

О.В.ДОБРОВОЛЬСКАЯ, м.н.с., Н.В.ТОРОПЦОВА, д.м.н., профессор, О.А.НИКИТИНСКАЯ, к.м.н., Т.А.КОРОТКОВА, к.м.н.,
учреждение Российской академии медицинских наук, Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ У БОЛЬНЫХ С ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИМИ ПЕРЕЛОМАМИ

И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ПОВЫШЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ

Авторами проводилось исследование с целью оценить приверженность пациентов лечению противоостеопоротическими препаратами в течение года после перенесенного малотравматичного перелома (МОП) и возможность ее повышения в условиях поликлиники. Были проанкетированы 172 женщины в возрасте 50 лет и старше (средний возраст — 66 ± 8 лет), перенесшие переломы различных локализаций в результате падения с высоты собственного роста. Оценка назначения терапии и приверженности лечению осуществлялась через 4 и 12 месяцев после МОП. После завершения основного этапа наблюдения у 20 пациентов, начавших прием бисфосфоната (ризедронат), изучалась возможность улучшить приверженность лечению с помощью маркеров костного обмена. В течение первого года после перенесенного МОП большинство пациентов не получали адекватную противоостеопоротическую терапию. Одна из основных причин отсутствия терапии — высокая стоимость патогенетических препаратов. Данный фактор может быть успешно преодолен в случае применения генерических лекарственных средств. Исследование костных маркеров способствует повышению приверженности пациентов лечению в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: остеопороз, переломы, нарушение костной структуры, гитокальциемия, бисфосфонаты, ризедронат

Самыми частыми клиническими проявлениями остеопороза (ОП) являются переломы, возникающие при падении с высоты собственного роста или даже без травматического воздействия, что обусловлено сущностью данного заболевания. В Международной классификации болезней 10 пересмотра ОП относится к группе «Нарушения плотности и структуры кости», входящей в XIII класс заболеваний («Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани»). Сниженная масса и нарушенная микроархитектоника костной ткани приводят к ухудшению прочности кости и повышенной склонности к переломам. В настоящее время МОП является независимым фактором риска развития последующих переломов, причем даже более значимым, чем сниженная минеральная плотность кости (МПК) [1]. У человека, перенесшего МОП любой локализации, в 2,2 раза повышается риск последующего перелома, а предшествующие переломы позвонков увеличивают риск их повторных переломов в 4 раза и являются предвестниками переломов других локализаций. В свою очередь переломы предплечья могут предшествовать переломам позвонков и бедра, а переломы бедра повышают риск последующих переломов данной локализации [2, 3].

Основной целью противоостеопоротической терапии является снижение риска МОП, причем эффект патогенетических препаратов проявляется только при их регулярном и длительном применении. Российская ассоциация по остеопорозу в своих клинических рекомендациях приводит алгоритм назначения лечения женщинам с факторами риска ОП, где указано, что при состоявшемся МОП женщинам в постменопаузе необходимо назначить противоостеопоротическую терапию даже без проведения денситометрии и определения МПК [4].

Основным критерием эффективности лечения ОП является предотвращение МОП. Однако оценить проводимую терапию этого хронического заболевания можно лишь через несколько лет. В связи с этим существует потребность в суррогатных маркерах, которые можно использовать для более быстрой и информативной оценки медикаментозного вмешательства при ОП. Измерение МПК в качестве суррогатного маркера широко используется в клинических исследованиях и поликлинической практике, однако оценивать данный показатель следует не ранее чем через год после начала терапии.

