

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОПОРОЗА: ВОПРОС ПЕРЕНОСИМОСТИ, РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ХОРОШЕГО ДИАЛОГА С ПАЦИЕНТОМ?

ЕН С. ФАНГ // EN. C. FUNG, MB, MSC, MRCP

Отдел химической патологии

ТИМ Д. СПЕКТОР // TIM D. SPECTOR, MB, MSC, MD, PHD, FRCP

Отдел исследований близнецов и генетической эпидемиологии
Госпиталь Гая и Св. Томаса, Лондон, ВЕЛИКОБРИТАНИЯ

Избранные сокращения и условные обозначения

DRESS – синдром гиперчувствительности по типу лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами

ЕМЕА – Европейское агентство по лекарственным средствам

FIT – исследование Fracture Intervention Trial (Алендронат)

HORIZON – исследование Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid ONce year (Золедроническая кислота)

LIFT – исследование Long-term Intervention on Fractures with Tibolone (Тиболон)

MORE – исследование Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (Ралоксифен)



«Как и любое лечение в медицине, терапия остеопороза основывается на принятии взвешенных решений и на элементах неопределенности. Нельзя недооценивать важность взаимоотношений между врачом и пациентом как основы для процесса терапии. Качество помощи и установление доверительных отношений, несомненно,

являются критическими в достижении высокой приверженности пациента к лечению. Беспристрастность, способность выслушать пациента и ответить на все его вопросы, а также предоставление разумного и практичного совета являются ценными характеристиками хорошей консультации».

Е. С. Фанг и Т. Д. Спектор, Великобритания
(Перевод с англ.)

Патологические переломы при остеопорозе ассоциируются с высокими уровнями заболеваемости и смертности, при этом их распространенность продолжает увеличиваться. Препараты для лечения остеопороза, относящиеся к различным фармакологическим классам, с разными механизмами действия и режимами применения, в целом характеризуются примерно одинаковой эффективностью в профилактике переломов, однако низкая приверженность пациентов к лечению препятствует получению максимальной пользы от их применения. Почти половина пациентов прекращают прием назначенного препарата к концу первого года и, таким образом, не достигают оптимального результата лечения. Причины несоблюдения режима лечения могут быть разделены на группы факторов, связанных с препаратом, пациентом, либо отношениями между врачом и пациентом. Наиболее частая причина несоблюдения режима лечения – это реальные или субъективно воспринимаемые пациентом побочные эффекты препарата. Хотя рандомизированные исследования не выявляют каких-либо серьезных проблем, наблюдаемый рост распространенности побочных эффектов лечения может быть связан с неправильным дозированием препаратов, либо только с фоновыми уровнями развития этих эффектов. В процессе выбора наилучшего препарата для пациента необходимо тщательно учитывать характеристики переносимости препарата, простоту его применения, а также соотношение риска и пользы лечения. Следует с пониманием выслушать пациента, и открыто обсудить его

SERM – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов

SOTI – исследование Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (Стронция ранелат)

STEAR – тканевой селективный регулятор эстрогеновой активности

TROPOS – исследование TRreatment Of Peripheral Osteoporosis (Стронция ранелат)

WHI – исследование Women's Health Initiative (Эстроген и эстроген-гестагенный препараты)

ДЭРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

представления об остеопорозе и лечении, приводя при этом наилучшие клинические доказательства. Необходимо стремиться к активному вовлечению пациента в процесс лечения, что позволит укрепить позиции пациента и обеспечить более высокую приверженность. Наконец, хорошие взаимоотношения между врачом и пациентом могут значительно помочь в решении всех этих проблем.

Medicographia. 2010;32:25-32.

В странах Европы, США и Японии остеопорозом страдает около 75 миллионов человек.¹ По эпидемиологическим оценкам, ежегодно во всем мире происходит почти 9 миллионов новых остеопорозных переломов, из которых 1,6 миллиона составляют переломы бедра.² Связанная с переломами заболеваемость и смертность представляют огромную проблему для любой экономики здравоохранения. В Европе остеопороз приводит к более частой инвалидизации, чем ревматоидный артрит, астма, мигрень и все виды рака (кроме рака легких) вместе взятые.² В связи с быстрым старением населения, остеопороз становится одной из важнейших проблем общественного здоровья, связанной с огромным личным и экономическим ущербом.

За последние два десятилетия применение эффективных антиостеопоротических препаратов позволило снизить риск переломов не менее чем на 30-50%.^{3,4} В настоящее время можно с уверенностью рекомендовать всем пациентам на начальных этапах заболевания как можно быстрее начать медикаментозное лечение и провести коррекцию образа жизни. В этом плане большую помощь оказывает недавно появившийся метод оценки риска «ФРАКС» (FRAX®),⁵ который на основании учета клинических факторов риска, в сочетании с определением минеральной плотности костной ткани (МПК) или без нее, позволяет вычислить абсолютный риск остеопоротического перелома. Однако, несмотря на эти достижения, надежды на выраженное снижение риска переломов могут не оправдаться в связи с низкими уровнями соблюдения пациентами режима лечения.

