

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРЕНОСИМОСТИ АЛЕНДРОНАТА 70 МГ В НЕДЕЛЮ И ПРИЧИН ОТМЕНЫ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В.В. ЛЯЛИНА¹, ** Н.М. МЫЛОВ², Е.Г. ДМИТРИЕВА², Е.Л. КОРВЯКОВ²

¹ Российский государственный медицинский университет;

² Поликлиника ЦКБ РАН

Проведено проспективное, открытое неконтролируемое исследование переносимости алендроната 70 мг в неделю и причин отмены лечения в условиях реальной клинической практики. Работа основана на результатах годовичного наблюдения 427 пациенток (67±8,2 года) с установленным диагнозом постменопаузального остеопороза, которым было назначено лечение алендронатом 70 мг в неделю.

Наряду с остеопорозом, 64% исследуемых имели в анамнезе хронические заболевания ЖКТ, а 36% пациенток помимо алендроната получали многочисленные другие препараты.

В течение года наблюдения около 30% пациенток прекратили принимать алендронат. Наиболее часто отмена лечения происходила (% исследуемых; % причин) по финансовым причинам (20%; 68%), а также вследствие обострений хронических заболеваний ЖКТ (9%; 29,6%). Связь обострений с приемом алендроната не установлена. Отмечено 3 случая достоверной непереносимости алендроната 70 мг (0,7%; 2,3%). У пациенток, непрерывно продолжавших лечение в течение года, отмечена хорошая переносимость алендроната вне зависимости от наличия заболеваний ЖКТ ($p=0,953$); в 22% случаев наблюдались незначительные проявления диспепсии, связь которых с приемом алендроната не доказана.

При проведении терапии алендронатом 70 мг наиболее сложной клинической задачей является интерпретация нежелательных явлений. Необходимо дифференцировать побочные эффекты алендроната от проявлений фоновых заболеваний ЖКТ и негативных эффектов других медикаментов.



В настоящее время препаратом первой линии для лечения постменопаузального остеопороза является алендронат натрия, представитель класса бисфосфонатов. Применение алендроната приводит к снижению риска позвоночных и внепозвоночных переломов до 50% в результате года лечения [1, 4, 19, 33, 44 и др].

Необходимым условием эффективности лечения является систематический длительный прием препарата. В настоящее время оптимальной продолжительностью терапии алендронатом 70 мг считается 4-летний период [13]. Однако важнейшей проблемой лекарственной терапии остеопороза является **низкая приверженность** пациентов лечению [15].

Понятие приверженности включает в себя персистенцию (то есть соблюдение необходимой продолжительности лечения) и комплаентность (то есть аккуратность выполнения назначений). Приверженность лечению зависит от множества факторов, среди которых убежденность пациентов в необходимости лечения, стоимость лечения, уровень мотивации врача, качество наблюдения и многие другие [8, 25, 27, 34, 57].

Одним из определяющих факторов приверженности считается **удобство приема препарата**. Ожидалось, что применение алендроната 70 мг раз в неделю (вместо прежней 10 мг дозировки для ежедневного приема) будет более удобным для пациентов и позволит в значительной мере повысить их приверженность [50, 53].

Тем не менее даже при назначении более удобной формы препарата персистенция остается низкой: в среднем только 40—50% пациентов продолжают принимать алендронат 70 мг через год от начала лечения [8, 10, 17, 18, 23, 45, 48, 49].

С другой стороны, длительное многолетнее лечение возможно только при условии его хорошей переносимости. Среди основных причин отмены алендроната 70 мг называют **развитие побочных эффектов**, однако сведения об их частоте и клинической значимости разноречивы.

В плацебо-контролируемых исследованиях была показана хорошая переносимость алендроната 70 мг [24, 30]. В то же время, по клиническим данным, прием этого препарата

может сопровождаться развитием побочных эффектов, причем их частота варьирует в разных источниках от 23 до 87% [11, 21, 53]. Наиболее часто наблюдаются нежелательные реакции со стороны верхних отделов ЖКТ (боли в животе, тошнота, отрыжка, изжога и другие диспептические проявления, а также эзофагит и гастродуоденит).

Кроме того, имеются разногласия и по вопросу о **клинической значимости** побочных эффектов, а также о том, насколько часто они становятся причиной отмены алендроната 70 мг.

