

Клиническая практика: место препаратов кальция и витамина D в лечении остеопороза

О. В. Добровольская¹, кандидат медицинских наук

Н. В. Торопцова, доктор медицинских наук

ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва, Россия

Резюме. Целью данного исследования было оценить место комбинированных препаратов кальция и витамина D в структуре лечения женщин в постменопаузе с остеопорозом, осложненным низкоэнергетическим переломом, и приверженность к ним в реальной клинической практике. Проанкетированы 196 женщин в постменопаузе (средний возраст $65,8 \pm 9,1$ года), перенесших низкоэнергетические переломы различных локализаций. Оценка структуры противоостеопоротической терапии и приверженности к лечению осуществлялась в течение 3 месяцев после перелома. 61%, 62%, 58% и 42% женщин получали противоостеопоротическую терапию через 4 месяца, 1, 2 и 3 года после перелома соответственно. Среди них только препаратами кальция и витамина D лечились 46%, 38%, 34% и 19% опрошенных соответственно. 49% респондентов, не получавших лечения по поводу остеопороза, в качестве причины указали отсутствие рекомендаций лечащего врача. Приверженными к приему препаратов кальция и витамина D в течение 1, 2 и 3 лет после перелома были 44%, 30% и 17% пациенток соответственно. Наиболее приверженными к лечению были лица, проконсультированные в специализированном центре по остеопорозу. Результаты исследования свидетельствуют о том, что женщинам после произошедшего перелома препараты кальция и витамина D назначались значительно чаще, чем патогенетические противоостеопоротические лекарственные средства. С увеличением срока после произошедшего перелома отмечалось снижение приверженности к приему кальция и витамина D, что демонстрирует необходимость более активного разъяснения пациенткам целесообразности длительного противоостеопоротического лечения, включая прием кальция и витамина D.

Ключевые слова: остеопороз, переломы, постменопауза, приверженность к лечению, кальций, витамин D.

Для цитирования: Добровольская О. В., Торопцова Н. В. Клиническая практика: место препаратов кальция и витамина D в лечении остеопороза // Лечащий Врач. 2021; 4 (24): 26-30. DOI: 10.51793/OS.2021.51.40.005

Clinical practice: the place of calcium supplements and vitamin D in the treatment of osteoporosis

O. V. Dobrovolskaya¹, N. V. Toroptsova

Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Rheumatology named after V. A. Nasonova», Moscow, Russia

Abstract. The aim of this study was to assess the place of combined calcium and vitamin D preparations in the structure of treatment of postmenopausal women with osteoporosis complicated by low-energy fracture, and adherence to them in real clinical practice. A total of 196 postmenopausal women (mean age 65.8 ± 9.1 years) who had undergone low-energy fractures of various localizations were questioned. The structure of anti-osteoporotic therapy and adherence to treatment were assessed within 3 months after the fracture. 61%, 62%, 58% and 42% of women received anti-osteoporotic therapy at 4 months, 1, 2 and 3 years after the fracture, respectively. Among them, only calcium and vitamin D preparations were treated by 46%, 38%, 34% and 19% of the respondents, respectively. 49% of respondents who did not receive treatment for osteoporosis indicated the absence of recommendations from their doctor as the reason. Adherents to calcium and vitamin D supplementation for 1, 2 and 3 years after fracture were 44%, 30% and 17% of patients, respectively. The most adherent to treatment were those consulted at a specialized osteoporosis center. The results of the study indicate that after a fracture occurred to women, calcium and vitamin D preparations were prescribed significantly more often than pathogenetic anti-osteoporotic drugs. With an increase in the period after the fracture occurred, a decrease in adherence to calcium and vitamin D intake was noted, which demonstrates the need for a more active explanation to patients of the advisability of long-term anti-osteoporotic treatment, including calcium and vitamin D intake.

Keywords: osteoporosis, fractures, postmenopause, adherence to treatment, calcium, vitamin D.