Несоблюдение назначенного лечения: распространенность и влияние на риск перелома

Как и при других хронических заболеваниях, при остеопорозе пациенты часто не соблюдают врачебные предпи-

сания.^{6,7} Большинство пациентов прекращает прием анти-остеопоротических препаратов в течение первых 3 месяцев; в дальнейшем приверженность постепенно уменьшается до уровней 44-65% через 1 год от начала лечения (Рисунок 1).⁸⁻¹⁰

Рис.1 Кумулятивная комплаентность за 5 лет наблюдения [10]; Комплаентность измерена отношением, определяемым, как длительность приема лекарств по выкупленным прописанным рецептам к длительности исследуемого периода. Красная линия – среднее значение комплаентности, серые линии – первая и третья квартили. По горизонтали – месяцы от назначения лекарств; по вертикали – кумулятивная комплаентность (в процентах)

Через 2 года чуть более четверти пациентов остаются в высокой степени приверженными к лечению (отношение наличия у пациента препарата, MPR [medication possession ratio] > 80%). Поскольку уровни приверженности в исследованиях обычно выше этого значения, в повседневной практике всего лишь примерно у четверти пациентов будет достигнута такая же эффективность в профилактике переломов, как и в первичных исследованиях. В этих рандомизированных контролируемых исследованиях высокая приверженность к лечению стала возможной благодаря отбору мотивированных участников, которые получали частые напоминания по поводу приема препаратов и контактировали с медицинскими работниками (подобные условия редко наблюдаются на практике). Крупные наблюдательные исследования в США и Великобритании показали, что при низком уровне приверженности (50% или меньше) польза лечения отсутствует.^{11,12} Выше этого уровня польза постепенно возрастает по мере увеличения приверженности, достигая статистической значимости при уровнях выше 75% (Рисунок 2).

Несоблюдение режима лечения ассоциируется с более высоким риском перелома (+21%), по сравнению с пациентами с высокой приверженностью к лечению. Было показано, что причиной таких более неблагоприятных исходов является менее выраженное угнетение костной резорбции¹³ и меньший прирост МПКТ.¹⁴

Причины несоблюдения режима лечения антиостеопоротическими препаратами

Существует множество причин, почему пациенты прекращают прием назначенных им препаратов (Таблица 1).

Конечно, сложно выявить и решить проблему заранее на первой консультации, однако поощряя пациента более активно участвовать в планировании и проведении лечения, можно улучшить его приверженность, и пациент будет более склонен открыто обсудить некоторые из этих вопросов на последующих встречах. Качественные наблюдательные исследования выявили несколько факторов, вносящих вклад в несоблюдение пациентам режима лечения, которые можно классифицировать на группы факторов, связанных с препаратом, пациентом и отношениями между врачом и пациентом.^{3,15} Намного чаще причина связана с самим препаратом, особенно его побочными эффектами.

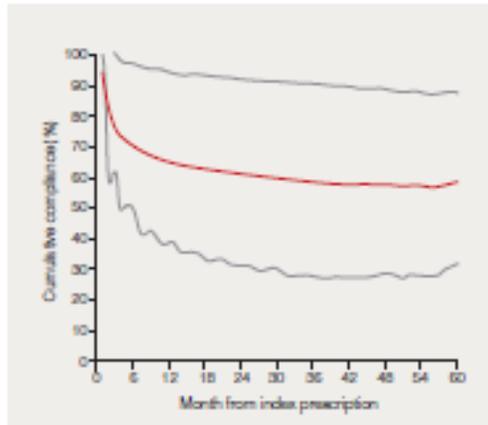
Таблица 1.

Факторы, ухудшающие приверженность к лечению пероральными препаратами против остеопороза [3,15]

- Факторы, связанные с препаратом:
 - Побочные эффекты
 - Кратность дозирования и предпочтения по применению
- Факторы, связанные с пациентом:
 - Вера в диагноз и лечение
 - Субъективно воспринимаемое отношение риска и пользы лечения
- Отношения между врачом и пациентом:
 - Доверительные отношения и качество помощи
 - Наблюдение и контроль лечения

Рис. 1.

Кумулятивный уровень приверженности к лечению на протяжении 5-летнего периода наблюдения.



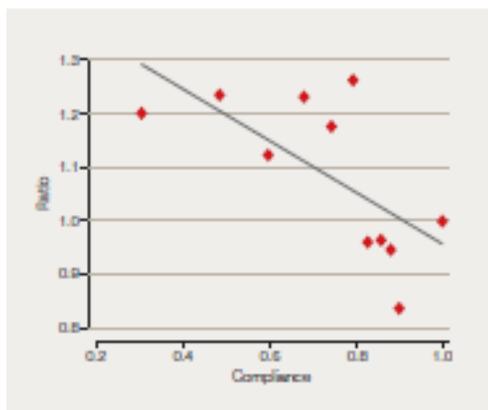
Приверженность оценивали по среднему значению отношения наличия у пациента препарата (MPR), который определяли как отношение длительности покрываемого рецептами периода к интересующему периоду наблюдения. Красная линия – средний уровень приверженности; серые линии – первая и третья квартили распределения.

