya Vladimirovna Toropectsova epid@irramn.ru

Остеопороз (ОП) — хроническое прогрессирующее заболевание скелета, основным осложнением которого являются малотравматичные остеопоротические переломы (МОП). Предупреждение МОП является основной целью медикаментозной терапии ОП. При этом процесс лечения

всегда длительный, а полноценный эффект противоостеопоротических препаратов зависит от тщательности соблюдения рекомендаций по их приему. Известно, что ОП входит в один ряд со многими другими хроническими заболеваниями, для которых недостаточное выполнение рекомен-

даций по лечению или преждевременное его прерывание является «мировой проблемой огромного значения». В отчете ВОЗ, посвященном лечению хронических заболеваний, указано, что не более 50% пациентов тщательно выполняют врачебные рекомендации в течение длительного времени [1]. Низкая приверженность лечению, уменьшая эффективность противоостеопоротических препаратов, сводит к минимуму все усилия, направленные на профилактику возникновения МОП. Например, в исследовании J.R. Curtis и соавт. [2] продемонстрировано, что у больных, принимавших менее 50% рекомендованной курсовой дозы, по сравнению с пациентами, комплаентность у которых достигала 90%, риск переломов возрастал на 40%.

Еще одна проблема — частота врачебного назначения патогенетических противоостеопоротических препаратов этой категории больных. Так, по данным разных исследователей, она варьирует в широких пределах, но не превышает 40% в случаях, когда не зафиксировано дополнительное вмешательство исследователей в работу врачей системы общественного здравоохранения [3–6].

Терапия ОП должна проводиться 5 лет и более, поэтому проблема приверженности лечению — одна из основных для этой нозологии и поэтому так важны эпидемиологические исследования, в которых изучают причины неадекватности терапии, особенно у больных ОП, осложненных переломами.

Основным критерием эффективности лечения ОП является предотвращение МОП. Однако оценить проводимую терапию этого хронического заболевания можно лишь по прошествии ряда лет. Поэтому существует потребность в суррогатных маркерах, которые могут быть использованы для более быстрой и информативной оценки медикаментозного вмешательства при ОП. Измерение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в качестве суррогатного маркера широко используется в клинических исследованиях и реальной клинической практике, однако исследуют данный показатель не ранее чем через 1 год после начала терапии.

Другими суррогатными маркерами, которые можно применять как ранние доказательства эффективности лечения ОП, являются лабораторные параметры костного обмена. Метаболизм кости характеризуется двумя постоянно протекающими разнонаправленными процессами, неразрывно связанными между собой: образованием новой костной ткани остеобластами и разрушением (резорбцией) старой кости остеокластами. Состояние процессов синтеза и разрушения костной ткани можно оценить путем измерения активности ферментов, синтезируемых преимущественно остеобластами или остеокластами, либо путем анализа компонентов костного матрикса, высвобождаемых в кровь и выделяемых с мочой.

Целью настоящего исследования явилась оценка приверженности пациентов лечению противоостеопоротическими препаратами в течение 1 года после МОП.

Материал и методы. В исследование включены 172 женщины, перенес-

шие МОП, в возрасте 50 лет и старше (средний возраст — 66 ± 8 лет). По типу малотравматичного перелома пациентки распределились следующим образом: перелом проксимального отдела бедренной кости был у 38, перелом дистального отдела предплечья — у 23, перелом шейки плечевой кости — у 40, перелом тела позвонка — у 39 и перелом лодыжки — у 32. У 26% женщин в предшествующие 5 лет уже имелся в анамнезе МОП различной локализации.

Первичное анкетирование с использованием унифицированных вопросников для сбора социально-демографической информации проводили в течение 2 нед после перелома. Через 4 и 12 мес оценивали назначение противоостеопоротической терапии и приверженности лечению во время визитов в НИИР РАМН (Центр профилактики остеопороза Минздравсоцразвития РФ — ЦПО) или по телефону.

Результаты и их обсуждение. Анализ назначения противоостеопоротических препаратов пациенткам, перенесшим МОП, показал, что лишь 95 (55%) из них получали терапию. Подавляющее большинство женщин (69, или 73%) принимали только препараты кальция и витамина D, 8 (8%) — кальцитонин, 13 (14%) — бисфосфонаты (БФ) и 5 (5%) — стронция ранелат. В то же время 77 (45%) опрошенных не получали никаких противоостеопоротических препаратов в течение первого года после перелома.

Среди получавших терапию только 40 (42%) принимали противоостеопоротические препараты в течение всего года наблюдения. 17 (18%) пациенток начали и прервали лечение в первые 4 мес после МОП, 38 (40%) начали лечение через 4 мес и позже (в среднем — через 5,8 мес) после МОП (рис. 1).

