

· 综述 ·

骨质疏松药物治疗率和依从性

林树峰 李毅中*

福建医科大学附属第二医院骨科, 福建 泉州 362000

中图分类号: R681.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 03-0439-06

摘要: 骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量低下、骨微结构破坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨代谢性疾病。骨质疏松性骨折是骨质疏松常见的并发症,多见于老年人,但在其他年龄段也有可能发病。脆性骨折好发部位多集中在髋关节、脊柱及腕关节。目前有多种现成的及有效的药物治疗骨质疏松症,如双膦酸盐、降钙素等。但由于医师及患者对骨质疏松知识不够熟悉、患者过度担心药物不良反应、抗骨质疏松药价格过高等因素的影响,骨质疏松症患者接受药物治疗率与依从性仍较低,这导致了骨密度增加减慢,骨折发生率增加,很大程度的加重了临床和经济负担。因此,提高骨质疏松患者的药物治疗率及依从性变得至关重要,早期的抗骨质疏松治疗和长期坚持服药可以缓解骨量流失甚至提升骨量,显著降低患者骨折风险。本文主要回顾综述了骨质疏松药物治疗率及依从性现状,影响药物治疗率和依从性的原因,以及提出改善骨质疏松药物治疗率和依从性的措施。

关键词: 骨质疏松症; 治疗率; 依从性

The treatment rate and compliance of anti-osteoporosis drugs

LIN Shufeng, LI Yizhong*

Department of Orthopedics, the Second Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian, China

* Corresponding author: LI Yizhong, Email: doctorlyz@ sina.com

Abstract: Osteoporosis (OP) is a systemic metabolic bone disease with decreased bone mass, destructive micro-structure, and increase of the fracture risk. Osteoporotic fracture is a common complication of osteoporosis, which happens mostly in the elderly, but it may also occur in other age groups. The most common sites of fragility fractures occur in the hip, spine, and wrist joints. There are a variety of available and effective treatment method for osteoporosis, such as bisphosphonates and calcitonin. However, due to factors such as insufficient knowledge of osteoporosis among doctors and patients, patients' excessive concerns about side effects of drugs, and high prices of anti-osteoporosis drugs, osteoporosis patients still have lower drug treatment rates and compliance. This leads to a slower increase in bone mineral density and an increase in the incidence of fractures, greatly increasing the clinical and economic burden. Hence, early anti-osteoporosis treatment and long-term adherence to medication can alleviate bone loss and even increase bone mass, which significantly reduces the risk of fracture. This article mainly reviews the current situation of osteoporosis drug treatment rate and compliance, the causes of drug treatment rates and compliance, and puts forward measure to improve the treatment rate and compliance of anti-osteoporosis drugs.

Key words: osteoporosis; rate of treatment; compliance

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量低下、骨微结构破坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性疾病^[1]。其严重的后果往往是造成骨质疏松性骨折,常见的骨折部位是髋关节。在年龄大于50岁的人群中,大约20%的女性和7%的男性受到骨质疏松的影响,这些人群中一半的人经历

着骨质疏松性骨折^[2]。由于人口结构的变化和人口的老龄化,骨质疏松症及其相关骨折的发病率将在未来急剧增加。目前我国有近2.1亿的人口超过60岁,约占总人口的15.5%,有近1.4亿的人口超过65岁,约占总人口的10.1%^[3]。据有关数据统计2006年我国有接近7000万人患有骨质疏松症,有超过2亿人骨量减少^[4]。2015年我国在主要部位发生骨质疏松性骨折约有269万例次,2035年约为483万例次,到2050年约达599万例次^[5]。骨质