Модифицировано из публикации 10. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Bone. 2006;38:922-928. Copyright © 2006, Elsevier Inc.

Кумулятивная приверженность к лечению (%)
Время от первого назначения (мес.)

Рис. 2.

Относительный риск остеопоротических переломов в зависимости от уровня приверженности пациентов к лечению.



Сплошная линия означает линейную регрессионную зависимость для различных уровней приверженности (от примерно 30% до 100%).

Модифицировано из публикации 12: Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP. J Bone Miner Res. 2008;23:1569-1575. Copyright © 2008, American Society for Bone and Mineral Research.

Отношение рисков перелома
Приверженность к лечению

Факторы, связанные с препаратом: побочные эффекты (Таблица 2).

- Бисфосфонаты

Практический опыт применения алендроната за последнее десятилетие показал, что этот часто назначаемый бисфосфонат хорошо переносится пациентами. Во всех исследованиях с бисфосфонатами переносимость препаратов этого класса в целом была сопоставимой с плацебо.¹⁶⁻²¹ В частности, симптомы поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) возникают с одинаковой частотой в группах лечения и плацебо, при условии строгого соблюдения инструкций по применению: таблетку следует принимать на пустой желудок в утренние часы, запивая водой объемом не менее 250 мл, после чего оставаться в вертикальном положении в течение следующих 30 минут.

Несмотря на это, результаты постмаркетингового наблюдения свидетельствуют о том, что самой частой причиной несоблюдения назначенного лечения является развитие симптомов поражения верхних отделов ЖКТ.²² Было показано, что обычно это связано с невозможностью следовать строгим инструкциям по применению препарата. Наиболее частыми ошибками являются: недостаточный период голодания, что снижает абсорбцию препарата в желудке, короткий период пребывания в вертикальном положении, а также малый объем выпиваемой воды во время приема таблетки. Эти строгие ограничения создают серьезные проблемы для приверженности к лечению, однако они остаются необходимыми для минимизации местного раздражающего действия таблетки на слизистую желудка, а также для оптимального всасывания препарата в желудке.

Несмотря на правильный прием препарата, около 46% пациентов, получающих пероральные бисфосфонаты, продолжают жаловаться на желудочно-кишечные симптомы.¹⁶ Этот уровень был установлен в крупном исследовании FIT, в которое не включали пациентов с предшествующими симптомами поражения верхних отделов ЖКТ. Почти такой же уровень наблюдается в группе плацебо, в связи с чем можно утверждать, что эти данные отражают только фоновую распространенность симптомов раздражения верхних отделов ЖКТ у пожилых лиц, которые часто принимают нестероидные противовоспалительные средства, также способные вызвать подобные нарушения. В менее крупных исследованиях с разными критериями включения пациентов частота развития симптомов раздражения верхних отделов ЖКТ была еще меньше, хотя также во всех случаях достоверно не

отличалась от показателей в группах плацебо. Желудочно-кишечные симптомы, такие как изжога и диспепсия, обычно слабо выражены, лишь в 2% случаев они тяжелые настолько, что пациент прекращает лечение.¹⁶ С другой стороны, повышенная осторожность сама по себе может в ряде случаев стать причиной ранней отмены бисфосфоната. Интересно, что в многоцентровом, двойном слепом клиническом исследовании с повторным назначением препарата (после его отмены в связи с развитием нежелательного явления), частота рецидивов желудочно-кишечных симптомов не отличалась от таковой в группе плацебо.²³ Неясно, является ли отсутствие различий по сравнению с плацебо реальным эффектом или оно связано с включением популяции специально отобранных, высоко мотивированных пациентов. В систематическом обзоре рандомизированных контролируемых исследований отмечались и другие частые побочные эффекты алендроната, такие как боль в спине и головная боль,²¹ причем в одном из исследований боль в спине наблюдалась у 10% пациентов в группе лечения и 3% пациентов в группе плацебо.²⁴ Редкие побочные эффекты (с частотой от 1 случая на 1000 до 1 случая на 10 тыс. пациентов), включали кожные реакции (сыпь, фоточувствительность), воспалительные заболевания глаз (увеит и склерит) и реакции гиперчувствительности.²⁵ Очень редкие побочные эффекты (с частотой менее 1 случая на 10 тыс. пациентов) включали синдром Стивенса-Джонсона и остеонекроз нижней челюсти. Последнее лекарственное осложнение привлекло значительное внимание общественности.