For citation: Dobrovolskaya O. V., Toroptsova N. V. Clinical practice: the place of calcium supplements and vitamin D in the treatment of osteoporosis // Lechaschy Vrach. 2021; 4 (24): 26-30. DOI: 10.51793/OS.2021.51.40.005

Главной задачей лечения остеопороза (ОП) является предупреждение его осложнений — остеопоротических или низкоэнергетических переломов (НП), как впервые возникших, так и повторных. Достижение этой цели возможно только в случае регулярного длительного

применения современной патогенетической терапии в сочетании с препаратами кальция и витамина D. Ее эффективность доказана в многоцентровых плацебо-контролируемых клинических исследованиях, результаты которых отражены в Европейском руководстве по диагностике и лечению постменопаузального ОП [1] и Российском руководстве для врачей по ОП [2].

¹ Контактная информация: epid@irramn.ru

Полноценное действие лекарственных средств, непосредственно влияющих на клетки костной ткани, невозможно без адекватного содержания в организме кальция и витамина D. В реальности поступление этих веществ извне редко достигает значений, необходимых для поддержания нормального костного обмена. Так, при рекомендуемой суточной норме 1000-1200 мг кальция для женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше среднее потребление его с продуктами питания значительно ниже: у женщин 683 ± 231 мг/сут и у мужчин — 635 ± 276 мг/сут, а необходимое количество, по данным социальной программы «Остеоскрининг Россия», получали только 9% женщин и 6% мужчин [3]. Достаточное поступление кальция напрямую связано с количеством молочных продуктов в рационе, в связи с чем могут наблюдаться значительные колебания его поступления в организм в зависимости от региона, религиозного календаря и времени года.

В силу географического расположения большей части РФ дефицит витамина D широко распространен среди россиян. По данным исследования, проведенного в Москве, дефицит витамина D (концентрация в крови менее 20 нг/мл или 50 нмоль/л) наблюдался у 70,3% женщин в постменопаузе, а его нормальное значение было выявлено только у 3,2% обследованных [4].

Важным фактором для обоснования дополнительного введения практически всем лицам средних и старших возрастных групп (независимо от состояния плотности костной ткани) кальция и витамина D является снижение абсорбции кальция в кишечнике после 60 лет вследствие недостаточной продукции почками кальцитриола (активного метаболита витамина D) и сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5].

Патогенетически обоснованным оптимальным вариантом для восполнения дефицита кальция и витамина D являются комбинированные препараты, так как каждый из компонентов необходим для полноценного проявления эффекта другого [6]. Кроме того, соединение в одной таблетке двух действующих веществ способствует уменьшению общего количества принимаемых препаратов, а следовательно, является одним из способов преодоления низкой приверженности к лечению [7].

Тщательное выполнение врачебных рекомендаций играет существенную роль в терапии ОП. Преждевременное прекращение или нарушение предписанного режима приема препаратов снижают эффективность патогенетических средств, уменьшают потенциальные терапевтические преимущества для пациента и сводят к минимуму все усилия, направленные на профилактику возникновения НП. Необходимость тщательного соблюдения врачебных рекомендаций ярко продемонстрирована в исследовании J. R. Curtis с соавт.: у больных, принимавших менее 50% рекомендованной курсовой дозы, по сравнению с пациентами, чья приверженность достигала 90%, риск переломов возрастал на 40% [8]. А по данным В. М. Tang с соавт. повышение приверженности к лечению препаратами кальция и витамина D с 50-59% до 80% и более ведет к снижению риска переломов по сравнению с плацебо на 5% и 24% соответственно [9].

Поскольку лечение ОП должно проводиться длительно (3-5 лет и более), проблема приверженности является весьма значимой для данной нозологии, что признано на уровне Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Эксперты ВОЗ поставили ОП в один ряд с такими распространенными хроническими заболеваниями, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, бронхиальная астма, для которых недостаточное выполнение рекомендаций по лечению или преждевременное его прерывание является «мировой проблемой огромной значимости». В отчете ВОЗ, посвященном лечению

хронических заболеваний, отмечено, что пациенты тщательно выполняют врачебные рекомендации в течение длительного времени не более чем в 50% случаев [10].

