



ГБОУ ДПО  
«Северо-Западный  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.И. Мечникова»,  
Санкт-Петербург

# Приверженность пациентов с остеопорозом терапии бисфосфонатами

Д. м. н. Е.Г. ЗОТКИН, д. м. н. О.Г. ХУРЦИЛАВА,  
к. м. н. Ю.А. САФОНОВА, И.И. ЗУБКОВА

*Представлен анализ литературы, посвященной проблеме фармакоэкономики остеопороза. Данные большинства исследований свидетельствуют: низкая приверженность пациентов лечению является главной причиной снижения терапевтического эффекта антирезорбтивной терапии, что существенно повышает вероятность развития остеопоротических переломов. Это приводит к снижению качества жизни больных и к повышению затрат на лечение. На примере бисфосфонатов детально разбираются факторы, влияющие на приверженность пациентов. К основным причинам низкой приверженности при длительной терапии бисфосфонатами относят возраст пациентов, стоимость препарата, сложность дозирования лекарственного средства, развитие нежелательных явлений, низкая информированность пациентов. В связи с появлением на фармацевтическом рынке дженериков алендроната поднимается вопрос о необходимости исследования показателя «стоимость/эффективность» в отношении воспроизведенных препаратов.*

## Введение

Фармакоэкономическая оценка продолжительной терапии хронических неинфекционных заболеваний становится неотъемлемой частью многих исследований. В последние годы показатель «стоимость/эффективность» обязательно учитывается при разработке клинических рекомендаций, а также используется органами здравоохранения при формировании перечня лекарственных препаратов, подлежащих частичной или полной компенсации. Как правило, при расчете затрат

на медикаментозную терапию используются данные об эффективности терапии, полученные в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ). Однако приверженность пациентов терапии на всем протяжении РКИ постоянно мониторируется и, соответственно, сохраняется высокой, а в реальной клинической практике приверженность назначенному лечению не достигает уровня, продемонстрированного в РКИ. В связи с этим на результатах фармакоэкономических исследований могут сказаться различия в при-

верженности пациентов лечению, что следует учитывать при их проведении.

С одной стороны, недостаточная приверженность медикаментозной терапии в целом снижает стоимость лечения. Также теоретически можно предположить, что вследствие применения более низкой дозы лекарственного средства и общего количества таблеток уменьшается частота развития нежелательных явлений (НЯ). С другой стороны, в таких условиях терапевтический потенциал медикаментозной терапии не будет оптимальным и провести расчет показателя «стоимость/эффективность» методологически правильно не всегда представляется возможным [1].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), неадекватная приверженность лечению больных хроническими заболеваниями признается глобальной проблемой. Особенно это актуально для заболеваний/состояний, которые на определенном этапе своего развития протекают асимптомно (например, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ВИЧ и др.). Низкая приверженность терапии характерна и для остеопороза. Приблизительно 75% женщин, которым впервые были назначены бисфосфонаты внутрь (наиболее распространен-



ный способ лечения остеопороза), можно отнести к разряду пациентов с низкой степенью приверженности терапии, а 50% пациентов самостоятельно прекратили прием препарата в течение 1 года наблюдения [2, 3].

### **Определение терминов «приверженность» и «комплаентность»**

Интерес к проблеме приверженности лечению возник в 70-х годах XX века, когда стали формироваться понятия конечного результата лечения в ответ на различного рода вмешательства. В литературе для обозначения полноты приема лекарственного средства используются термины «комплаентность» и «приверженность» [4].

Под термином «приверженность» (англ. adherence) понимают, как долго и насколько правильно пациент выполняет рекомендации врача по приему лекарственных средств, соблюдению диеты и изменению стиля жизни, направленному на коррекцию модифицируемых факторов риска болезни. Терапевтическая приверженность включает в себя такие понятия, как «упорство» и «комплаентность». Упорство (англ. persistence) определяется временем, в течение которого пациент получает медикаментозную терапию. В качестве меры оценки упорства используют количество дней (месяцев, лет), в течение которых пациент принимает препарат. COMPLIANCE (англ. compliance) определяется следованием инструкции по приему медикаментов (соблюдение дозы, кратности и режима приема).