Другими суррогатными маркерами, которые можно применять в качестве ранних доказательств эффективности лечения ОП, являются лабораторные параметры костного обмена. Известно, что метаболизм кости характеризуется

двумя постоянно протекающими разнонаправленными процессами, неразрывно связанными между собой: образованием новой костной ткани остеобластами и разрушением (резорбцией) старой кости остеокластами. Для ОП характерен дисбаланс между процессами костного ремоделирования в виде превалирования резорбции над костеобразованием, что становится причиной необратимой потери массы кости и приводит к перфорации трабекул в месте резорбции и, следовательно, к нарушению микроархитектоники и снижению минеральной плотности. Состояние процессов синтеза и разрушения костной ткани можно оценить путем измерения активности ферментов, синтезируемых преимущественно остеобластами или остеокластами, либо анализируя компоненты костного матрикса, высвобождаемые в кровь и выделяемые с мочой.

Концентрация в сыворотке крови таких маркеров, как остеокальцин (ОК), карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа I, общая щелочная фосфатаза (ОЩФ) и ее костный изофермент (КЩФ), отражает скорость формирования кости, т.к. эти вещества являются результатами жизнедеятельности остеобластов.

В процессе костеразрушения под действием остеокластов образуются выделяющиеся в кровь и выводящиеся с мочой продукты деградации костной ткани. При проведении лабораторной диагностики в моче определяют следующие маркеры костной резорбции: окси- и дезоксипиридинолины, оксипролин и кальций (Са), а N- и C-телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными сшивками, определяют как в сыворотке крови, так и моче. Для оценки активности остеокластов в плазме крови исследуют тартратрезистентную кислую фосфатазу (TRACP).

В настоящее время маркеры образования и резорбции костной ткани используют для анализа скорости костного обмена и вероятного нарушения равновесия между процессами ремоделирования, а также рассматривают как возможные предикторы МОП. В нескольких проспективных исследованиях, включавших большие когорты женщин в постменопаузе, было показано, что вышеперечисленные маркеры костного обмена являются предикторами переломов тел позвонков и периферических переломов, а у престарелых и старых женщин — предикторами переломов бедра [5, 6, 7]. Также установлено, что у женщин в постменопаузе сочетание повышенных маркеров резорбции или маркеров формирования со сниженной МПК и/или предшествующими переломами ассоциируется с увеличением риска возникновения переломов в 2–2,5 раза [8].

Анализ литературных данных позволяет рекомендовать для ранней оценки прогноза эффективности терапии лабораторное исследование маркеров костного обмена до начала лечения и через 3 месяца. Так, снижение их уровня на 30% и более при терапии антирезорбтивными препаратами про-

гнозирует хорошую эффективность лечения [4]. Следует отметить, что одной из частых причин прерывания лечения является то, что при ОП пациенты, не имея никаких симптомов заболевания, не ощущают терапевтического воздействия лекарственного средства. Поэтому раннее, уже через 3 месяца, лабораторное подтверждение положительного эффекта назначаемого препарата может повысить приверженность противоостеопоротической терапии.

Целью нашего исследования являлась оценка частоты назначения противоостеопоротических препаратов в реальной клинической практике и приверженность пациентов лечению в течение года после перенесенного МОП.

В исследование включены 172 женщины, перенесшие МОП, в возрасте 50 лет и старше (средний возраст — 66 ± 8 лет). По типу малотравматичного перелома пациенты рас-

пределились следующим образом: перелом проксимального отдела бедренной кости — 38, перелом дистального отдела предплечья — 29, перелом шейки плечевой кости — 40, перелом тела позвонка — 40, перелом лодыжки — 32 человека. Следует особо отметить, что 26% лиц уже имели в анамнезе в течение предшествующих 5 лет МОП различных локализаций.

В течение 2 недель после произошедшего перелома проводилось первичное анкетирование с использованием унифицированных вопросников для сбора социально-демографической информации. Через 4 и 12 месяцев осуществлялась оценка назначения противоостеопоротической терапии и приверженности лечению во время визитов в НИИР РАМН (Центр профилактики остеопороза МЗ РФ — ЦПО) или по телефону.