В ряде клинических наблюдений была выявлена высокая приверженность к противоостеопоротической терапии (65-80%), что было объяснено авторами регулярным врачебным контролем [11]. Вместе с тем в условиях реальной клинической практики длительное соблюдение пациентами с ОП назначений врача отмечается лишь в небольшом количестве случаев и достигает 45-58% через 12 месяцев терапии [12, 13]. Причем бесплатное получение препарата далеко не всегда приводит к тщательному выполнению врачебных назначений. Так, S. D. Berry с соавт. показали, что у пациентов старших возрастных групп комплаентность через 6 мес от начала терапии препаратами кальция и витамина D составила 58% [14].

Данные, полученные отечественными авторами, в целом согласуются с результатами зарубежных исследователей. По данным О. М. Лесняк и соавт., только 14% пациентов с ОП начинают рекомендованное лечение, в том числе 16% прекращают терапию в течение трех-шести месяцев от начала приема медикаментов. Среди тех, кто продолжает лечение, только 40% делают это регулярно [15]. В исследовании Ю. А. Сафоновой и Е. Г. Зоткина к концу первого года лечения комбинированными препаратами кальция и витамина D приверженность к лечению пациентов с ОП моложе 70 лет составила 42,6% [16].

Результаты некоторых исследований свидетельствуют об улучшении исполнения назначений при наличии дополнительных консультаций и программ обучения пациентов, телефонных контактов с пациентами. Такими способами возможно повышение приверженности к терапии до 68-80%. Кроме того, для некоторых пациентов может иметь значение и форма выпуска препарата [17, 18].

Для препаратов кальция в комбинации с витамином D оптимальным можно считать лекарственные формы для приема внутрь — таблетки для разжевывания или еще более удобные — диспергируемые в полости рта. Известно, что часть лекарственного вещества неизбежно теряется при взаимодействии с содержимым ЖКТ, поэтому в таблетках для проглатывания нужно большее количество действующего вещества, чем в формах для рассасывания или растворения в полости рта. Эффект медикаментозных средств, которые всасываются в ротовой полости, проявляется быстрее и в меньшей дозе, так как при этом лекарство сразу поступает в кровоток. К сожалению, так можно ввести очень небольшое количество препаратов, в то же время для комбинированных препаратов карбоната кальция и колекальциферола этот подход следует считать оптимальным. В настоящее время к такому типу медикаментозных препаратов, например, относятся НАТЕКАЛЬ D₃ и НАТЕКАЛЬ 1000.

Целью нашей работы явилась оценка места комбинированных препаратов кальция и витамина D в лечении женщин с остеопоротическими переломами в постменопаузе в реальной клинической практике.

Объект и методы исследования

В группу проспективного наблюдения вошли 196 женщин в постменопаузе (средний возраст $65,8 \pm 9,1$ года), перенесших один из следующих НП: проксимального отдела бедренной кости, лодыжки (медиальной и/или латеральной), хирургической шейки плечевой кости, дистального отдела предплечья или позвонка в грудном или поясничном отделе позвоночника. Первичное анкетирование проводилось в течение 2 недель после произошедшего перелома с использованием унифицированного опросника. Затем участницы исследования

опрашивались через 4 месяца, 1, 2 и 3 года после перелома. Между контактами с исследователем женщины самостоятельно заполняли дневники, содержащие сведения о посещениях амбулаторных медицинских учреждений, стационарном лечении, назначениях врача для лечения ОП, принимаемых противоостеопоротических препаратах и причинах отсутствия терапии.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ для статистического анализа Statistica for Windows (версия 10.0).

Результаты

В течение четырех месяцев после перелома противоостеопоротическое лечение начали 60% женщин (рис. 1). Оказалось, что после переломов позвонков оно назначалось достоверно чаще, чем при других локализациях НП ($\chi^2 = 14,66$; число степеней свободы = 4; $p = 0,0055$).

Терапию только препаратами кальция и витамина D получали 45% женщин. Наиболее часто их принимали лица, перенесшие переломы позвонков и лодыжки (53% и 58% соответственно), что было достоверно чаще, чем при переломах дистального отдела предплечья (32%). Среди пациенток с НП других локализаций этими препаратами лечились 46% женщин после перелома проксимального отдела бедра и 39% — с переломом шейки плечевой кости.