Некоторые авторы сообщают, что развитие нежелательных реакций является одной из наиболее частых причин отмены лечения (7—25% всех причин) [48, 49]. Другие исследователи подчеркивают, что в большинстве случаев нежелательные реакции выражены умеренно или незначительно, а развитие угрожающих побочных эффектов, действительно требующих отмены препарата, наблюдается редко [2, 11, 21, 32, 59]. Таким образом, значимость побочных эффектов как причины отмены терапии алендронатом 70 мг изучена недостаточно.

Целью нашего исследования было изучение переносимости алендроната 70 мг у больных постменопаузальным остеопорозом и причин отмены лечения в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное, открытое неконтролируемое исследование, основанное на результатах наблюдения 427 пациенток в возрасте от 53 до 85 лет (67±8,2 года) с установленным диагнозом постменопаузального остеопороза, которым было назначено лечение алендронатом 70 мг в неделю.

При первичном осмотре проводилось анкетирование пациенток для выяснения анамнеза сопутствующих заболеваний.

По данным анкетирования выяснено, что у 273 (63,9%) пациенток наблюдались различные хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (табл. 1). Наиболее часто встречались панкреатит, заболевания желчевыводящих путей, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, спастический колит. При этом большинство пациенток имели соче-

тание нескольких заболеваний, а у многих других отмечены неverified диспептические явления. Из числа пациенток с установленными заболеваниями ЖКТ только 30 (11%) получали систематическое наблюдение и лечение по этому поводу.

Таблица 1
Заболевания желудочно-кишечного тракта у исследованных

Заболевания ЖКТ	Всего у исследованных (n=273)	
		%
Панкреатит	43	15,7
Холецистит бескаменный и ДЖВП*	46	16,8
ЖКБ, в т.ч. холецистэктомия	20	7,3
Язвенная болезнь желудка и 12-пк	37	13,5
Гастрит хронический	24	8,8
Диарея, в т.ч. СРК**	12	4,4
Спастический колит	55	20,1
Другие заболевания толстой кишки	8	2,9
Сочетанная патология ЖКТ	176	64
Неуточненная патология ЖКТ	54	19,7

* — ДЖВП — дискинезия желчевыводящих путей;

** — СРК — синдром раздраженной кишки.

Всем пациенткам в индивидуальной беседе подробно объясняли необходимость лечения остеопороза, обосновывали назначение алендроната, ожидаемые сроки наступления эффекта от терапии алендронатом, критерии эффективности лечения, правила приема препарата, характер возможных побочных эффектов. Кроме того, пациенток снабжали заключениями, популярной литературой по вопросам остеопороза и лечения алендронатом, сведениями о наличии и стоимости препарата в аптеках и приглашали свободно обращаться за консультацией при необходимости.

Оценку уровня приверженности и показателей переносимости проводили по итогам года наблюдения.

Статистический анализ данных выполняли при помощи стандартного пакета статистических программ SPSS 8.0 for Windows. При изучении параметров переносимости проводили сравнение частот встречаемости признаков путем анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера; критический уровень значимости принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через год от момента назначения алендроната 70 мг пациенток активно вызывали на повторные консультации, в результате которых выявлено, что из 427 участниц исследования 128 (29,9%) **прекратили** или не начинали лечение.

Таблица 2
Причины отмены лечения алендронатом 70 мг

Причины отмены лечения	Количество случаев (n=128)	
		%
Высокая стоимость препарата	87	67,9
Обострение язвенной болезни	15	11,7
Обострения других заболеваний ЖКТ	23	17,9
Непереносимость	3	2,3

Сведения о причинах прекращения терапии представлены в табл. № 2, из которой следует, что наиболее частой причиной стала высокая стоимость препарата (68%). Кроме того, у 41 пациентки лечение было прекращено вследствие развития нежелательных явлений, однако связь этих явлений с приемом алендроната установлена только в трех случаях.

Так, у одной пациентки 58 лет через 3,5 часа после приема алендроната появились схваткообразные боли в животе, тошнота, повышение температуры тела до 37,8 °С, озноб, боли в мышцах, головная боль и спутанность со-

знания. У второй пациентки 63 лет, имевшей анамнез поливалентной лекарственной аллергии, через 5 часов после приема алендроната развились отек Квинке и бронхоспазм. У третьей пациентки 61 года через час после первого приема алендроната появилась сильная тошнота, а после второго и третьего приемов возникала рвота.