### **Методы оценки приверженности**

Приверженность медикаментозной терапии может быть измерена с помощью прямых и непрямых методов. Прямые методы являются более точными, но при этом более дорогими, а поэтому в клинической практике используются крайне редко. Чаще всего их включают в протокол проспективных исследований. К прямым методам относят измерение concentra-

ции препарата в сыворотке крови или в моче (для бисфосфонатов), определение некоторых биохимических параметров (например, маркеров костной резорбции), непосредственное наблюдение за приемом лекарственного препарата пациентом. Непрямые методы оценки приверженности терапии позволяют ретроспективно судить о количестве принятых доз препарата, например, по выписанному больному рецептам. Однако в данном случае нельзя быть уверенным в том, что приобретенный препарат будет принят вообще или будет принят в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата.

В качестве оценки приверженности пациентов лечению используется показатель «индекс использования препарата» (англ. medication possession ratio – MPR), который высчитывается делением количества дней приема полной дозы препарата (или выданного больному) на количество дней всего исследования (наблюдения) и выражается в процентах. Индекс MPR является важным показателем во всех РКИ, определяющих эффективность лекарственной терапии. С помощью этого показателя оценивается степень приверженности лечению. Если индекс MPR достигает 80% и более, можно говорить о высокой приверженности лечению, при MPR меньше 60% приверженность терапии низкая [5]. Пациентов с низкой приверженностью следует считать «нелеченными». В действительности «хорошая приверженность» – достаточно условный термин. Так, F.E. Cotte и соавт. (2008) эмпирически рассчитали оптимальный уровень MPR для снижения риска переломов, и он составил 68% [6].

### **Влияние низкой приверженности на эффективность антиостеопоротических препаратов**

Известно, что низкая приверженность снижает эффективность фармакотерапии остеопороза, что выражается в том, что ожидаемое повышение минеральной плот-

ности костной ткани на фоне применения антиостеопоротических средств не столь выражено, а риск переломов снижается не столь значительно [7].

Недавно были выполнены два метаанализа, целью которых было определение в сравнительном аспекте риска переломов среди приверженных и неприверженных лечению пациентов с остеопорозом. Для более чем 171 тыс. пациентов, включенных в первый метаанализ по 6 публикациям, был рассчитан риск переломов, который для приверженных бисфосфонатам пациентов оказался на 46% ниже, чем для неприверженных (при MPR < 80%) [8]. У последних отмечалось более значимое повышение риска клинически выраженных вертебральных переломов (на 43%), чем невертебральных переломов (на 16%) и переломов бедра (на 28%). Во второй метаанализ вошли 113 367 пациентов из 8 исследований, большинство из которых были ретроспективными. Все пациенты получали один из препаратов группы бисфосфонатов. Суммарный риск переломов у пациентов с низким индексом использования препарата оказался выше на 30% [9].

В большинстве проведенных исследований, вошедших в оба метаанализа, была показана нелинейная зависимость между MPR и риском переломов [5]. E.S. Siris и соавт. (2006) на американской популяции показали следующее: если пациенты принимали < 50% назначенной дозы бисфосфонатов, то какой-либо клинически значимый эффект от лечения отсутствовал, а затем экспоненциально возрастал при повышении приверженности, что выражалось в снижении риска переломов [10]. Аналогичные результаты были получены в наблюдательном исследовании, проведенном в Германии, в котором порогом эффективности бисфосфонатов отмечался при MPR, равном 60% и выше [11].

Вместе с тем в исследовании V. Rabenda и соавт. (2008) была выявлена линейная зависимость между MPR и риском перелома

эндокринология



бедра. Снижение приверженности на каждый 1% приводило к повышению риска перелома данной локализации на 0,4% [12].

Безусловно, продолжительность фармакотерапии бисфосфонатами, то есть упорство, также оказывает влияние на ее эффективность. Метаанализ, объединивший 5 исследований с участием 57 334 пациентов, показал, что риск всех переломов возрастал на 30–40% при несоблюдении сроков приема препаратов [8]. Опираясь на результаты РКИ, можно сделать вывод, что уже через 6 месяцев от начала приема бисфосфонатов внутрь регистрируется достоверно значимое снижение риска вертебральных переломов [13, 14].