В дальнейшем случайным образом была сформирована выборка из 20 женщин (средний возраст — $66,9 \pm 5,4$ года), подписавших информированное согласие на участие в клиническом наблюдении. Все женщины имели диагноз ОП, осложненный переломом. Диагноз ОП был подтвержден с помощью костного денситометра Discovery A (Hologic, США). В наблюдение не включались пациенты, имевшие заболевания, которые могли влиять на минеральную плотность костной ткани (хронические активные заболевания печени и почек, первичный гипер- и гипопаратиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет 1 типа). В выборку не вошли лица, принимавшие лекарственные препараты, влияющие на костный обмен (глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, противосудорожные препараты, кальцитонин, эстрогены), а также пациенты, которые уже получали терапию активными метаболитами витамина D, БФ или стронция ранелатом в течение предшествующего года.

Критериями исключения также были активные заболевания желудочно-кишечного тракта, гипокальциемия менее нижней границы лабораторной нормы, снижение клиренса креатинина менее 30 мл/мин, рассчитанное по формуле Cockcroft — Gault. Участницы клинического наблюдения

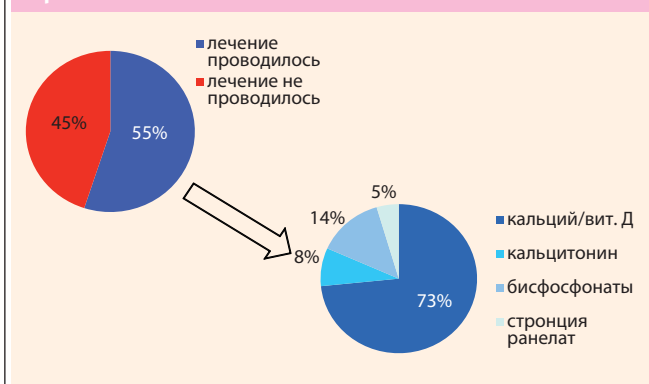
■ В настоящее время малотравматичный перелом является независимым фактором риска развития последующих переломов, причем даже более значимым, чем сниженная минеральная плотность кости (МПК).

принимали генерический препарат ризедронат по 35 мг 1 раз в неделю.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 StatSoft. Анализ включал общепринятые процедуры описательной статистики и непараметрических методов сравнения.

Анализ назначения противоостеопоротических препаратов лицам, перенесших МОП, показал, что лишь 95 (55%) пациентов получали терапию. Подавляющее большинство лечившихся (69 человек; 73%) принимали только препараты кальция и витамина D, 8 пациентов (8%) получали кальцитонин, 13 человек (14%) — БФ и 5 (5%) — стронция ранелат. В то же время 77 (45%) человек не получали никаких противоостеопоротических препаратов в течение года после перелома (рис. 1).

Рисунок 1. Частота и структура противоостеопоротической терапии у пациентов с малотравматичными переломами



Среди лиц, получавших терапию, только 40 человек (42%) принимали противоостеопоротические препараты в течение всего года наблюдения. В течение первых 4 месяцев после перелома начали и прервали лечение 17 (18%), а 38 (40%) начали лечение через 4 месяца и позже (в среднем через 5,8 месяца).

При анализе причин отсутствия лечения было установлено, что травматологи или врачи других специальностей, наблюдавшие пациентов в медицинских учреждениях по месту жительства после произошедшего МОП, в 49% случаев не дали им соответствующие рекомендации. У 16% опрошенных лиц (из числа не получавших лечение) было сформировано стойкое нежелание лечиться вообще; 5% больных не смогли назвать причину отсутствия противоостеопоротического лечения. Необходимо подчеркнуть, что 30% случаев «без лечения» прямо или косвенно были связаны с высокой стоимостью препаратов для лечения ОП.

Во второй части нашей работы основной задачей являлась оценка изменения маркеров костного обмена (остео-

■ Состояние процессов синтеза и разрушения костной ткани можно оценить путем измерения активности ферментов, синтезируемых преимущественно остеобластами или остеокластами, либо анализируя компоненты костного матрикса, высвобождаемые в кровь и выделяемые с мочой.