* 通信作者: 李毅中, Email: doctorlyz@ sina.com

疏松性骨折会给我国医疗系统带来重大经济负担。我国 2015 年用于主要骨质疏松性骨折(髋关节、手腕、脊柱骨折)的医疗费用高达 720 亿元,据估计,2050 年将达到 1 630 亿元^[5]。研究表明即使在髋部等脆性骨折后才进行骨质疏松药物治疗,仍可以降低再次骨折的风险和死亡率^[6]。但骨质疏松性骨折患者的骨质疏松治疗率仍较低,大多数髋部脆性骨折的患者没有接受药物治疗预防第二次骨折^[7]。除此之外,骨质疏松症与其他慢性疾病类似,需要长期服药治疗,而不少患者出于各种原因往往会自行停药,差的依从性影响了药物的疗效。因此,要达到有效预防骨折的目的,提高药物治疗率与依从性十分重要。

1 骨质疏松药物治疗效果

在过去的 30 年中,我们对骨质疏松症的发病机制以及治疗该疾病新药的可用性的理解取得了显著进展。在 20 世纪 80 年代后期,医生治疗骨质疏松症的药物,除了雌激素、降钙素、钙剂和维生素 D 外,几乎没有其他可供选择的药物^[8]。如今,可供选择的药物包括基本补充剂(钙剂和维生素 D)、骨吸收抑制剂和骨形成促进剂、其他机制类药物及传统中药。

骨吸收抑制剂有降钙素和雌激素,还有选择性雌激素受体调节剂(雷洛昔芬),四种双膦酸盐(阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐、伊班膦酸盐和唑来膦酸)和核因子 κ B 受体活化体配体(RANKL)抑制剂(迪诺塞麦)。降钙素能抑制破骨细胞的生物活性、减少破骨细胞数量,减少骨量丢失并增加骨量。据 Binkley 等^[9]研究,在绝经后患有骨质疏松症的妇女服用降钙素 54 周后,患者腰椎骨密度较基线明显改善(1.03%, $P<0.001$),而服用安慰剂的患者腰椎骨密度较基线明显下降,两组间差异有统计学意义($P=0.027$)。绝经期雌激素能抑制骨转换,减少骨量丢失,降低骨折风险。国外一些研究表明,雌激素与安慰剂相比,除了增加多个部位的骨密度外,雌激素治疗可使骨折风险降低 24%[风险比(HR) 0.76, 95%CI 0.69~0.83]^[10]。但由于雌激素有增加心血管事件及乳腺癌的风险,雌激素现在主要用于短期治疗。雷洛昔芬是治疗绝经后骨质疏松症的一种合适的药物,雷洛昔芬的雌激素样作用是组织特异性的,因此雷洛昔芬不会刺激乳腺或子宫内膜组织。据日本学者 Iikuni 等^[11]研究,在对服用雷洛昔芬的骨质疏松患者进行有效性分析时,患者腰椎骨密度

在 6、12、24 个月和 36 个月后(分别提高为 2.51%、2.85%、4.76%和 3.51%)与基线水平相比,患者骨密度显著增加($P<0.001$)。双膦酸盐治疗可使骨质疏松椎体骨折减少 40%~70%,髋部骨折减少 40%~50%^[12]。使用迪诺塞麦治疗可使骨质疏松椎体骨折减少 68%,髋部骨折减少 40%^[13]。骨形成促进剂有甲状旁腺素类似物。甲状旁腺素类似物是当前促骨形成的代表性药物,国内已上市的有特立帕肽。在 FDA 批准特立帕肽治疗剂量的 20 g/d,发现椎骨折的风险降低 65%和非椎体骨折的风险降低 53%^[14]。其他机制类药物有锶盐、维生素 K₂等。但锶的使用与心肌梗死、血栓栓塞事件和罕见但严重的皮肤反应(药物疹伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状)风险的增加有关^[15]。四烯甲萘醌是维生素 K₂的一种同型物,具有提高骨量的作用。据我国学者研究^[16],使用采用四烯甲萘醌治疗,患者腰椎和股骨粗隆的骨密度较基线分别显著提高 1.2%和 2.7%。传统中药有淫羊藿苷类制剂、骨碎补总黄酮制剂。

综上所述,抗骨质疏松症的药物治疗效果显著,临床上对骨质疏松进行治疗的药物主要有促进成骨细胞、抑制破骨细胞两大类。且有多种给药的方式,例如:口服给药、静脉给药及肌肉注射等。目前常用的骨质疏松治疗药物为骨吸收抑制剂。其中,双膦酸盐是常用的抗骨吸收的一线药物^[17]。