#### **Факторы, влияющие на приверженность бисфосфонатам**

В настоящее время выявлен ряд причин низкой приверженности пациентов медикаментозной терапии. Ведущими факторами оказались возраст пациентов, стоимость препарата и сложность дозирования лекарственного средства. Существенное влияние на регулярный прием препаратов оказывает возраст пациента. Однако данная тенденция не наблюдалась в исследовании «Приверженность российских пациентов лечению остеопороза» (далее – Российское исследование), где возраст пациентов не влиял на приверженность лечению [15]. По результатам многочисленных исследований показано, что наименьшая приверженность наблюдалась в возрастных группах моложе 60 лет и старше 75 лет [16, 17]. Объяснить этот факт можно следующим образом. Низкая приверженность пациентов моложе 60 лет связана с тем, что в этом возрасте они еще продолжают трудовую деятельность и не пользуются социальными льготами. При этом риск развития переломов, обусловленных остеопорозом, невысокий. У людей в возрасте старше 75 лет приверженность напрямую зависит от количества сопутствующих заболеваний и низкого социально-го статуса [18].

Результаты большинства исследований показали, что причинами низкой приверженности являлись стоимость препаратов и сложность их дозирования. Так, в исследовании D.H. Solomon и соавт. (2005) и J.D. Piette и соавт. (2004) при сравнении терапии препаратами кальция и витамина D, кальцитонином, ралоксифеном с бисфосфонатами главной причиной низкой приверженности антирезорбтивным препаратам являлся экономический фактор [19]. В публикации M. Brod и соавт. (2008), посвященной анализу 569 исследований, указывается на то, что строгое соблюдение режима приема препаратов приводило к повышению приверженности [20]. Аналогичные результаты были получены в Российском исследовании [15].

Анализ данных немногочисленных исследований выявил различия в приверженности к разным способам дозирования препаратов. Так J.A. Cramer и соавт. (2007) продемонстрировали, что при еженедельном приеме бисфосфонатов приверженность пациентов выше, по сравнению с ежедневным приемом [21]. В ходе исследований BALTO I и BALTO II (Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis) было показано: 74,6% пациентов отдавали предпочтение ибандронату, назначаемому по 1 таблетке 1 раз в месяц, и лишь 25,4% пациентов указали на то, что им удобнее принимать алендронат еженедельно [22]. По результатам исследования F.E. Cotté и соавт. (2010) приверженность терапии ибандронату через 12 месяцев составляла 47,5%, а алендронату только 30,4% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,69–0,86,  $p < 0,0001$ ) [23]. Однако нет ни одного исследования, в котором бы проводился сравнительный анализ приверженности пациентов ко всем группам антирезорбтивных препаратов.

Существенное влияние на приверженность антирезорбтивным препаратам оказывает полипрагмазия. Наличие в анамнезе заболеваний, требующих соответствующей лекарственной терапии, приводило к снижению приверженности

лечению остеопороза. Данные R.M. Leipzig и соавт. (1999) показали, что одновременное применение 3–4 лекарственных препаратов ассоциировалось с увеличением риска внезапных падений, что, в свою очередь, приводило к повышенному риску переломов [24]. Известно, что информированность пациента о своем заболевании сказывается в целом на приверженности длительной терапии [25]. В литературе описаны такие факторы низкой приверженности, как отсутствие эффекта от проводимой терапии, нежелание продолжать лечение, длительность лечения [18, 22, 26]. Если провести анализ этих факторов, то, вероятнее всего, их можно интерпретировать как причину, связанную с недостаточным уровнем знаний об остеопорозе.

В формировании приверженности лечению имеют значение опасения пациентов, связанные с возможным развитием НЯ при длительной терапии заболевания. В результате исследования R.A. Yood и соавт. (2008) было показано, что страх НЯ от приема бисфосфонатов наблюдался у 30,5% приверженных и 49,5% неприверженных пациентов [27]. В исследованиях также отмечалось, что мужчины были в большей степени привержены терапии, чем женщины [17]. Такая же тенденция наблюдалась в Российском исследовании [15].