кальцина и β -Crosslaps) на фоне 3-месячного лечения одним из БФ как возможного механизма повышения приверженности терапии. В качестве назначаемого препарата был выбран Ризендрос® (дженерик ризедроната).

Выбор препарата был обусловлен тем, что ризедронат является

активным противоостеопоротическим средством из класса азотсодержащих БФ, занимающих первый ряд в терапии ОП. Ризедронат достоверно снижает частоту МОП, что подтверждено многими клиническими исследованиями. Например, в систематическом обзоре McLean С. и соавт. на основании данных десяти рандомизированных клинических двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (РКИ) было показано, что у постменопаузальных женщин, принимавших 2,5 мг/сут или 5 мг/сут ризедроната, риск переломов позвонков через год снизился по сравнению с плацебо на 47% (95% ДИ 23%; 63%) и 62% (95% ДИ 44%; 75%) соответственно [9]. В крупном когортном наблюдательном исследовании была доказана эффективность применения ризедроната для профилактики переломов бедра, причем параллельно оценивалась эффективность алендроната по тем же параметрам. В течение года 12 215 человек принимали ризедронат по 35 мг 1 раз в неделю, а 21 615 человек — алендронат по 70 мг 1 раз в неделю. В течение года частота периферических переломов была на 18% ниже среди женщин, принимавших ризедронат (2,0%), по сравнению с пациентами, принимавшими алендронат (2,3%), а переломов бедра — на 43% (0,4% и 0,6% соответственно) [10]. В обзоре Кокрановской электронной библиотеки была оценена эффективность ризедроната по сравнению с плацебо у постменопаузальных женщин с целью первичной и вторичной профилактики МОП. В метаанализ были включены данные 7 РКИ. Препарат оказался эффективен для вторичной профилактики переломов позвонков и периферических переломов, в т.ч. переломов бедра [11].

При выборе патогенетического препарата также учитывались возможности повышения приверженности терапии, т.к. лечение ОП — длительный процесс, продолжающийся не менее 3—5 лет. Известно, что спустя год от начала лечения полностью выполняли врачебные рекомендации менее 50% пациентов с ОП [12]. Также установлено, что при комплаентности менее 50% эффективность терапии стремится к нулю. В исследовании, проведенном Curtis J.R. и соавт., было продемонстрировано, что у больных с низкой комплаентностью (менее 50%) по сравнению с пациентами, комплаентность которых достигала 90%, риск переломов возрастал на 40% [13].

Одной из важных причин отсутствия или прерывания терапии в России является высокая стоимость оригинальных

противоостеопоротических препаратов. В нашем исследовании около 30% опрошенных лиц отметили данный факт как решающий. В связи с этим в настоящее время одним из возможных способов повышения приверженности лечению стало применение дженериков — лекарственных средств, обладающих доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным средством аналогичного состава, выпускаемым иным, чем компания-разработчик, производителем [14]. Использование дженериков расширяет круг лиц, имеющих возможность получать адекватную терапию, т.к. их стоимость значительно ниже, чем у оригинальных препаратов.

Характеристика женщин, включенных в клиническое наблюдение, представлена в *таблице 1*. Средний возраст женщин не отличался от возраста пациентов основной когорты, перенесших МОП. Нами была проведена оценка суточного потребления кальция с пищей по формуле, рекомендованной Российской ассоциацией по остеопорозу, — поступление его с молочными продуктами (мг) + 350 мг [4]. Поступление кальция с продуктами питания не соответствовало физиологическим возрастным нормам и составило $742,5 \pm 189,05$ мг/сут, поэтому все пациенты получали дополнительно комбинированный препарат кальция и витамина D3.