Все три случая непереносимости отмечены в самом начале лечения. Вышеописанные реакции повторялись при попытке возобновить лечение, и, таким образом, их причинно-следственная связь с приемом алендроната несомненна.

Остальные 38 пациенток прекратили лечение в связи с обострением хронических предшествующих заболеваний ЖКТ: язвенной болезни, холецистопанкреатита, гастродуоденита (табл. 2). Обострения возникали на разных сроках терапии алендронатом (от 1 до 10 месяцев, достаточно равномерно в течение года); при этом до момента обострения пациентки отмечали в целом хорошую переносимость препарата. В большинстве случаев условия возникновения обострений были характерными, а время наступления обострения соответствовало ожидаемой периодичности. Таким образом, связь обострений хронических заболеваний ЖКТ с приемом алендроната у этих пациенток, по нашему мнению, маловероятна. Тем не менее 35 из 38 пациенток (92%) прекратили лечение алендронатом по указанию врачей.

Таблица 3
Причины временной отмены лечения алендронатом 70 мг

Причины временной отмены лечения	Количество случаев (n=67)	
		%
Обострение язвенной болезни	8	11,9
Обострение других заболеваний ЖКТ	15	22,4
Высокая стоимость препарата	24	35,8
Негативное отношение	16	23,8
Другие причины	4	5,9

Кроме того, установлено, что из 299 пациенток, продолжавших прием алендроната, 67 (22,4%) **прекращали лечение временно**, на 3—12 недель (табл. 3). Наиболее частыми причинами временной отмены лечения были высокая стоимость препарата (35,8%) и обострения хронических заболеваний верхних отделов ЖКТ (34,3%), которые происходили на разных сроках от начала терапии. Все эти пациентки с обострениями обращались в нашу консультативную службу для решения вопроса о дальнейшем лечении алендронатом. При этом связь обострений хронических заболеваний ЖКТ с приемом алендроната не установлена ни в одном случае, а возобновление приема алендроната не приводило к рецидиву обострений. Немаловажно, что некоторые пациентки прерывали лечение в связи с необоснованными опасениями по поводу «токсичности» и других «вредных свойств» препарата, сведения о которых они получили из некомпетентных источников.

Таким образом, **непрерывно** в течение года алендронат принимали 232 пациентки. У большинства из них прием алендроната не вызывал каких бы то ни было нежелательных реакций (табл. 4). Некоторые пациентки в день приема препарата отмечали минимальные диспептические явления (поташивание, дискомфорт и тяжесть в верхних отделах живота, метеоризм и др.), которые наблюдались в течение первых 2—4 месяцев лечения, а затем прекратились самопроизвольно. Кроме того, некоторые другие пациентки на протяжении года лечения периодически испытывали кратковременные диспептические состояния, возникавшие без отчетливой причины в различные дни относительно приема препарата. Мы провели частотный анализ встречаемости диспепсии в двух подгруппах: первую составили пациентки с анамнезом заболеваний ЖКТ (n=135), вторую — пациентки, не имевшие указаний на данную патологию (n=97). Анализ не выявил статистически значимых различий по встречаемости диспепсии в сравниваемых подгруппах (табл. 4).

Таблица 4
Переносимость лечения у пациентов, непрерывно
принимавших алендронат 70 мг в течение года

Переносимость	Количество пациентов, n=232	Наличие заболеваний ЖКТ		Статистическая значимость, p*
		Отсутствуют, n=97	Имеются, n=135	
Безупречная переносимость	181 (78%)	75 (77,3%)	106 (78,5%)	0,86
Дискомфорт в день приема	13 (5,6%)	6 (6,2%)	7 (5,2%)	0,758
Дискомфорт периодически	38 (16,4%)	16 (16,5%)	22 (16,3%)	0,995
p=0,953				

* — Сравнение частот проводили путем анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера.

ОБСУЖДЕНИЕ

Значимым препятствием на пути эффективного лечения остеопороза является низкая приверженность пациентов лечению. Причины низкой приверженности хорошо известны, однако способы преодоления этой проблемы пока неясны.

Среди наших больных мы выявили сравнительно высокий уровень приверженности: около 70% участниц исследования продолжали принимать алендронат через год от момента его назначения. Такой успешный результат мы объясняем, в первую очередь, особенностями контингента наших пациентов — представителей интеллектуальных сфер деятельности, а кроме того — высоким уровнем мотивации персонала службы остеопороза.