Побочные эффекты являются независимым фактором низкой приверженности лечению [25]. По результатам РКИ наиболее частыми НЯ, развивавшимися на фоне приема бисфосфонатов, являлись поражения желудочно-кишечного тракта в виде эзофагита, эрозий, рефлюкса, гастрита, язвенной болезни в 40,0–42,8% случаев [28]. Мышечные боли наблюдались у 4,8% пациентов [29]. Частота НЯ при приеме алендроната колебалась в пределах 10–16%, в единичных исследованиях достигала 47,6% [30, 31]. В ходе исследований подтверждено, что пероральный прием ибандроната не ассоциировался с повышенным риском



# Остерепар®

Современное доступно!

**Факт №3.**

**Бисфосфонаты – препараты первой линии терапии постменопаузального остеопороза**

**Факт №2.**

**Последствия переломов шейки бедренной кости: летальность в течение года – 30%**

**Факт №1.**

**«Остеопороз – безмолвная эпидемия»: вовлечена каждая третья женщина после 50 лет, первый признак – переломы**

**Факт №4.**

**Доказанная эффективность алендроновой кислоты в повышении плотности кости и предупреждении переломов**

**5**

**Факт №5.**

**«Остерепар» – европейский алендронат теперь в России по феноменально доступной цене**

# 5

## ФАКТОВ ОБ ОСТЕОПОРОЗЕ



- Увеличивает МПК и предупреждает переломы
- Удобен в применении — приём 1 раз в неделю
- Биоэквивалентен оригинальному алендронату

За дополнительной информацией следует обращаться:  
ОАО «АКРИХИН», тел. +7 (495) 721 36 97, [www.akrikhin.ru](http://www.akrikhin.ru)





Последним из зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств группы алендроната является Остерепар (Польфарма С.А., Польша) для приема внутрь по 70 мг в неделю.

развития побочных эффектов и обладал профилем безопасности, эквивалентным таковому при приеме плацебо [32]. Частота НЯ на фоне приема золедроната была сопоставима с алендронатом (86,7% при лечении золедронатом и 80,4% – алендронатом) [33].

S.H. Simpson и соавт. (2006) показали, что при проведении опроса среди лечащих врачей о причинах прекращения пациентами лечения 71% не смогли однозначно указать на истинную причину низкой приверженности.

Как известно, бисфосфонаты являются препаратами первой линии в лечении первичного остеопороза. Но не все пациенты начинают принимать лекарственные средства после назначений лечащего врача. В исследовании E.C. Segal и соавт. (2003) показано, что 14,6% пациентов не начинали прием бисфосфонатов вообще [29]. В 50,8% случаев ведущей причиной отказа пациентов от лечения явилась слишком высокая цена препарата. Вторая по частоте причина связана с низкой информированностью пациентов и, соответственно, плохой мотивацией. В нее включены отсутствие должной информации со стороны врача (в 27,5% случаев) и нежелание самого пациента начинать лечение (в 17,6% случаев) [15].

В настоящее время считается, что низкая приверженность является главной причиной снижения терапевтического эффекта, что существенно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, то есть переломов. Это приводит к снижению качества жизни больных и к повышению

затрат на лечение, от чего страдает не только сам пациент, но и общество в целом [34].

### Дженерики алендроната в РФ

Появление на фармацевтическом рынке многих стран Европы и Российской Федерации дженериков алендроната обусловлено несколькими причинами. Во-первых, алендронат является наиболее изученным препаратом для лечения первичного остеопороза у женщин и мужчин, а также вторичного глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. Во-вторых, при длительном применении алендронат способен снижать риски всех остеопоротических переломов, как вертебральных, так и невертебральных, включая перелом бедренной кости. Панъевропейское исследование, проведенное в 9 странах, показало, что применение оригинального алендроната у пациентов с осложненным и неосложненным остеопорозом оказалось экономически выгодным по сравнению с отсутствием какой-либо антиостеопоротической терапии у таких пациентов [35]. В-третьих, у фирмы-разработчика истек срок действия патента на оригинальный алендронат. Следует также учитывать, что практикующие врачи хорошо осведомлены о проблеме остеопороза и уже имеют собственный опыт применения алендроната.