Патогенетическую терапию в сочетании с препаратами кальция и витамина D достоверно чаще получали женщины, перенесшие НП проксимального отдела бедра и позвонков (31,6% и 33,3% соответственно) по сравнению с пациентками с переломами дистального отдела предплечья, плечевой кости и лодыжки ($\chi^2 = 18,69$, $p < 0,001$).

Анкетирование, проведенное через 12 мес, показало, что противоостеопоротическая терапия в течение первого года после перелома проводилась у 62% пациенток. Выявлено, что женщины с НП позвонков лечились достоверно чаще, чем пациенты после переломов любых других локализаций ($\chi^2 = 10,07$; число степеней свободы = 4;

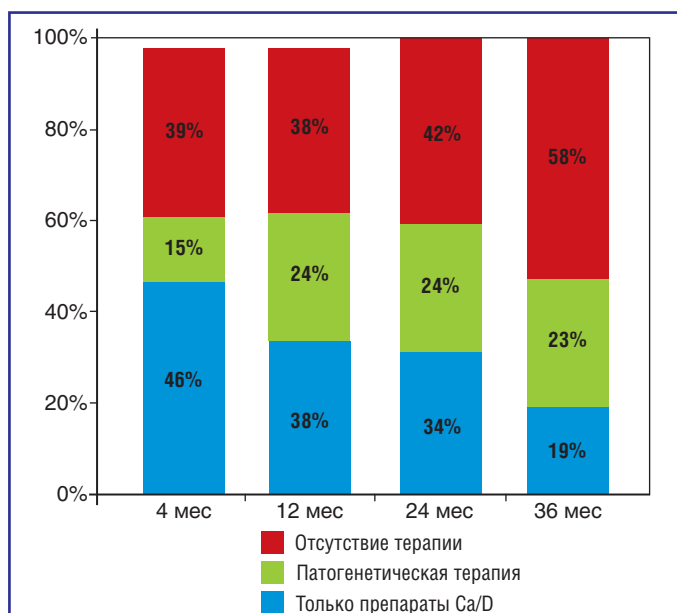


Рис. 1. Структура терапии при осложненном ОП

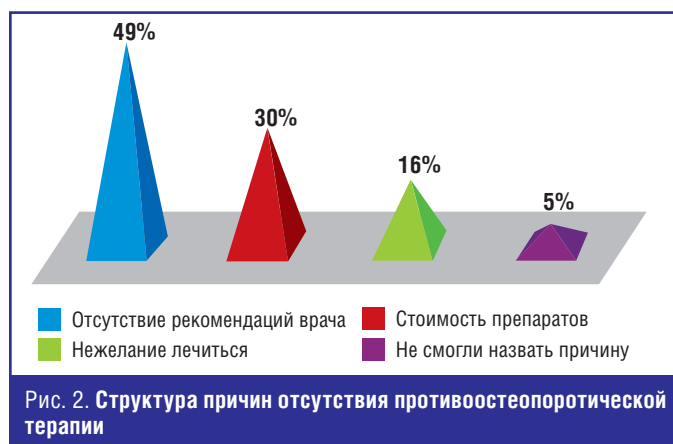


Рис. 2. Структура причин отсутствия противоостеопоротической терапии

$p = 0,039$). Отмечено снижение количества пациенток, принимавших только препараты кальция и витамина D, до 38%. В то же время до 24% увеличилось количество женщин, которые принимали комбинированное лечение — антирезорбтивные препараты в сочетании с кальцием и витамином D (рис. 1).

Через 2 года после перелома лечение по поводу ОП получали 58% респондентов, среди них 34% принимали только препараты кальция и витамина D и 24% получали их в сочетании с патогенетической терапией, в основном с бисфосфонатами (рис. 1).

Опрос пациентов через 3 года после остеопоротических переломов продемонстрировал, что любую терапию по поводу ОП получали лишь 42% женщин, среди них у 19% пациенток проводилось лечение только препаратами кальция и витамина D (рис. 1).