При анализе причин отсутствия лечения было установлено, что в 49% случаев не были даны соответствующие рекомендации травматологами или врачами других специальностей, наблюдавшими пациенток в медицинских учреждениях по месту жительства после МОП. У 16% опрошенных (не получавших лечение) было сформировано стойкое нежелание лечиться вообще; 5% не смогли назвать причину отсутствия противоостеопоротической терапии.

Среди пациенток с диагностированным ОП по критериям ВОЗ (имелся протокол денситометрического исследования) 78% получали противоостеопоротическую терапию, в то же время среди перенесших МОП, но не имевших денситометрического подтверждения диагноза лечение получали лишь 32% больных ($p < 0,0001$).

Рис. 1. Назначение и продолжительность противоостеопоротической терапии у перенесших МОП

В исследованиях зарубежных авторов [3–6] неоднократно отмечалось редкое назначение противоостеопоротической терапии врачами первичного звена. В нашем исследовании анкетирование лиц с МОП также продемонстрировало, что ни одна из опрошенных пациенток не получила рекомендации по данному виду терапии при выписке из стационара, где она находилась сразу после перелома. В дальнейшем пациентки наблюдались у травматологов и других врачей поликлиники, но только 11% женщин получали лечение по поводу ОП по месту жительства, а большинство (89%) начали лечение после самостоятельного посещения специалиста ЦПО.

В течение первого года после МОП 12 (6,25%) женщин перенесли повторные переломы, в том числе перелом шейки бедра с противоположной стороны. Практически все повторные переломы произошли у тех, кто не получал никакой противоостеопоротической терапии или принимал только препараты кальция и витамина D, и только 1 пациентка с повторным МОП принимала базисный препарат кальцитонин.

Следует особо отметить, что в 30% случаев отсутствие лечения было прямо или косвенно связано с высокой стоимостью противоостеопоротических препаратов. Поэтому в настоящее время одним из возможных способов повышения приверженности лечению стало применение генериков, обладающих доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом аналогичного состава, выпускаемых иным, чем компания-разработчик, производителем [7]. Использование генериков, стоимость которых значительно ниже, чем оригинальных препаратов, помогает расширить круг лиц, имеющих возможность получать адекватную терапию.

В настоящее время препараты из класса БФ являются препаратами первой линии лечения ОП, так как имеют доказанный эффект в отношении снижения риска переломов различной локализации. Однако в реальной клинической

практике было подтверждено, что даже после перенесенного перелома вследствие минимальной травмы лечение по поводу ОП получали только 55% больных, из которых БФ принимали лишь 14%.

Сегодня алендронат (препарат первой линии лечения ОП, класс БФ) является первым лекарственным средством, эффективность которого изучена в 10-летнем клиническом исследовании, кроме того, мы располагаем опытом его 15-летнего использования в каждодневной клинической практике. В последние годы наряду с оригинальным алендронатом в арсенале врачей появился широкий спектр генериков, которые имеют существенные преимущества по стоимости. Одним из генериков алендроната является Осталон® («Гедеон Рихтер»). Проведенное в течение года в НИИР РАМН исследование, посвященное применению данного дженерического препарата в реальной клинической практике у 30 пациенток с постменопаузальным ОП, показало его эффективность, оцененную по таким суррогатным маркерам, как МПКТ и маркеры костного обмена (костная щелочная фосфатаза – КЩФ и С-телопептид коллагена I типа – СТХ).

Через 12 мес в группе пациенток, получавших терапию Осталоном и кальцием с витамином D, отмечалось повышение МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, в то время как в группе женщин, леченных только препаратами кальция и витамином D, этот показатель уменьшился во всех оцениваемых зонах.

Мы проанализировали данные двух несравнимых исследований, проведенных нами в 2006 г. (изучение эффективности оригинального алендроната – Фосамакса®) и в 2009 г. (исследование его генерика – Осталона®) [8, 9]. Критерии включения и исключения были аналогичны в обоих исследованиях, средний возраст больных составлял $64,8 \pm 7,6$ и $65,7 \pm 6,78$ года соответственно, а продолжительность наблюдения – 12 мес. Прирост МПКТ достигал 6,25 и 5,96% в поясничном отделе позвоночника ($p > 0,05$) и 1,21 и 2,9% в шейке бедренной кости ($p > 0,05$) соответственно для Фосамакса® и Осталона®. В обоих исследованиях отмечалось достоверное увеличение МПКТ в группах пациенток, принимавших оригинальный алендронат или его генерик, по сравнению с соответствующей группой контроля (рис. 2).

Аналогичные данные получили И.А. Скрипникова и соавт. [10], применявшие оригинальный препарат: увеличение МПКТ в позвоночнике до 7,4%, а в шейке бедра до 3,6% через 1 год лечения. Однако эта работа имеет ряд ограничений, одно из которых – отсутствие группы сравнения, поэтому мы не представили эти данные на рис. 2.