Анализ представленной литературы, посвященной проблеме фармакоэкономики остеопороза, свидетельствует о том, что именно благодаря более доступной цене для пациента дженерики алендроната становятся более популярными и востребованными на фармацевтическом рынке, чем оригинальный препарат. Поскольку в Российской Федерации ни один из бисфосфонатов не включен в перечень жизненно важных и необходимых лекарственных средств, пациенты вынуждены их приобретать за свой счет. В подавляющем большинстве случаев женщины с диагностированным остеопорозом пенсионного воз-

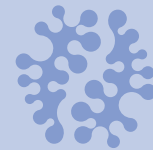
раста делают самостоятельный выбор в пользу более дешевых препаратов. Такая тенденция может быть оправдана тем, что стоимость оригинального бисфосфоната достигает 1/6–1/5 части пенсии. Снижение стоимости на лекарственное обеспечение будет способствовать повышению приверженности лечению пациентов с остеопорозом.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы 4 дженерика алендроната, стоимость которых варьирует от 300–400 рублей до 1000–1200 рублей в месяц. В соответствии с законодательством Российской Федерации при регистрации воспроизведенных бисфосфонатов учитывались результаты исследований по определению биоэквивалентности, проведенные на когорте здоровых добровольцев. Препаратом сравнения во всех исследованиях был оригинальный алендронат – Фосамакс (Мерк Шарп и Доум). Последним из зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств группы алендроната является Остерепар (Польфарма С.А., Польша) для приема внутрь по 70 мг в неделю.

### Заключение

В настоящее время в Российской Федерации для лечения остеопороза используются 3 оригинальных бисфосфоната: алендронат, ибандронат, золедронат. Также имеют широкое применение 4 дженерика алендроната и 1 дженерик ризедроната. В связи с наличием на фармацевтическом рынке достаточного количества дженериков бисфосфонатов целесообразно провести наблюдательное исследование, целью которого может быть определение их безопасности (по регистрации НЯ) и эффективности (по суррогатным маркерам) для оценки показателя «стоимость/эффективность». Результаты подобного исследования могли бы лечь в основу предложений для включения бисфосфонатов в список лекарственных средств для льготных категорий граждан. ☺





**Е.Г. ЗОТКИН, О.Г. ХУРЦИЛАВА, Ю.А. САФОНОВА, И.И. ЗУБКОВА**  
**Приверженность пациентов с остеопорозом**  
**терапии бисфосфонатами**