Приверженность к терапии нами анализировалась по двум показателям: настойчивость — длительность получения медикаментозной терапии, которая оценивалась по количеству дней, в течение которых пациентка получала терапию, и комплаентность — соблюдение кратности и режима приема препарата. К приверженным мы относили лиц, которые приняли не менее 80% рекомендованной дозы препарата (для кальция/витамина D — 1 таблетка \times 2 раза/день).

В результате проспективного наблюдения оказалось, что полностью приверженными к лечению препаратами кальция и витамина D в течение первого года после НП были 44% женщин, в течение второго года — 30%, а в течение всего проспективного наблюдения — только 17% пациенток (табл. 1).

Все пациентки, продолжавшие прием противоостеопоротических препаратов более года, хотя бы один раз посетили Центр профилактики остеопороза ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Никто из женщин, отказавшихся от визитов в специализированный центр и наблюдавшихся только в районных медицинских учреждениях, не продолжил лечения по поводу ОП уже через 12 месяцев после НП.

Любую противоостеопоротическую терапию достоверно чаще получали женщины с высшим образованием по сравнению с лицами, имевшими более низкий его уровень ($p < 0,05$). Среди женщин с переломами проксимального отдела бедра, шейки плеча и лодыжки достоверно чаще получали терапию по поводу ОП пациентки после оперативного вмешательства, чем после консервативного лечения у травматолога ($p < 0,01$).

При анализе причин отсутствия терапии ОП оказалось, что практически в половине случаев (49%) пациентки после НП не получили рекомендаций от наблюдавших их лечащих врачей в стационарах, травматологических пунктах или поли-

клиниках. В 30% случаев женщины объяснили отсутствие терапии высокой стоимостью противоостеопоротических препаратов или невозможностью их получения бесплатно. У 16% опрошенных лиц было сформировано стойкое нежелание лечиться вообще, а 5% респондентов не смогли назвать причину отсутствия терапии (рис. 2).

Обсуждение

Данные, полученные в разных странах, свидетельствуют о том, что только 44-58% пациентов, перенесших НП, начали противоостеопоротическое лечение. При этом Т. Mettyas и соавт. обнаружили, что препараты кальция назначались вдвое чаще, чем средства патогенетической терапии [19]. По нашим данным только препараты кальция и витамина D принимали 46%, 38%, 34% и 19% женщин в течение первых 4 месяцев, 1-го, 2-го и 3-го года после произошедшего перелома соответственно.

Следует отметить, что всем пациенткам рекомендовался прием препаратов кальция и витамина D дважды в день, что соответствовало клиническим рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу. Однако исследования в различных терапевтических дисциплинах показали, что как настойчивость, так и комплаентность терапии при однократном приеме лекарственного средства в течение дня достоверно лучше, чем при двукратном и тем более многократном режиме дозирования препаратов [20-22]. В двух центрах (в Москве и Санкт-Петербурге) было проведено исследование по изучению приверженности к лечению и предпочтений пациентов при различных схемах назначения препарата, содержащего кальций и витамин D. Оказалось, что 40% опрошенных предпочли бы однократный прием двукратному [23].

Необходимо помнить фразу английского биохимика Чарльза Энрике Дента о том, что «старческий остеопороз — это педиатрическое заболевание». Проблемы потребления кальция с пищей взрослыми закладываются в детском и юношеском возрасте. Восполнение недостатка поступления кальция и витамина D должно корректироваться и в период активного формирования скелета, и в зрелом возрасте, в том числе для лечения ОП и профилактики связанных с ним переломов.

В настоящее время рекомендуется подбирать необходимую дозировку кальция, предварительно подсчитывая поступающее его количество с пищей. При расчете суточного потребления к количеству этого элемента, поступившего с молочными продуктами, следует прибавить стандартную цифру 250 мг, соответствующую количеству кальция, в среднем получаемого из других пищевых источников [24]. Суточная потребность в кальции зависит от возраста и составляет 1000-1200 мг, а однократная доза — не более 600 мг. Для лучшего всасывания кальция в кишечнике нужен витамин D, при этом необходимое его количество также зависит от возраста. Кроме того, лица с большой массой тела, низким уровнем инсоляции, а также пациенты с ОП нуждаются в более высоких его дозах (табл. 2).