2 骨质疏松症药物治疗率现状

尽管对骨质疏松有上述有效的治疗方法,但在骨质疏松的治疗缺口仍然巨大。例如,Klop 等^[18]报道,在英国,只有不到一半(45.5%)的患者在发生严重骨质疏松性骨折后接受了抗骨质疏松药物治疗。Gillespie 等^[19]指出,在美国,只有 17.1%的女性在第一次髋部骨折后接受了骨质疏松评估和治疗。Iba 等^[20]对 730 个骨质疏松患者进行调查,612 例(83.8%)患者未接受任何抗骨质疏松症药物治疗,仅有 118 例(16.2%)患者出院后接受骨质疏松症药物治疗。Marie 等^[21]回顾性分析当地 729 例脆性骨折患者的用药情况,发现这些患者骨质疏松药物治疗率只有 38.95%,其中使用钙剂和(或)维生素 D 的比例仅为 17.69%,使用双膦酸盐仅为 14.81%。

国内也有类似的研究报道,据 Wang 等^[22]一项多中心回顾性队列研究,观察 2008 年至 2012 年入院治疗的 50 岁以上的女性骨质疏松骨折患者,仅有

14%骨质疏松骨折患者服用双膦酸盐进行治疗。据余倩等^[23]报道,对2011年天津市城镇职工基本医疗保险参保人30%随机抽样样本中,骨质疏松症确诊患者人数为69 476人,其中只有20.6%的患者接受了药物治疗。许吴等^[24]对560例脆性骨折患者进行研究,发现仅有44.5%的老年脆性髋部骨折患者在住院期间接受骨质疏松治疗,出院后继续进行抗骨质疏松治疗的患者仅占39.6%。总而言之,骨质疏松的治疗率在全世界范围内仍普遍偏低。

3 影响骨质疏松症治疗率的因素

骨质疏松症的诊断不足是影响治疗的重要因素。造成骨质疏松患者低诊断率及低治疗率的原因,可能与骨科医生及其他相关的医生对骨质疏松知识不够熟悉及重视有关。Reza等^[25]对2 021名骨科医师进行问卷调查,发现仅不到10%的骨科医师在处理骨质疏松性骨折的患者时,会进行骨密度检查。Sang-Rim等^[26]报道在2008年至2011年间平均仅有35%的髋部骨折患者接受了骨密度检测,且在骨科医生未接受关于骨质疏松的相关教育前,骨质疏松症的治疗率仅只有15%。同时,Iba等^[20],在10年内从同一家医院收集数据表明,骨科医生在抗骨质疏松治疗方面所拥有的知识较薄弱时,脆性骨折术后抗骨质疏松药物治疗率仅为13.1%。

骨质疏松患者对骨质疏松症相关知识了解较少,使其低估其严重程度及过度的害怕药物罕见的不良反应,也影响着骨质疏松的治疗^[28]。例如双膦酸盐引起的罕见的股骨非典型骨折及下颌骨坏死;雌激素引起的心血管事件及乳腺癌风险等。Lindsay等^[27]的调查显示,约有43.9%和24.3%的患者分别因担心药物的副作用和认为骨质疏松不严重而未接受抗骨质疏松治疗;Yu等^[28]发现在美国55岁及以上的骨质疏松患者中,其中77.3%的患者未开始骨质疏松治疗的主要原因是不良反应的担忧。虽然这些不良反应只与个别药物有关,但患者对这些风险的认识已经扩展到所有骨质疏松症药物。

骨质疏松的治疗率也与患者的年龄及性别有关,男性及年轻患者的骨质疏松治疗率较女性患者低。据Wang等^[29]报道,在40~49岁接受抗骨质疏松药物治疗的骨质疏松患者中,接受抗骨质疏松药物治疗的比例非常小(女性:2.6%,男性:1.3%)。在70~79岁和80岁以上的女性骨质疏松患者中,接受抗骨质疏松药物治疗的比例分别为37.0%和