Остеонекроз челюсти определяется как наличие глубокой, проникающей до кости язвы в полости рта, которая не заживает, несмотря на адекватное лечение в течение 8 недель.^{26,27} Впервые описанный в 2003 году, остеонекроз нижней челюсти, связанный с приемом бисфосфонатов, в основном, соотносили с онкологическими пациентами, которым вводили внутривенно бисфосфонаты в высоких кумулятивных дозах. У этих пациентов, получавших лечение по поводу рака молочной железы, миеломы или рака простаты, общая частота данного нежелательного эффекта составила 5%.²⁶ Считается, что наличие фонового злокачественного новообразования предрасполагает к развитию у пациентов этого осложнения, которое становится еще более вероятным при наличии факторов риска, таких как удаление зуба, периодонтит, инфекция.²⁸ В исследовании HORIZON с внутривенным введением золедроната для лечения остеопороза, лишь у 2 из 7736 женщин возник остеонекроз нижней

Таблица 2.

Перечень широко применяемых пероральных антиостеопоротических препаратов и их побочные эффекты.

Препараты	Побочные эффекты		
	Частые	Редкие	Очень редкие
Бисфосфонаты	Симптомы раздражения верхних отделов ЖКТ	Кожные реакции	Синдром Стивенса-Джонсона
	Боль в спине	Воспаление тканей глаза	Остеонекроз нижней челюсти
	Головная боль	Гиперчувствительность	
Стронция ранелат	Диарея	Местные кожные реакции	Гиперчувствительность
	Тошнота	Возможно, венозная тромбоэмболия	DRESS синдром
	Головная боль		
Ралоксифен	Приливы	Венозная тромбоэмболия	
	Судороги мышц ног		
Заместительная гормональная терапия	Спазмы мышц живота	Венозная тромбоэмболия	
	Задержка жидкости в организме	Рак молочной железы	
	Болезненность молочных желез	Инсульт	
	Судороги мышц ног	Ишемическая болезнь сердца	

Сокращения: DRESS – синдром гиперчувствительности по типу лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

челюсти (1 случай в группе лечения и 1 в группе плацебо), причем в обоих случаях стандартное лечение данного осложнения было эффективным.²⁹

Другие данные, наоборот, свидетельствуют о том, что пероральные бисфосфонаты в терапевтических дозах, используемых для лечения остеопороза, ассоциируются с намного меньшей частотой развития этого побочного эффекта. В крупном немецком регистре его распространенность составила 0,00038%, или менее чем 1 на 100 тыс. пациентов в год; эта цифра подтверждается постмаркетинговыми наблюдениями.^{27,30} Нет доказательств того, что этот уровень сколько-нибудь выше, чем фоновый популяционный уровень спонтанного остеонекроза челюсти. При почтовом опросе в Австралии недавно была установлена частота этого заболевания, составившая 0,01-0,04%, но ввиду отсутствия подтверждения диагноза в данном исследовании, эти результаты следует интерпретировать с осторожностью.³¹ Консенсус экспертов не предлагает каких-либо специальных мер профилактики, однако вполне логично рекомендовать всем пациентам следить за соблюдением гигиены полости рта. Очевидно, что польза пероральных бисфосфонатов в предотвращении переломов намного перевешивает риск этого слишком переоцененного осложнения. Тем не менее, может быть сложным изменить представления пациентов с помощью статистики.

- Стронция ранелат

Стронция ранелат, получивший в 2004 году разрешение на применение в клинической практике, как показали два крупных исследования (SOTI³² и TROPIS³³), обладает выраженной эффективностью в профилактике переломов позвонков и внепозвоночных переломов, связанной с его анаболическими и антирезорбтивными свойствами. Общая частота побочных эффектов достоверно не отличалась от плацебо, хотя при анализе объединенных данных в группе лечения частота диареи была достоверно выше (6,5% против 4,6% в группе плацебо; относительный риск [ОР]: 1,41; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,15-1,72; $p=0,0008$).^{34,35} По данным этих исследований, нежелательные явления обычно имеют легкую степень, кратковременные, возникают в первые 3 месяца лечения и в дальнейшем не приводят к существенным уровням отмены препарата. Другие побочные эффекты препарата, выявленные при анализе в объединенной популяции, включали развитие венозной тромбоэмболии и транзиторное увеличение концентрации креатинкиназы (ОР: 1,42; 95% ДИ: 1,02-1,98; $p=0,036$; и ОР: 1,68; ДИ: 1,52-1,85; $p<0,00001$, соответственно). Патофизиология этих побочных эффектов остается неопределенной.

Типичными причинами прекращения приема стронция ранелата являются тошнота, диарея, головная боль и кожные реакции, которые достаточно беспокоящие у 2,4%, 1,8%, 0,5% и 0,1% пациентов, соответственно, хотя эти уровни статистически не отличаются от аналогичных значений в группе плацебо.³⁴ Реакции гиперчувствительности, сообщавшиеся в отчетах, варьируют от легкой сыпи и зуда до крапивницы и ангионевротического отека. В очень редких случаях может развиваться синдром DRESS (синдром гиперчувствительности по типу лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами).^{25,36} Этот синдром включает триаду признаков (сыпь, системные проявления и значительную эозинофилию), которые обычно возникают через 3-6 недель от начала лечения.³⁶ По данным доклада Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМЕА) в 2007 году³⁷ всего было установлено 16 случаев этого синдрома, связанных с приемом стронция ранелата, на фоне глобального уровня применения препарата около 570 тыс. пациентов в год. Тем не менее, смертность, связанная с этим синдромом, послужила основанием для того, чтобы агентство ЕМЕА рекомендовало в случае появления сыпи немедленно прекратить прием стронция ранелата и обратиться к