Таблица 1. Характеристика группы вмешательства

Показатель	Группа лечения, ризедронат (n = 20)
Возраст (лет)	$66,9 \pm 5,35$
Индекс массы тела	$26,9 \pm 4,66$
Потребление Са с пищей (мг/сут)	$742,5 \pm 189,05$
Т-критерий Л1-Л4	$-3,24 \pm 0,59$
Т-критерий шейки бедра	$-2,02 \pm 0,67$
Т-критерий общего показателя бедра	$-1,67 \pm 0,82$

В качестве ранних суррогатных критериев эффективности терапии у всех пациентов до начала приема ризедроната и через 3 месяца были оценены биохимические показатели минерального и костного обмена в сыворотке крови. Среди маркеров костеобразования для этой цели был выбран остеокальцин (ОК), а костной резорбции — β -Crosslaps. При анализе были использованы коммерческие наборы реагентов β -Crosslaps/serum и N-MID Osteocalcin (Roche, Швейцария). Исследование проводилось на электрохемилюминисцентном анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария). Результаты представлены в *таблице 2*.

Как видно из *таблицы 2*, на фоне терапии исследуемым препаратом отмечалось статистически достоверное снижение уровня как маркера костной резорбции β -Crosslaps, так и костеобразования. При этом у 82% женщин уже через 3 месяца приема ризедроната было зафиксировано снижение β -Crosslaps на 30% и более, что может служить косвенным доказательством эффективности лечения у этих больных. Кроме того, на этом же сроке после начала терапии отмеча-

РИЗЕНДРОС[®]
Ризедроновая кислота

**Мне еще внуков
поднимать!**



Информация
для специалистов



- **ПЕРВЫЙ И ПОКА ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ** ризедроновой кислоты в России
- **ПОДДЕРЖИВАЕТ МИКРОСТРУКТУРУ КОСТИ** и способствует повышению минеральной плотности кости¹
- **ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ** количество вертебральных и невертебральных переломов уже через 6 месяцев приема²
- **ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ** и широкое использование ризедроновой кислоты в мире
- **ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ** при долгосрочном (до 7 лет) применении³

1. Dufresne T. E., Chmielewski P. A., Manhart M. D., et al. Calcif. Tissue Int., 2003; 73: 423-432.
2. Harrington J. T., Ste-Marie L. G., Brandi M. L., et al. Calcif. Tissue Int., 2004; 74: 129-135.
3. Mellstrom D. D., Sorensen O. H., et al. Calcif. Tissue Int., 2004; 75: 462-468.

Имеются противопоказания. Ознакомьтесь с инструкцией.
За более подробной информацией обращайтесь в ООО «ЗЕНТИВА Фарма»

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

125009, Москва, ул. Тверская, д. 22,
тел.: (495) 721-1666, факс: (495) 721-1669
e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru

Реклама. RU/RUS.11.10.01

Таблица 2. Биохимические показатели и маркеры костного обмена на фоне 3-месячного приема ризедроната

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	p
Остеокальцин, нг/мл	20,1 ± 10,2	15,2 ± 7,4	< 0,01
β-Crosslaps, нг/мл	0,31 ± 0,24	0,14 ± 0,11	< 0,001
Са общий, моль/л	2,40 ± 0,14	2,35 ± 2,52	НД
Фосфор, моль/л	1,17 ± 0,23	1,14 ± 0,23	НД
ОЩФ, ед/л	163,99 ± 101,15	128,80 ± 54,72	= 0,069
Креатинин, мкмоль/л	79,20 ± 13,87	78,01 ± 11,83	НД
Клиренс креатинина, мл/мин	64,68 ± 20,27	64,59 ± 21,16	НД

лось снижение уровня ОК на 10% и более у 76% больных, у 35% — от 20 до 30%, а у 24% — более 30%.