Мы намеренно не проводили активного контроля за выполнением наших назначений, поскольку одной из задач работы было выяснение реального профиля проблем, возникающих перед пациентами во время антирезорбтивной терапии. Тем не менее наша консультативная служба постоянно работала по принципу «открытых дверей». В течение года за консультациями обратились 137 пациенток (т. е. почти каждая третья из исходного состава), из них 58 — те, кто временно прекращал лечение.

Интересно отметить, что пациентки в основном обращались за консультацией не в связи с развитием каких-либо нежелательных явлений, а с вопросами о возможных побочных эффектах и негативных последствиях терапии. При этом к обсуждению предлагали сведения, полученные из некомпетентных источников. Таким образом, наши первоначальные усилия по наиболее полному информированию больных во многих случаях оказались недостаточными, чтобы противодействовать негативному информационному полю, существующему вокруг проблемы остеопороза и его лечения.

Наше наблюдение показало, что значительное число приверженных пациенток (22,4%), продолжавших принимать алендронат, в течение года делали перерывы в лечении. На эту проблему обращают внимание многие исследователи как на важный фактор снижения эффективности антирезорбтивной терапии [12, 14, 40]. По данным van Penning, 2007 [46], перерывы в лечении бисфосфонатами повышают риск переломов на 45%. В то же время допустимая продолжительность перерывов не установлена и варьирует в исследованиях от 2 недель до 2 месяцев [16, 26, 56, 60]. Таким образом, наличие перерывов в лечении, безусловно, должно учитываться при оценке эффективности. Однако неясно, как именно оценивать результаты терапии в таких случаях.

При анализе причин отмены лечения выяснилось, что у большинства наших больных отмена лечения произошла по социальным причинам. Каждая пятая пациентка не смогла принимать алендронат из-за его высокой стоимости, а кроме того, финансовые затруднения стали также и самой частой причиной временной отмены лечения (см. табл. 2, 3). Это контрастирует с данными многих исследований, в которых в качестве наиболее важной причины указано развитие по-

бочных эффектов. В то же время изучение переносимости алендроната у наших больных не позволило нам сделать однозначных выводов.

Вопросы переносимости алендроната 70 мг изучены неравномерно. Некоторые побочные эффекты, такие как остеонекроз челюсти и язвенный эзофагит, получают повышенное внимание и постоянно обсуждаются в литературных источниках. При этом остеонекроз челюсти является крайне редким побочным эффектом. Он развивается, как правило, у пациентов, получавших химиотерапию по поводу онкологических заболеваний, и описан в основном для внутривенных бисфосфонатов [31, 47]. Язвенный эзофагит как побочный эффект также наблюдается достаточно редко, и большинство случаев описано у пациентов, не соблюдавших инструкции по приему препарата [35, 58].

Мы наблюдали только 3 эпизода достоверной непереносимости алендроната 70 мг, что составило 0,7% от исходного количества исследуемых (табл. 1). В то же время наибольшие трудности вызвала интерпретация многочисленных случаев обострения хронических заболеваний ЖКТ, а также различные проявления диспепсии, которые мы наблюдали у наших больных. Так, мы не встретили ни одного случая поражений пищевода, а обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки за время наблюдения произошли у 62,1% пациенток, имевших в анамнезе данное заболевание.

Эффекты алендроната в отношении слизистой желудка изучены мало [36, 41]. Обсуждается повреждающее действие алендроната, выявленное в экспериментальных моделях [6, 38, 51, 52]. Наряду с этим в исследованиях с эндоскопическим контролем показано, что прием алендроната не повышает риск образования язвенных поражений ЖКТ по сравнению с плацебо [37, 39, 42]. В целом почти все имеющиеся работы по этой теме основаны на изучении 10 мг дозировки для ежедневного приема. Кроме того, в доступных источниках мы не встретили исследований, изучавших применение алендроната у больных с сопутствующей язвенной болезнью. Таким образом, на сегодняшний день ulcerогенное действие алендроната 70 мг можно считать потенциально возможным, но не имеющим достаточных теоретических и клинических обоснований.