врачу. Однако слабо выраженные, изолированные высыпания без системных проявлений возникают достаточно часто: по результатам недавнего ретроспективного анализа амбулаторных карт и историй болезни пациентов, получавших стронция ранелат в течение периодов длительностью до 2 лет, частота этого осложнения составила 4,2%.³⁶ В очень редких случаях развития синдрома DRESS на фоне терапии стронция ранелатом безопаснее всего отменить препарат у пациента на неопределенный срок.

- Ралоксифен

Этот селективный модулятор эстрогеновых рецепторов стал первым представителем нового класса препаратов для профилактики переломов при остеопорозе. Известно, что данный препарат оказывает эстрогенное действие на метаболизм костной и жировой ткани и при этом выступает в роли антагониста эстрогена в тканях молочной железы и матки. Лечение препаратом сопровождается увеличением МПК позвонков и внепозвоночных локализаций, но его эффективность в профилактике переломов проявляется только на уровне позвонков (ОР: 0,64; 95% ДИ: 0,54-0,78).⁴

В этой связи, препарат занимает второстепенное место в лечении остеопороза. В исследовании MORE³⁸ было обнаружено, что единственным серьезным побочным эффектом препарата является венозная тромбоэмболия, которая возникла в 3 раза чаще, по сравнению с плацебо (ОР: 1,78; 95% ДИ: 0,99-3,19) при средней длительности наблюдения 40 месяцев, и по частоте была такой же, как при заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Приливы крови и судороги икроножных мышц возникали достоверно чаще в группе ралоксифена, чем в группе плацебо (24,6% против 18,3%, и 5,5% против 1,9%, соответственно). Тем не менее, эти побочные эффекты были легкими и не привели к отмене препарата. С другой стороны, риск развития всех типов рака молочной железы достоверно меньше, по сравнению с плацебо (ОР: 0,38; 95% ДИ: 0,24-0,58), при этом не было продемонстрировано риска патологии эндометрия. Роль ралоксифена в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний до сих пор убедительно не установлена.

- Заместительная гормональная терапия

Помимо облегчения вазомоторных симптомов в постменопаузе (приливы крови и др.), заместительная терапия гормонами (эстрогеном или комбинацией эстрогена и прогестина), как показали наблюдательные и рандомизированные исследования, такие как WHI, уменьшает риск возникновения патологических переломов позвонков и внепозвоночных переломов на 25-40%.³⁹⁻⁴¹ Эти положительные эффекты, однако, нивелируются повышением общей смертности в связи с увеличением частоты развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, тромбоэмболии легочной артерии и рака молочной железы, особенно у женщин, начавших принимать препарат сразу же после менопаузы. Эти риски перевешивают пользу от снижения переломов, причем независимо от тяжести остеопороза. В условиях доступности других антиостеопоротических препаратов с похожей эффективностью в профилактике переломов, заместительная гормональная терапия, очевидно, должна быть оставлена в резерве для пациенток в постменопаузе с остеопорозом и вазомоторными симптомами, которые также получают симптоматическое облегчение.

Тиболон, тканеселективный регулятор эстрогенной активности (STEAR), оказывает благоприятное эстрогенное действие на костную ткань и уменьшает симптомы менопаузы. Эти свойства были недавно подтверждены в крупном исследовании LIFT, рандомизированном контролируемом исследовании с участием 4538 пациенток в постменопаузе в возрасте от 60 до 85 лет.⁴² Результаты показали, что тиболон столь же эффективен в профилактике переломов позвонков и внепозвоночных переломов, как и другие испытанные антиостеопоротические средства.⁴² Однако данное исследо-

вание не выявило сколько-нибудь значимой пользы лечения в профилактике переломов бедра (ОР: 0,72; 95% ДИ: 0,32-1,63). Более того, хотя лечение тиболоном не сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений, риск развития инсульта практически удваивался при длительности наблюдения 34 месяца, что может ограничить применение препарата только пациентками в постменопаузе без факторов риска инсульта. Препарат также способен защищать от развития рака толстой кишки и рака молочной железы, хотя результаты более поздних исследований оказались противоречивыми, а лежащие в основе этого эффекта механизмы так и остаются неясными.