Одной из частых причин прерывания лечения является то, что пациенты с ОП, не имея симптомов заболевания, не ощущают терапевтиче-

Рис. 2. Динамика МПКТ у пациенток с постменопаузальным ОП через 12 мес лечения Осталоном® и Фосамаксом® (результаты двух несравнимых исследований)

ского воздействия лекарственного средства. Анализ данных литературы показал, что лабораторное исследование маркеров костного обмена до лечения и уже через 3 мес терапии может служить ранней оценкой прогноза эффективности препарата. Так, снижение уровня маркеров костного обмена на 30% и более при терапии антирезорбтивными препаратами свидетельствует о хорошей их эффективности [11]. Поэтому раннее, уже через 3 мес, лабораторное подтверждение положительного эффекта назначаемого препарата может служить одним из путей повышения приверженности потивоостеопоротической терапии.

У пациенток, получавших терапию Осталоном®, наблюдалось статистически достоверное снижение уровня СТХ и КЩФ ($p < 0,001$). В группе сравнения также отмечалось снижение показателей маркеров ремоделирования, однако статистически незначимое, что, вероятно, связано с регулярным приемом пациентами препаратов кальция, обладающих слабым антирезорбтивным эффектом.

Наша работа продемонстрировала также, что прием данного генерика алендроната положительно сказался и на выраженности болевого синдрома в грудном и поясничном отделах позвоночника по сравнению с его выраженностью в начале наблюдения и в группе контроля.

Среди принимавших препарат в течение 12 мес 67% больных оценили переносимость Осталона® как отличную и

хорошую, а 30% — как удовлетворительную. Отмена препарата потребовалась только в 3% случаев.

В реальной клинической практике не следует забывать, что эффективность БФ может зависеть от сбалансированности поступления в организм кальция и витамина D. Представленное исследование препарата Осталон® проводилось на фоне приема всеми участниками этих добавок. Однако не всегда врачи назначают, а пациенты принимают кальций и витамин D, считая, что вполне достаточно основного препарата. Поэтому в 2010 г. была выпущена новая форма препарата Осталон® Кальций-Д, в упаковке которого имеется 2 блистера, содержащих 4 таблетки алендроната по 70 мг 1 раз в неделю и 28 таблеток Кальций-Д₃ (600 мг кальция и 400 МЕ витамина D) 1 раз в день.

Заключение. Таким образом, среди пациенток, перенесших МОП, только половина получали противоостеопоротическую терапию, при этом в 73% случаев она ограничивалась только препаратами кальция и витамина D. В течение года после МОП отмечена низкая приверженность лечению, так как только 42% опрошенных принимали препараты в течение всего этого периода. У пациенток, не получавших терапию, в 30% случаев причиной ее отсутствия была высокая стоимость патогенетических препаратов для лечения ОП. Эта причина может быть успешно устранена при применении дженерических лекарственных средств.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
2. Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H. et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101.038 new bisphosphonate users. *J Bone Miner Res* 2008;23(9):1435–41.
3. Simonelli C., Chen Y., Morancey J. et al. Evaluation and management of osteoporosis following hospitalization for low-impact fracture. *J Gen Intern Med* 2003;18(1):17–22.
4. Jennings L.A., Auerbach A.D., Maselli J. et al. Missed Opportunities for Osteoporosis Treatment in Patients Hospitalized for Hip Fracture. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(4):650–7.
5. Premaor M.O., Pilbrow L., Tonkin C. et al. Low rates of treatment in postmenopausal women with a history of low trauma fractures: results of audit in a Fracture Liaison Service. *Q J Med* 2010;103:33–40.
6. Roerholt C., Eiken P., Abrahamsen B. Initiation of anti-osteoporotic therapy in patients with recent fractures: a nationwide analysis of prescription rates and persistence. *Osteoporos Int* 2009;20(2):299–307.
7. Шварц Г.Я. Энциклопедический словарь терминов фармакологии, фармакотерапии и фармации. М.: Литтерра, 2008;576 с.
8. Торопцова Н.В. Клинический опыт применения алендроната для лечения остеопороза. Эффект фармакотерапии в эндокринологии. 2009;4:6–11.
9. Торопцова Н.В., Никитинская О.А. Реальная клиническая практика: насколько оправдано назначение генериков. *Consilium medicum* (прил. Неврология/ревматология) 2010;2:42–5.
10. Скрипникова И.А., Косматова О.В., Новиков В.Е. и др. Результаты открытого многоцентрового исследования эффективности и переносимости Фосамакса 70 мг 1 раз в неделю при постменопаузальном остеопорозе. *Остеопор и остеопат* 2005;3:34–7.
11. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Под ред. О.М.Лесняк, Л.И.Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;272 с.