Исходя из этого, установление причинно-следственной связи между обострением язвенной болезни и приемом алендроната представляется крайне сложной задачей. У наших пациенток с язвенной болезнью мы основывали оценку такой взаимосвязи на клинических данных [7]. При этом, как уже было сказано (см. раздел «Результаты»), связь обострений с приемом алендроната, по нашему мнению, была крайне сомнительной. Кроме того, случаев язвенной болезни, впервые возникшей на фоне лечения, не было, а у пациенток, возобновивших лечение, рецидива язвы не отмечалось. Это же касается и обострений других заболеваний верхних отделов ЖКТ, которые наблюдались у исследованных. И наконец, подавляющее большинство наших больных, несмотря на многолетний анамнез заболеваний ЖКТ, не получали систематического наблюдения и лечения по данному поводу. Поэтому у них было, очевидно, больше оснований для регулярных обострений, чем для теоретически возможных побочных эффектов.

Оценка переносимости лечения у многих наших больных была усложнена тем, что помимо алендроната они регулярно принимали и другие медикаменты; среди 316 пациенток, начавших антирезорбтивную терапию, таких было 274 (86,7%). При этом 69 (25,2%) пациенток принимали от трех до восьми различных препаратов, а 123 (44,8%) не смогли (полностью или частично) назвать принимаемые лекарства.

Немаловажно, что многие пациентки (27%) регулярно принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые, как известно, обладают выраженным ulcerогенным действием. НПВП-индуцированные гастропатии и/или энтеропатии выявляются у каждого пятого пациента уже через неделю приема препарата и могут иметь различную клиническую выраженность — от минимальной диспепсии до жизнеугрожающих проявлений [54,

55, 28]. В отличие от НПВП, язвенные осложнения на фоне алендроната наблюдаются достаточно редко. Но совместное применение алендроната и НПВП, по мнению некоторых исследователей, может привести к синергизму ulcerогенных свойств [5, 7, 29]. Это мнение оспаривается другими авторами, по данным которых такое лекарственное сочетание не ухудшает показателей переносимости [9, 20, 22, 58].

Противоречивость результатов свидетельствует о недостаточной изученности вопроса лекарственных взаимодействий алендроната. Кроме того, почти все имеющиеся исследования выполнены с применением алендроната 10 мг для ежедневного приема. В единственной работе, изучавшей сочетание НПВП и алендроната 70 мг, авторы пришли к выводу, что совместное применение этих препаратов не повышает риска побочных эффектов в отношении ЖКТ [22]. Тем не менее результаты единственной работы не позволяют делать определенных выводов и не могут служить обоснованием для конкретных практических рекомендаций.

Как бы то ни было, при ведении пациента с лекарственными сочетаниями проблема заключается, скорее, не в определении степени синергизма, а в установлении наиболее вероятного источника побочного эффекта. Среди возможных источников НПВП, очевидно, следует рассматривать в первую очередь, поскольку свойственная им частота нежелательных реакций многократно выше, чем у алендроната.

Иными словами, наиболее сложной проблемой оценки переносимости алендроната стала интерпретация нежелательных явлений.

По нашим наблюдениям, нежелательные явления в большинстве случаев были обусловлены сопутствующими заболеваниями ЖКТ, а не побочными эффектами алендроната; это согласуется с данными других авторов [20, 43]. Мы рекомендовали нашим пациентам возобновлять прием алендроната после лечения обострений или коррекции медикаментозных сочетаний. В противоположность этому тактические решения других врачей, под наблюдением которых находились наши больные, отражали, как правило, заведомо негативное отношение к алендронату.

В целом обострения заболеваний верхних отделов ЖКТ отмечены за время исследования у 61 пациентки. Из них 26 обратились за консультацией в нашу службу, а 35 наблюдались другими врачами. В результате нашей консультативной помощи 23 пациентки из 26 (88,5%) возобновили и благополучно продолжили лечение алендронатом. А среди пациентов, наблюдавшихся другими врачами, алендронат был отменен во всех случаях. Таким образом, наши больные почти никогда не принимали решения об отмене лечения самостоятельно. При этом большинство больных, прекративших лечение алендронатом, последовали указанию врачей, ни один из которых либо не практиковал в области внутренних болезней, либо не имел опыта применения антирезорбтивных препаратов.