2) Факторы, связанные с препаратом: кратность дозирования и предпочтения по применению

Имеется достаточно доказательств, чтобы утверждать, что пациентам сложно сохранять приверженность к соблюдению строгих предписаний по приему бисфосфонатов и, при наличии выбора, большинство из них предпочло бы введение препарата раз в неделю еженедельному режиму с целью исключения перерывов в своих повседневных делах.^{43,44} Из этого следует, что пероральные формы бисфосфонатов с менее частым введением, такие как ибандронат, в целом могут улучшить приверженность к лечению. Однако данное утверждение о том, что пациенты всегда предпочитают препараты с менее частым введением, было опровергнуто в недавнем проведенном популяционном опросе, который показал, что пациенты ценят простоту и легкость приема препарата в большей степени, чем кратность дозирования.⁴⁵ Почти половина ответивших (45%) выбрали ежедневный режим, как при приеме стронция ранелата, при условии, что они могли бы избавиться от соблюдения строгих инструкций в случае еженедельного или ежемесячного введения бисфосфонатов (20% и 30%, соответственно). Наибольшее предпочтение еженедельному дозированию отдавали лица, уже получающие препарат ежедневно в связи с другими, несвязанными заболеваниями. Эти данные согласуются с результатами исследований в фокус-группах, которые показали, что если пациент может приспособить регулярный режим приема препарата к своим повседневным делам, ему гораздо легче принимать препарат ежедневно, чем раз в неделю.¹⁵ Более того, в исследовании с оценкой предпочтений пациентов по приему ибандроната или алендроната, большинство пациентов выбрали последний препарат, указав, что эффективность лечения – более важный фактор, чем процедура и кратность приема препарата.⁴⁶

В небольшом исследовании у пациентов с остеопорозом, ранее не получавших лечения, 65% предпочли бы инфузию бисфосфонатов 1 раз в год, чем их пероральный прием 1 раз в неделю.⁴⁷ Эти пациенты отличались плохим состоянием здоровья и считали, что у них высокий риск перелома, а также хотели избежать одновременного применения нескольких рецептурных препаратов. По мнению авторов, это может быть связано с представлениями о том, что инфузия теоретически позволяет достичь наибольшего терапевтического эффекта, чем пероральный прием препаратов. Данное наблюдение подчеркивает важность включения пациентов в процесс выбора лечения и обсуждения с ними рисков и пользы выбранных препаратов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, останутся ли пациенты, которым вводят бисфосфонаты внутривенно, приверженными к ежегодному введению препарата при длительности лечения более 2-3 лет.

Уровни приверженности к приему антиостеопоротического препарата постепенно снижаются в первые несколько месяцев, независимо от кратности дозирования (1 раз в день или 1 раз в неделю) и переносимости препарата.^{8,48} Фармакокинетика лишь частично объясняет эту тенденцию. В этой связи было получено множество доказательств того, которые

согласованно свидетельствуют о том, что сами пациенты и их отношения с врачами вносят важный объединяющий и, возможно, равный по значимости вклад в достижение высокой приверженности к лечению.

3) Факторы, связанные с пациентом: вера в диагноз и лечение

Отрицание пациентами наличия у них заболевания, отсутствие знаний об остеопорозе, собственные представления пациентов о том, как лучше их лечить, а также об адекватности лечения, соотношении пользы и риска в начале лечения и при его продолжении – вот лишь некоторые препятствия для сохранения приверженности.^{3,15} Поскольку у большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно, они считают себя практически здоровыми и им сложно принять концепцию высокого риска развития переломов в будущем, хотя объективные данные, такие как оценка по шкале ФРАКС и заключение по измерению МПК методом ДЭРА, могут помочь донести до них это сообщение. Интерес и мотивация пациента могут возникнуть, исходя из личного или семейного анамнеза переломов или страха развития инвалидирующих переломов в будущем.¹⁵ Возраст и уровень образования не подходят для использования с целью прогноза приверженности к лечению тем или иным методом.

Причина, почему наибольшее падение приверженности приходится на первые месяцы лечения (*Рисунок 1*), заключается в том, что некоторые пациенты так и не начали принимать препарат. Пациент может быть не готов начать лечение, пока не испробует все возможности изменения образа жизни, и пока не пройдет достаточный период «смотри и жди», чтобы он убедился в наличии заболевания. Помочь в решении всех этих проблем может открытое обсуждение с пациентом вопросов, связанных с процессом диагностики, а также реалистичное представление о рисках без лечения, наряду с предоставлением лучшей информации о возможностях лечения.

Недоверие ко всем «химическим» препаратам – распространенная проблема во многих странах, связанная с представлениями о том, что все, что не дано природой, то плохо. Такое убеждение может сформироваться на основании предшествующего отрицательного личного опыта, рассказов друзей или членов семьи, либо, как это бывает, отрицательного отношения, формируемого средствами массовой информации. Длинный перечень побочных эффектов в инструкции по применению препарата вызывает у многих пациентов тревогу, особенно у лиц, не склонных к риску. И вновь, переубеждающая беседа и передача информации о распространенности и тяжести побочных эффектов позволяют развенчать многие из этих необоснованных страхов у части, но не у всех пациентов. В большинстве случаев терапевтические эффекты антиостеопоротических препаратов значительно перевешивают риски, связанные с их применением.