Наличие комбинированных препаратов кальция и витамина D с различным содержанием действующих веществ в одной таблетке позволяет персонализировать профилактику и лечение ОП. Наряду с лекарственными средствами, содержащими эквивалент 500 мг элементарного кальция, мы уже упоминали препарат НАТЕКАЛЬ D₃ в виде жевательных таблеток или для рассасывания, в состав которых входит карбонат кальция в количестве, эквивалентном 600 мг элементарного кальция, что может полностью покрыть суточную потребность в этом элементе в сочетании с продуктами питания,

Таблица 1
Приверженность к лечению препаратами кальция и витамина D после остеопоротических переломов

Кальций/витамин D	Опрос		
	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года
Настойчивость	57%	48%	32%
Комплаентность	77%	62%	53%
Приверженность	44%	30%	17%

Таблица 2
Нормы потребления витамина D, адаптировано из [24]

Возраст	Доза	Время года
19-50 лет	600-800 МЕ	С октября по апрель
Беременность и лактация	600-800-1000 МЕ	На всем протяжении
50-65 лет	800-1000 МЕ	С октября по апрель
Старше 65 лет	800-1000 МЕ	Круглогодично
Пациенты с ОП	800-2000 МЕ	Круглогодично

и 400 МЕ колекальциферола (нативного витамина D). Еще один комбинированный препарат НАТЕКАЛЬ 1000, который представляет собой таблетки, диспергируемые (растворяющиеся) в полости рта, также содержащие эквивалент 600 мг элементарного кальция и увеличенную до 1000 МЕ дозировку колекальциферола, что может обеспечить необходимое суточное количество и того и другого элемента как для первичной профилактики ОП, так и для лечения ОП и вторичной профилактики переломов у пациентов с ОП. Преимуществом данного препарата является то, что он принимается 1 раз в день и не требует запивания, растворяясь в ротовой полости за счет длительного контакта со слюной, способствуя более быстрому и эффективному ее насыщению лекарственным средством, что повышает качество его абсорбции и ускоряет поступление в системный кровоток [25]. Удобный режим приема является одним из факторов, улучшающим приверженность к назначенной терапии.