Из числа 299 приверженных пациенток, продолжавших лечение, 232 (77,6%) принимали алендронат непрерывно, при этом в целом наблюдалась хорошая переносимость лечения. В большинстве случаев прием препарата не вызывал негативных изменений самочувствия. В то же время некоторые пациентки отмечали минимальные диспептические явления (табл. 4), которые, как правило, выявлялись только в результате прицельного опроса, и сами пациентки не считали их значимыми.

Несмотря на то что статистический анализ не установил достоверных различий по встречаемости диспептических реакций (табл. 4), они, тем не менее, отмечались достаточно часто, в 22% случаев. Этому может быть предложено несколько объяснений.

По мнению многих исследователей [7, 20, 43, и др.], высокая частота диспептических реакций на фоне приема алендроната является не столько результатом воздействия препарата, сколько результатом повышенной настороженности к выявлению диспепсии. Возможно, некоторое количество случаев диспепсии действительно является следствием раздражающего (хотя и клинически незначимого) эффекта

алендроната. Но, по-видимому, большинство случаев диспепсии имеют другие причины. Среди них могут быть умеренные проявления фоновых заболеваний ЖКТ [20, 43], ранее недиагностированных заболеваний ЖКТ [37], а также функциональной диспепсии [3] и побочного действия сопутствующих медикаментов.

ВЫВОДЫ

1. Главными причинами отмены лечения алендронатом 70 мг (Фосамакс 70 мг один раз в неделю) стали высокая стоимость препарата, а также обострения хронических заболеваний ЖКТ; связь обострений с приемом алендроната не установлена.

2. Алендронат 70 мг (Фосамакс 70 мг один раз в неделю) характеризуется хорошей переносимостью, которая не зависит от наличия заболеваний ЖКТ. В большинстве случаев прием алендроната не вызывает каких-либо нежелательных реакций. Возможные проявления диспепсии клинически незначимы; связь этих проявлений с приемом алендроната неоднозначна и требует дополнительного изучения.

3. При проведении терапии алендронатом 70 мг (Фосамакс 70 мг один раз в неделю) важно учитывать, что большинство больных остеопорозом имеют в анамнезе хроническую патологию ЖКТ, а также бесконтрольно принимают многочисленные медикаменты. Это усложняет интерпретацию нежелательных явлений, наблюдаемых во время лечения: необходимо дифференцировать побочные эффекты алендроната от обострений заболеваний ЖКТ и негативных эффектов других медикаментов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. «Роль и место бисфосфонатов в профилактике и лечении остеопороза. 10-летний опыт применения алендроната (Фосамакса). Обзор литературы». Остеопороз и остеопатии, 2005, № 1, стр. 20—30.
- Древалъ А.В., Марченкова Л.А., Крюкова И.В. и соавт. «Эффективность, переносимость и комплаентность алендроната натрия (70 мг 1 раз в неделю) при лечении постменопаузального остеопороза». Остеопороз и остеопатии 2006, № 2, стр. 13—17.
- Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / под ред. В.Т. Ивашкина — М.: ГЭОТАР-Медиа 2006. — стр. 30—35.
- Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — стр. 66—72.
- Aki S, Eskiurt N, et al Gastrointestinal side effect profile due to the use of alendronate in the treatment of osteoporosis. Yonsei Med J. 2003 Dec 30;44 (6):961—7
- Amagase K, Hayashi S, Nishikawa K, et al. Impairment of gastric ulcer healing by alendronate, a nitrogen-containing bisphosphonate, in rats. Dig Dis Sci. 2007 Aug;52 (8):1879—89. Epub 2007 Apr 5
- Anastasilakis AD, Goulis DG, Kita M, Avramidis A. Oral bisphosphonate adverse effects in 849 patients with metabolic bone diseases. Hormones (Athens). 2007 Jul-Sep;6 (3):233—41.
- Bartl R, Götte S, Hadji P, Hammerschmidt T [Adherence with daily and weekly administration of oral bisphosphonates for osteoporosis treatment] Dtsch Med Wochenschr. 2006 Jun 2;131 (22):1257—62.
- Bauer DC, Black D, Ensrud K et al, Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. Arch Intern Med 2000, 160: 517—25.
- Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, et al. Discontinuation of antiresorptive therapies: a comparison between 1998—2001 and 2002—2004 among osteoporotic women. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Mar;92 (3):887—94.
- Bonnick S, Saag KG, Kiel DP, et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risendronate over two years. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jul;91 (7):2631—7.
- Briesacher BA, Andrade SE, Yood RA, Kahler KH. Consequences of poor compliance with bisphosphonates. Bone. 2007 Jul 18; [Epub ahead of print]
- Briot K, Trémollières F, Thomas T, Roux C; How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis? Joint Bone Spine. 2007 Jan;74 (1):24—31.
- Brookhart MA, Avorn J, Katz JN, et al. Gaps in treatment among users of osteoporosis medications: the dynamics of noncompliance. Am J Med. 2007 Mar;120 (3):251—6.
- Compston JE, Seeman E. Compliance with osteoporosis therapy is the weakest link. Lancet 2006, 368:2005—2006
- Cooper A, Drake J, Brankin E, et al. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once weekly