4) Отношения между врачом и пациентом: доверие, качество помощи и проспективное наблюдение

Нельзя недооценивать также важность взаимоотношений между врачом и пациентом как основы для обсуждавшегося выше процесса лечения. Качество помощи и установление доверительных отношений, несомненно, являются критическими в достижении высокой приверженности к лечению. Беспристрастность, способность выслушать пациента и ответить на все его вопросы, а также предоставление разумного и практичного совета являются ценными характеристиками хорошей консультации. Как и любое лечение в медицине, лечение остеопороза основывается на принятии взвешенных решений и элементах неопределенности, которые могут быть оговорены с пациентами, желающими оце-

нить отношение риска и пользы лечения, выбранного ими для самих себя.

Пациенты с множеством сопутствующих заболеваний и, как правило, полипрагмазией высоко оценят практические советы по вопросам, касающимся инструкций по дозированию препарата, в частности, касательно времени приема и возможных взаимодействий с другими принимаемыми препаратами. По возможности, режим дозирования следует приспособить к образу жизни пациента и его плановым делам, чтобы улучшить приверженность к лечению. Тем не менее, со временем может потребоваться замена препаратов.

Поскольку как диагноз, так и польза лечения могут не быть очевидными для пациента, регулярная обратная связь о прогрессе в лечении весьма желательна для мотивации пациента продолжать лечение. Было показано, что предоставление пациенту информации о МПК положительно влияет на приверженность,^{49,50} но информация об изменении уровней биохимических маркеров костного обмена намного более сложная для понимания. Улучшение (уменьшение) уровней маркеров резорбции повышает приверженность, но отсутствие улучшения этих маркеров может ухудшить приверженность у пациента, уже соблюдающего режим лечения.⁵¹

Семейные врачи общей практики предоставляют широкий спектр медицинской помощи, и считается хорошей практикой привлекать их к процессу лечения пациента и обеспечивать самой современной информацией. Местные и региональные группы поддержки являются полезными источниками советов со стороны таких же пациентов, а также местом для регулярного проведения лекций и бесед. Всегда следует поощрять инициативное участие пациентов в такого рода деятельности (Таблица 3).⁵² В ряде центров специально обученная медицинская сестра и фармацевт могут давать ценные советы и оказывать поддержку в уходе за пациентом в целом. Поскольку большинство причин для несоблюдения режима лечения проявляются в первые несколько месяцев от начала лечения, можно рекомендовать проведение телефонного контроля медицинской сестрой, к примеру, через 3 месяца, что позволит отреагировать на ожидания и сомнения пациента и обеспечить его приверженность на длительном этапе.^{53,54} Такой подход все более широко применяется в клиниках остеопороза при ведении пациентов, которые обычно обращаются к врачу реже, чем 1 раз в год.

Таблица 3.

Стратегии улучшения приверженности к лечению

<p>Быть готовым обсудить с пациентом препятствия к соблюдению режима лечения.</p> <p>Провести обучение по остеопорозу.</p> <p>Обосновать необходимость лечения и отметить пользу приверженности.</p> <p>Подготовить пациента к возможным наиболее частым побочным эффектам.</p> <p>Адаптировать режим лечения к повседневным делам и нуждам пациента.</p> <p>Подкреплять приверженность к лечению в ходе контрольных визитов.</p> <p>Использовать результаты измерения МПК с помощью метода ДЭРА для контроля прогресса лечения и соблюдения пациентом назначенного лечения.</p> <p>Воспользоваться помощью членов семьи пациента, его друзей и социальных органов, если потребуется.</p>

Примечания: МПК – минеральная плотность кости; ДЭРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. По материалам публикации 52

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижение высокой эффективности в профилактике переломов требует от пациента приверженности к лечению, уровни которой в действительности являются очень низкими. Наиболее частая причина несоблюдения режима лечения – это реальные или субъективно воспринимаемые пациентом нежелательные эффекты, вызванные приемом препарата. Хотя кратность дозирования играет важную роль, фармакокинетика может быть лишь одним из множества препятствий к приверженности. Большого внимания также заслуживают факторы, связанные с пациентом, однако установление хороших отношений между врачом и пациентом, с возможностью открытого и понятного обсуждения проблем, позволяет пациентам стать более информированными по поводу выборов в процессе лечения. Приверженность к лечению улучшить можно, но к решению этой проблемы нужно подходить комплексно.

SUMMARY

Good antifracture treatment efficacy requires adherence, which is often suboptimal. The most common reason for nonadherence is real or perceived intolerance to the medication.

Although dosage frequency plays a significant role, pharmacokinetics is but one of many barriers to adherence. Patient-related factors are an important consideration, but a good doctor-patient relationship with clear communication can enable patients to make more-informed choices when deciding their treatment. It is possible to improve adherence, but a multimodal approach is needed to achieve this aim.