Заключение

Наше исследование показало, что кальций и витамин D назначались пациентам с остеопоротическими переломами значимо чаще, чем патогенетические противоостеопоротические лекарственные средства. Однако только 1/3 больных, начавших лечение, продолжили их прием в течение 3 лет, при этом соблюдали режим дозирования лишь около половины из них. Таким образом, отмечалось снижение приверженности к лечению этими препаратами с увеличением срока после произошедшего перелома, что демонстрирует необходимость более активного разъяснения пациенткам целесообразности длительного противоостеопоротического лечения, включая прием препаратов кальция и витамина D. Расширение линейки комбинированных препаратов кальция и витамина D позволяет индивидуализировать лечение с учетом реальной потребности в их составляющих и повысить приверженность к терапии за счет уменьшения кратности приема. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Kanis J. A., McCloskey E. V., Johansson H. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporosis Int. 2013; 24 (1): 23-57.
2. Баранова И. А., Белая Ж. Е., Гассер Р. В., Гриффит Д. Ф., Дженант Г. К., Дорофейков В. В., Евстигнеева Л. П., Ершова О. Б., Зендели А., Зоткин Е. Г., Кочиш А. Ю., Лами О., Лесняк О. М., Марченкова Л. А., Негодаева Е. В., Никитинская О. А., Обрирозе Б., Реш Х., Рожинская Л. Я., Сафонова Ю. А. и др. Остеопороз: руководство для врачей. М., 2016. 464 с.
[Baranova I. A., Belaya Zh. Ye., Gasser R. V., Griffith D. F., Dzenant G. K., Dorofeykov V. V., Yevstigneyeva L. P., Yershova O. B., Zendeli A., Zotkin Ye. G., Kochish A. Yu., Lami O., Lesnyak O. M., Marchenkova L. A., Negodayeva Ye. V., Nikitinskaya O. A., Obrirz'ye B., Resh Kh., Rozhinskaya L. Ya., Safonova Yu. A. i dr. Osteoporoz: rukovodstvo dlya vrachey. [Osteoporosis: a guide for doctors.] M., 2016. P. 464.]
3. Никитинская О. А., Торопцова Н. В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии // Фарматека. 2012; 6: 90-93.
[Nikitinskaya O. A., Toroptsova N. V. Sotsial'naya programma «Osteoskrining Rossiya» v deystvii [Social program «Osteoscreening Russia» in action] // Farmateka. 2012; 6: 90-93.]
4. Торопцова Н. В., Никитинская О. А., Беневоленская Л. И. Профилактика первичного остеопороза с помощью различных препаратов кальция // Остеопороз и остеопатии. 2005; 1: 36-39.
[Toroptsova N. V., Nikitinskaya O. A., Benevolenskaya L. I. Profilaktika pervichnogo osteoporoz s pomoshch'yu razlichnykh preparatov kal'tsiya [Prevention of primary osteoporosis using various calcium preparations] // Osteoporoz i osteopatii. 2005; 1: 36-39.]
5. Руководство по остеопорозу / Под ред. Беневоленской Л. И. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003. 524 с.
[Rukovodstvo po osteoporozu [Osteoporosis Guide] Pod red. Benevolenskoy L. I. M.: Binom. Laboratoriya znaniy, 2003. P. 524.]
6. Heaney R. P. Bone health // Am J Clin Nutr. 2007; 85 (1): 300S-303S.
7. Erdine S. Compliance with the treatment of hypertension: the potential of combination therapy // J Clin Hypertens (Greenwich). 2010; 12 (1): 40-46.
8. 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): 1435-1441.
9. Tang B. M., Eslick G. D., Nowson C. et al. Supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis // Lancet. 2007; 370: 656-666.
10. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
11. Ringe J. D., Christodoulakos G. E., Mellström D. et al. Patient compliance with alendronate, risedronate and raloxifene for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women // Current medical research and opinion. 2007; 23 (1): 2677-2687.
12. Kothawala P., Badamgarav E., Ryu S., et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis // Mayo Clinic Proceedings. 2007; 82 (12): 1493-1501.
13. Van Boven J. F., de Boer P. T., Postma M. J., Vegter S. Persistence with osteoporosis medication among newly-treated osteoporotic patients // Journal of bone and mineral metabolism. 2013; 31 (5): 562-570.
14. Berry S. D., Misra D., Hannan M. T., Kiel D. P. Low Acceptance of Treatment in the Elderly for the Secondary Prevention of Osteoporotic Fracture in the Acute Rehabilitation Setting // Aging Clin Exp Res. 2010; 22 (3): 231-237.
15. Лесняк О. М. и др. Приверженность российских пациентов лечению остеопороза (национальный проект «Сила в постоянстве») // Фарматека. 2008; 3: 73-79.