alendronate: results from the PERSIST study. *J Clin Practice*, 2006, 60:896—905.

17. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin*. 2005 Sep;21 (9):1453—60.

18. Cramer JA, Lynch NO, Gaudin AF, et al. The effect of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonate therapy in postmenopausal women: a comparison of studies in the United States, the United Kingdom, and France. *Clin Ther*. 2006 Oct;28 (10):1686—94.

19. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C, et al. Summary of meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23: 570—8.

20. Cryer B, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc* 2002;77: 1031—43.

21. Cryer B, Binkley N, Simonelli C et al. A randomized, placebo-controlled, 6-month study of once-weekly alendronate oral solution for postmenopausal osteoporosis. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2005, Sep; 3 (3): 127—36.

22. Cryer B, Miller P, Petruschke RA, et al. Upper gastrointestinal tolerability of once weekly alendronate 70 mg with concomitant non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Mar 1;21 (5):599—607.

23. Downey TW, Foltz SH, Boccuzzi SJ, et al. Adherence and persistence associated with the pharmacologic treatment of osteoporosis in a managed care setting. *South Med J*. 2006 Jun;99 (6):570—5.

24. Eisman JA, Rizzoli R, et al. Upper gastrointestinal and overall tolerability of alendronate once weekly in patients with osteoporosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2004 May;20 (5):699—705.

25. Emkey RD, Ettinger M Improving compliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Am J Med*, 2006, 119:S18—S24.

26. Fardellone P, Gaudin AF, Cotte FE Comparison of the persistence of daily and weekly bisphosphonates in female patients treated for osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2005, 20 (Suppl 1):S285—S286.

27. Gold DT, Alexander IM, Ettinger MP How can osteoporosis patients benefit more from their therapy? Adherence issues with bisphosphonate therapy. *Ann Pharmacother*. 2006 Jun;40 (6):1143—50.

28. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively access small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005;3:133—141.

29. Graham DY, Malaty HM. Alendronate and naproxen are synergistic for development of gastric ulcers *Arch Intern Med*, 2001, Jan 8;161 (1):107—10.

30. Greenspan S, Field-Munves E, et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc*. 2002 Oct;77 (10):1044—52.

31. Heras Rincón I, Zubillaga Rodríguez I, et al. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of fifteen cases. Therapeutic recommendations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007 Aug 1;12 (4):E267—71.

32. Ho AY, Kung AW. Efficacy and tolerability of alendronate once weekly in Asian postmenopausal osteoporotic women. *Ann Pharmacother*. 2005 Sep;39 (9):1428—33.

33. ICSI Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, Fifth Edition, July 2006. www.icsi.org.

34. Ideguchi H, Ohno S, Hattori H, Ishigatsubo Y. Persistence with bisphosphonate therapy including treatment courses with multiple sequential bisphosphonates in the real world. *Osteoporos Int*, 2007, 18:1421—1427.

35. Iwamoto Y, Takeda T, Sato Y Efficacy and safety of alendronate and risedronate for postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin*. 2006 May;22 (5):919—28.

36. Khapra AP, Rose S. Drug injury in the upper gastrointestinal tract: effects of alendronate. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2006 Jan;16 (1):99—110.

37. Lanza F, Rack MF, et al. Effects of alendronate on gastric and duodenal mucosa. *Am J Gastroenterol*. 1998 May;93 (5):753—7.

38. Lanza F, Schwartz H, et al. An endoscopic comparison of the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae. *Am J Gastroenterol*. 2000 Nov;95 (11):3112—7.