На фоне проводимой терапии отмечалось стабильное состояние показателей кальций-фосфорного обмена: не было обнаружено достоверного снижения уровней кальция, фосфора, а также креатинина и клиренса креатинина, что свидетельствует о безопасности приема ризедроната (табл. 2). Через 3 месяца было зафиксировано снижение уровня ОЩФ в среднем на 21% ($p = 0,069$), что также может косвенно служить доказательством снижения костного формирования у данных пациентов, т.к. ОЩФ состоит из нескольких изоферментов, в т.ч. и костная щелочная фосфатаза, которая является маркером костеобразования.

В 3 случаях были зафиксированы нежелательные явления (НЯ), потребовавшие отмены препарата. У одной пациентки развились выраженные диспепсические явления, у второй — кожная аллергическая реакция по типу крапивницы, у третьей появились выраженные боли в мышцах и костях, которые сохранялись в течение месяца. Боли в мышцах и костях, возникающие на фоне приема как пероральных, так и вну-

тривенных БФ, обычно проходят при продолжении терапии и не требуют отмены препарата, однако наша пациентка решила прекратить лечение.

Пациентам, закончившим 3-месячный курс приема ризедроната, был задан вопрос об их желании и возможности продолжить дальнейшее лечение. Все пациентки ответили, что хотели бы продолжить прием препарата. При этом они указали, что их решение связано с отсутствием НЯ и высокой эффективностью терапии. Немаловажным фактором, влияющим на возможность продолжения лечения, была ежемесячная стоимость препарата. До начала терапии пациентам задавался вопрос: «Какую сумму Вы готовы платить самостоятельно за лекарственный препарат, предназначенный для длительного лечения ОП?». Наиболее приемлемой ценой оказалась сумма, не превышающая в среднем 400 ± 260 руб. в месяц.

При расчете месячной стоимости лечения ОП патогенетическими препаратами оказалось, что экономически наиболее выгодным на сегодняшний день является использование генерического препарата Ризендрон® (Zentiva, Чехия) в упаковке, содержащей 12 таблеток (IMS-RMBC, Retail market apr. 2011).

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- после перенесенного МОП пациенты при наблюдении в поликлиниках и травмпунктах по месту жительства не получали адекватную противоостеопоротическую терапию;
- одной из основных причин отсутствия терапии является высокая стоимость патогенетических препаратов для лечения ОП, что можно успешно преодолеть в случае применения дженериков;
- раннее подтверждение эффективности препарата с использованием суррогатного критерия — маркеров костного обмена позволяет улучшить приверженность пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

- Guidelines for clinical care. Osteoporosis: prevention and treatment. University of Michigan health system. 2010 Jul. 15 p.
- Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ, 2002, 167(10) Suppl. S. 1—34.
- Papaioannou A., Morin S., Cheung A.M. et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. CMAJ, 2010;1—11.
- Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Под ред. О.М.Лесняк, Л.И.Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 272с.
- Delmas P.D., Eastell R., Garnero P. et al. [Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation]. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2000;11 Suppl 6S. 2—17.
- Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. Osteoporos Int. 2000;11 Suppl 6S. 55—65.
- Garnero P., Sornay-Rendu E., Claustat B. et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. J Bone Miner Res. 2000;15(8):1526—36.
- Garnero P., Delmas P.D. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2004 Mar;4(1):50—63.
- MacLean C., Newberry S., Maglione M. et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Intern Med. 2008;148(3):197—213.
- Silverman S.L., Watts N.B., Delmas P.D. et al. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. Osteoporos Int., 2007;18; 25—34.
- Wells G., Cranney A., Peterson J., Boucher M., Shea B., Robinson V., Coyle D., Tugwell P. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23; (1): CD004523.
- Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N. et al. Compliance with osteoporosis medications. Arch Intern Med. 2005; 165(20): 2414—19.
- 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.
- Шварц Г.Я. Энциклопедический словарь терминов фармакологии, фармакотерапии и фармации. М.: Литтера, 2008, 576 с.