1. *Hughes D., Cowell W., Koncz T. et al.* Methods for integrating medication compliance and persistence in pharmacoeconomic evaluations // *Value Health.* 2007. Vol. 10. № 6. P. 498–509.
2. *Weycker D., Macarios D., Edelsberg J. et al.* Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2006. Vol. 17. № 11. P. 1645–1652.
3. *Kothawala P., Badamgarav E., Ryu S. et al.* Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis // *Mayo Clin. Proc.* 2007. Vol. 82. № 12. P. 1493–1501.
4. *Cramer J.A., Roy A., Burrell A. et al.* Medication compliance and persistence: terminology and definitions // *Value Health.* 2008. Vol. 11. № 1. P. 44–47.
5. *Siris E.S., Selby P.L., Saag K.G. et al.* Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe // *Am. J. Med.* 2009. Vol. 122. № 2. Suppl. P. S3–S13.
6. *Cotté F.E., Mercier F., De Pourville G.* Relationship between compliance and persistence with osteoporosis medications and fracture risk in primary health care in France: a retrospective case-control analysis // *Clin. Ther.* 2008. Vol. 30. № 12. P. 2410–2422.
7. *Rabenda V., Reginster J.Y.* Overcoming problems with adherence to osteoporosis medication // *Expert. Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2010. Vol. 10. № 6. P. 677–689.
8. *Imaz I., Zegarra P., González-Enríquez J. et al.* Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21. № 11. P. 1943–1951.
9. *Ross S., Samuels E., Gairy K. et al.* A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication nonadherence // *Value Health.* 2011. Vol. 14. № 4. P. 571–581.
10. *Siris E.S., Harris S.T., Rosen C.J. 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. Vol. 81. № 8. P. 1013–1022.
11. *Briesacher B.A., Andrade S.E., Yood R.A. et al.* Consequences of poor compliance with bisphosphonates // *Bone.* 2007. Vol. 41. № 5. P. 882–887.
12. *Rabenda V., Mertens R., Fabri V. et al.* Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 6. P. 811–818.
13. *Landfeldt E., Ström O., Robbins S. et al.* Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures – the Swedish Adherence Register Analysis (SARA) // *Osteoporos. Int.* 2012. Vol. 23. № 2. P. 433–443.
14. *Gallagher A.M., Rietbrock S., Olson M. et al.* Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates // *J. Bone Miner. Res.* 2008. Vol. 23. № 10. P. 1569–1575.
15. *Лесняк О.М., Евстигнеева Л.П., Коваль А.М. и др.* Приверженность российских пациентов лечению остеопороза (национальный проект «Сила в постоянстве») // *Фарматека.* 2008. – № 3 (157). С. 73–79.
16. *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. Vol. 23. № 9. P. 1435–1441.
17. *Briesacher B.A., Andrade S.E., Fouayzi H. et al.* Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions // *Pharmacotherapy.* 2008. Vol. 28. № 4. P. 437–443.
18. *Sambook P.* Compliance with treatment in osteoporosis patients – an ongoing problem // *Aust. Fam. Physician.* 2006. Vol. 35. № 3. P. 135–137.
19. *Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N. et al.* Compliance with osteoporosis medications // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. № 20. P. 2414–2419.
20. *Brod M., Rousculp M., Cameron A.* Understanding compliance issues for daily self-injectable treatment in ambulatory care settings // *Patient. Prefer. Adherence.* 2008. Vol. 2. P. 129–136.
21. *Cramer J.A., Gold D.T., Silverman S.L. et al.* A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2007. Vol. 18. № 8. P. 1023–1031.
22. *Reginster J.Y., Rabenda V.* Patient preference in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates // *Clin. Interv. Aging.* 2006. Vol. 1. № 4. P. 415–423.
23. *Cotté F.E., Fardellone P., Mercier F. et al.* Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21. № 1. P. 145–155.
24. *Leipzig R.M., Cumming R.G., Tinetti M.E.* Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis. II. Cardiac and analgesic drugs // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1999. Vol. 47. № 1. P. 40–50.
25. *Badamgarav E., Fitzpatrick L.A.* A new look at osteoporosis outcomes: the influence of treatment, compliance, persistence, and adherence // *Mayo Clin. Proc.* 2006. Vol. 81. № 8. P. 1009–1012.
26. *Penning-van Beest F.J., Erkens J.A., Olson M. et al.* Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 4. P. 511–517.
27. *Yood R.A., Mazor K.M., Andrade S.E. et al.* Patient decision to initiate therapy for osteoporosis: the influence of knowledge and beliefs // *J. Gen. Intern. Med.* 2008. Vol. 23. № 11. P. 1815–1821.
28. *Lanza F., Sahba B., Schwartz H. 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. Vol. 97. № 1. P. 58–64.
29. *Segal E., Tamir A., Ish-Shalom S.* Compliance of osteoporotic patients with different treatment regimens // *Isr. Med. Assoc. J.* 2003. Vol. 5. № 12. P. 859–862.
30. *Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al.* Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group // *Lancet.* 1996. Vol. 348. № 9041. P. 1535–1541.
31. *Pazianas M., Cooper C., Ebetino F.H. et al.* Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2010. Vol. 6. P. 325–343.
32. *Reginster J.Y., Adami S., Lakatos P. et al.* Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. № 5. P. 654–661.
33. *McClung M., Recker R., Miller P. et al.* Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate // *Bone.* 2007. Vol. 41. № 1. P. 122–128.
34. *Caro J.J., Ishak K.J., Huybrechts K.F. et al.* The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice // *Osteoporos. Int.* 2004. Vol. 15. № 12. P. 1003–1008.



# Литература

35. *Ström O., Borgström F., Sen S.S. et al.* Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries – an economic evaluation based on the fracture intervention trial // *Osteoporos. Int.* 2007. Vol. 18. № 8. P. 1047–1061.