REFERENCES

1. EFO and NOF Consensus Development Statement. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporos Int.* 1997;7:1-6.
2. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726-1733.
3. Sambrook P. Compliance with treatment in osteoporosis patients—an ongoing problem. *Aust Fam Physician.* 2006;35:135-137.
4. NICE. Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk. 2008. <http://www.nice.org.uk/nice/media/pdf/OsteoporosisEvidenceReviews190908.pdf>
5. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone.* 2009;44:734-743.
6. Kothawala R, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1493-1501.
7. Seeman E, Compston J, Adachi J, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int.* 2007;18:711-719.
8. 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;21:1453-1460.
9. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 2008;19:

- 811-818.
10. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone*. 2006;38:922-928.
11. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1013-1022.
12. Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2008;23:1569-1575.
13. Sebaldt RJ, Shane LG, Pham B, Cook R, Thabane L, Petrie A. Long term effectiveness outcomes of non-compliance and non-persistence with daily regimen bisphosphonate therapy in patients with osteoporosis treated in tertiary specialist care. *Osteoporos Int*. 2004;15:S107.
14. Toteston AN, Grove MR, Hammond CS, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med*. 2003;15:209-216.
15. Lau E, Papaioannou A, Dolovich L, et al. Patients' adherence to osteoporosis therapy. Exploring the perceptions of postmenopausal women. *Can Fam Physician*. 2008;54:394-402.
16. Bauer DC, Black D, Ensrud K, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate. *The Fracture Interventional Trial*. *Arch Intern Med*. 2000;160:517-525.
17. Cryer B, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc*. 2002;77:1031-1043.
18. Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R, et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:1044-1052.
19. Strampel W, Emkey R, Civitelli R. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Drug Safety*. 2007;30:755-763.
20. Recker RR, Lewiecki M, Miller PD, Reiffel J. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 2009;122:S22-S32.
21. Stevenson M, Lloyd-Jones M, Nigris ED, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess*. 2005;9(22).
22. Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2003;14:259-262.
23. Miller PD, Woodson G, Licata AA, et al. Rechallenge of patients who had discontinued alendronate therapy because of upper gastrointestinal symptoms. *Clin Ther*. 2000;22:1433-1442.
24. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3076-3081.
25. Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. 57th ed. London, UK: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2009.
26. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw—who gets it, and why? *Bone*. 2009;44:4-10.
27. Silverman SL, Landersberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med*. 2009;122:S33-S45.
28. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone*. 2008;42:841-847.
29. Black DM, Delmas PD, Eastell R; for the HORIZON Pivotal Fracture Trial Group. Once-yearly zoledronic acid 5mg for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1809-1822.
30. Felsenberg D, Hoffmeister B, Amling M, et al. Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie. *Dtsch Arztebl*. 2006;103:3078-3081.
31. Mavrokokki A, Cheng A, Stein B, Goss AN. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:415-423.
32. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004;350:459-468.
33. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: TROPOS study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2816-2822.
34. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess*. 2007;11(4).
35. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi J, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;issue 4.
36. Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. *European Medicine Agency on the alert*. *Osteoporos Int*. 2008;19:1811-1812. Letter.
37. European Public Assessment Reports (EPARs) for authorised medicinal products for human use. *Protelos*. 2007. Press Release. Available at http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/protelos/PressRelease_Protelos_41745807en.pdf
38. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in

- postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999;282:637-645.
39. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-333.
40. Col NF, Bowlby LA, McGarry K. The role of menopausal hormone therapy in preventing osteoporotic fractures: a critical review of the clinical evidence. *Minnerva Med*. 2005;96:331-342.
41. Compston J. How to manage osteoporosis after the menopause. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:1007-1019.
42. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359:697-708.
43. Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME, Petruschke RA, Wang L, Palmisano JJ. Patient preference for once-weekly alendronate 70mg versus once-daily alendronate 10mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther*. 2002;24:1871-1886.
44. Kendler D, Kung AW, Fuleihan Gel-H, et al. Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate. *Maturitas*. 2004;48:243-251.
45. Richards JB, Cherkas LF, Spector TD. An analysis of which anti-osteoporosis therapeutic regimen would improve compliance in a population of elderly adults. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:293-299.
46. Weiss TW, McHorney CA. Osteoporosis medication profile preference: results from the PREFER-US study. *Health Expectations*. 2007;10:211-223.
47. Fraenkel L, Gulanski B, Wittink D. Patient treatment preferences for osteoporosis. *Arthritis Rheum*. 2006;55:729-735.
48. Segal E, Tamir A, Ish-Shalom S. Compliance of osteoporotic patients with different treatment regimens. *IMAJ*. 2003;5:859-862.
49. Jamal SA, Ridout R, Chase C, Fielding L, Rubin LA, Hawker GA. Bone mineral density testing and osteoporosis education improve lifestyle behaviors in premenopausal women: a prospective study. *J Bone Miner Res*. 1999;14:2143-2149.
50. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med*. 2005;165:2414-2419.
51. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, et al; Members of Advisory Board on Bone Markers. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract*. 2009;63:19-26.
52. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-497.
53. Harrington JT, Barash HL, Day S, Lease J. Redesigning the care of fragility fracture patients to improve osteoporosis management: a health care improvement project. *Arthr Rheum*. 2005;53:198-204.
54. Clowes JA, Peel NFA, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1117-1123.