39. Lanza F, Sahba B, et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol*. 2002 Jan;97 (1):58—64.

40. Lekkerkerker F, Kanis J. A, Alsayed N, et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int* (2007) 18:1311—1317.

41. Marshall JK. The gastrointestinal tolerability and safety of oral bisphosphonates. *Expert Opin Drug Saf*. 2002 May;1 (1):71—8.

42. Marshall JK, Thabane M, James C. Randomized active and placebo-controlled endoscopy study of a novel protected formulation of oral alendronate. *Dig Dis Sci*, 2006, May;51 (5):864—8. Epub 2006 Apr 27.

43. Miller PD, Woodson G, Licata AA, et al. Rechallenge of patients who had discontinued alendronate therapy because of upper gastrointestinal symptoms. *Clin Ther*. 2000 Dec;22 (12):1433—42.

44. NICE Technology Appraisal 87 January 2005 Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. www.nice.org.uk.

45. Penning-van Beest FJ, Goettsch WG, Erkens JA, Herings RM. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther*. 2006 Feb;28 (2):236—42.

46. Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, Herings RM. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int*. 2007 Sep 14; [Epub ahead of print]

47. Purcell PM, Boyd IW «Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.» *Medical Journal of Australia*, 2005, 182 (8), 417—8.

48. Ringe JD, Christodoulakos GE. Patient compliance with alendronate, risedronate and raloxifene for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Curr Med Res Opin*. 2007 Sep 19; [Epub ahead of print]

49. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, et al; Treatment of Osteoporosis in clinical Practice (TOP) Study Group Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2006;17 (6):914—21.

50. Sambrook P. Once weekly alendronate. *Drugs Today (Barc)*, 2003 May;39 (5):339—46.

51. Sener G, Goren FO, Ulusoy NB, et al. Protective effect of melatonin and omeprazole against alendronate-induced gastric damage. *Dig Dis Sci*, 2005, Aug;50 (8):1506—12.

52. Sener G, Sehirli O, Cetinel S, et al. Protective effect of taurine against alendronate-induced gastric damage in rats. *Fundam Clin Pharmacol*, 2005, Feb;19 (1):93—100.

53. Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME, et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther*. 2002 Nov;24 (11):1871—86.

54. Simon LS, Lanza FL, et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum*, 1998, Sep; 41 (9): 1591—602.

55. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *The Journal of Rheumatology*, 1999, V6, S56.

56. Solomon DH, Avorn J, Katz et al Compliance with osteoporosis indications. *Arch Intern Med*, 2005, 165:2414—2419.

57. Unson CG, Siccion E, Gaztambide J, et al. Nonadherence and osteoporosis treatment preferences of older women: a qualitative study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003 Dec;12 (10):1037—45.

58. Watts N, Freedholm D, Daifotis A. The clinical tolerability profile of alendronate. *Int J Clin Pract Suppl*. 1999 Apr;101:51—61.

59. Weiss M, Vered I, Foldes AJ, Cohen YC, Shamir-Elron Y, Ish-Shalom S; Treatment preference and tolerability with alendronate once weekly over a 3-month period: an Israeli multi-center study. *Aging Clin Exp Res*. 2005 Apr;17 (2):143—9.

60. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J et al Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2006, 17:1645—1652.

SUMMARY

The aim of study was tolerability and causes of discontinuation to alendronate 70 mg OW therapy in nonresearch real world setting.

We prospectively analyzed 427 female patients (67+8,2 years) newly prescribed with alendronate 70mg OW for postmenopausal osteoporosis and followed up during a year. The background of GI diseases was reported in 64% of patients, while 36% were receiving three or more concomitant medications.

30% of patients discontinued therapy throughout the year. The most frequent reasons for treatment discontinuation were unaffordable price of alendronate (20% of all patients; 68% of all discontinuation cases) and GI complaints (9%;29,6%), despite most cases were not assumed to be related to the drug. There were only 3 cases of intolerance to alendronate (0,7%;2,3%).

In persistent patients alendronate was overall well tolerated; in 22% of them minor or mild dyspepsia was reported. The incidence of dyspepsia was not associated with the presence of GI diseases (p=0,953).

The study suggests that a large proportion of GI adverse experiences seen on alendronate treatment may not have causal relationship to therapy. The high rate of GI diseases and concomitant drugs in osteoporosis patients are underestimated in clinical practice.