[Lesnyak O. M. i dr. Priverzhennost' rossiyskikh patsiyentov lecheniyu osteoporoz (natsional'nyy proyekt «Sila v postoyanstve») [Adherence of Russian patients to the treatment of osteoporosis (national project «Strength in Constancy»)] // Farmateka. 2008; 3: 73-79.]
16. Сафонова Ю. А., Зоткин Е. Г. Приверженность лечению пациентов с остеопорозом в реальной клинической практике // Остеопороз и остеопатии. 2010; 1: 114.
[Safonova Yu. A., Zotkin Ye. G. Priverzhennost' lecheniyu patsiyentov s osteoporozom v real'noy klinicheskoy praktike [Adherence to the treatment of patients with osteoporosis in real clinical practice] // Osteoporoz i osteopatii. 2010; 1: 114.]
17. Евстигнеева Л. П., Кузнецова Е. В., Низамутдинова Р. М., Лаврентьев А. С. Выявляемость и лечение остеопороза у пациентов старших возрастных групп с переломом дистального отдела предплечья // Уральский медицинский журнал. 2010; 7 (72): 91-96.
[Yevstigneyeva L. P., Kuznetsova Ye. V., Nizamutdinova R. M., Lavrent'yev A. S. Vyuyavlyayemost' i lecheniye osteoporoz u patsiyentov starshikh vrazrastnykh grupp s perelomom distal'nogo otdela predplech'ya [Detection and treatment of osteoporosis in patients of older age groups with a fracture of the distal forearm] // Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2010; 7 (72): 91-96.]
18. Den Uyl D., Geusens P. P., van Berkum F. N., et al. Patient preference and acceptability of calcium plus vitamin D3 supplementation: a randomised, open, cross-over trial // Clin Rheumatol. 2010; 29 (5): 465-472.
DOI: 10.1007/s10067-009-1328-3.
19. Mettys T., Carpenter C. Secondary prevention of osteoporosis in non-neck of femur fragility fractures: is it value for money? A retrospective, prospective and cross-sectional cohort study // J Orthop Surg Res. 2013; 8: 44.
DOI: 10.1186/1749-799X-8-44.
20. McGill J. B. Optimal use of beta-blockers in high-risk hypertension: a guide to dosing equivalence // Vasc Health Risk Manag. 2010; 1 (6): 363-372.
21. Kane S. Does treatment schedule matter? Once daily versus divided doses of 5-ASAs // Dig Dis. 2010; 28 (3): 478-482.
22. Price D., Robertson A., Bullen K., Rand C., Horne R., Staudinger H. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study // BMC Pulm Med. 2010; 10: 1.
23. Добровольская О. В., Сафонова Ю. А., Торопцова Н. В., Зоткин Е. Г. Приверженность терапии комбинированным препаратом кальция и витамина D при разных режимах дозирования // Фарматека. 2011; 10 (223): 75-79.
[Dobrovol'skaya O. V., Safonova Yu. A., Toroptsova N. V., Zotkin Ye. G. Priverzhennost' terapii kombinirovannym preparatom kal'tsiya i vitamina D pri raznykh rezhimakh dozirovaniya [Adherence to therapy with a combination of calcium and vitamin D at different dosage regimens] // Farmateka. 2011; 10 (223): 75-79.]
24. Белая Ж. Е., Белова К. Ю., Бордакова Е. В., Гильманов А. Ж., Гуркина Е. Ю., Дорофейков В. В., Ершова О. Б., Зазерская И. Е., Зоткин Е. Г., Каронова Т. Л., Лесняк О. М., Марченкова Л. А., Назарова А. В., Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Сафонова Ю. А., Скрипникова И. А., Торопцова Н. В., Ширина Л. В., Юренева С. В., Якушевская О. В. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом: рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу / Под ред. О. М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 96 с.
[Belaya Zh. Ye., Belova K. Yu., Bordakova Ye. V., Gil'manov A. Zh., Gurkina Ye. Yu., Dorofeykov V. V., Yershova O. B., Zazerskaya I. Ye., Zotkin Ye. G., Karonova T. L., Lesnyak O. M., Marchenkova L. A., Nazarova A. V., Pigarova Ye. A., Rozhinskaya L. Ya., Safonova Yu. A., Skripnikova I. A., Toroptsova N. V., Shirinyan L. V., Yureneva S. V., Yakushevskaya O. V. Profilaktika, diagnostika i lecheniye defitsita vitamina D i kal'tsiya sredi vzoslogo naseleniya i u patsiyentov s osteoporozom: rekomendatsii Rossiyskoy assotsiatsii po osteoporozu [Prevention, diagnosis and treatment of vitamin D and calcium deficiency among adults and in patients with osteoporosis: recommendations of the Russian Osteoporosis Association] Pod red. O. M. Lesnyak. M.: GEOTAR-Media, 2016. P. 96.]
25. Narang N., Sharma J. Sublingval mucosa as a route for systemic drug delivery // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2011; 3 (Suppl 2): 18-22.