47.4%,但仍普遍偏低。男性骨质疏松患者使用抗骨质疏松药物的比例更低(70~79岁:16.5%,≥80岁:23.2%)。这可能与骨质疏松症的发病率随着年龄的增长而增加有关,在80岁及以上人群中骨质疏松发病率最高^[29]。并且男性及年轻患者,由于骨质疏松不太严重或意识不强导致骨质疏松治疗率低下。

4 提高骨质疏松药物治疗率

骨质疏松症与其他慢性疾病类似,需要早期科学的管理才能减少并发症的发生,尽早开始抗骨质疏松治疗可以缓解骨量流失甚至提升骨量。医生在骨质疏松症治疗上起到重要作用,提高骨科医师及相关医师对骨质疏松症的认识,可以使骨质疏松患者的治疗率有所提高。有研究^[26]报道,对骨科医师及相关医师进行骨质疏松症相关知识培训后,骨质疏松的治疗率由15%提高至32%。在医生拥有较丰富的抗骨质疏松治疗经验时,脆性骨折术后抗骨质疏松药物治疗率由13.1%提升16.2%^[20]。对方医师进行骨质疏松相关知识的教育后,患者4个月内钙剂的摄入量有所增加(研究组和对照组,30%比19%, $P=0.011$)^[30]。

为了使患者加深对骨质疏松症的认识及减少对药物罕见不良反应的担忧,应加大对骨质疏松患者相关知识的宣教,教育干预可能提高患者的骨质疏松知识及认识到一些健康的指导行为(包括钙和维生素D摄入和体育活动),使患者认识到骨质疏松性骨折的风险非常大,处方治疗不仅有效,而且安全,没有长期伤害,没有同样有效替代的非药物治疗,而且治疗不会显著改变他们的生活习惯或影响日常生活。除此之外,应根据患者的经济、身体及家庭情况制定适合患者的诊疗方案。与任何治疗决定一样,医生必须让患者参与进来,并确保针对每个患者的特定治疗是根据他们的喜好及实际情况量身定制的。积极参与治疗决策会提高患者治疗率。

5 骨质疏松治疗药物依从性现状

骨质疏松是一种需要长期服药的慢性疾病,需要高达80%以上的依从性和至少3年的长期治疗时间才能达到最大的治疗效果。Black等^[31]更认为需要长达5年以上的治疗时间,甚至有的学者主张终生服药。骨质疏松症药物的潜在临床疗效中,约有50%可能由于药物依从性差而丧失^[32],而药物依从性降低会显著增加骨质疏松症治疗的成本。因此,

良好的依从性是治疗骨质疏松等慢性疾病的重要因素。

然而,在临床实际治疗中,接受抗骨质疏松初始治疗的患者不到70%,能坚持服药1年患者不足50%,而能坚持1年以上更低^[33]。来自于不同国家的不同研究一致表明了低的药物治疗依从性。例如,一项回顾性队列研究对55岁的美国女性进行骨质疏松治疗,报告称在6个月、12个月和24个月时分别有45%、58%和70%的患者停止使用抗骨质疏松药物^[34]。Martínmerino等^[35],对95 057名大于50岁的骨质疏松患者服药依从性进行研究,治疗1年后,患者的停药率高达51%。杜艳萍等^[36],对200名绝经后妇女使用抗骨质疏松药物进行研究,发现仅仅在治疗1年后,停药率达35%。服药依从性差是目前骨质疏松症药物治疗中广泛存在的临床问题。

6 影响骨质疏松症依从性的因素

大多数关于骨质疏松症的研究得出结论,该疾病的特异性可能对治疗依从性有相关影响。骨质疏松的患者,在骨折发生前,不会引起疼痛或其他症状,所以患者很可能低估其严重程度,其停药概率明显高于有症状的患者^[36]。双能X线骨密度仪(DXA)骨密度检测是诊断骨质疏松的金标准,但由于骨密度测量精度的限制,患者需要治疗1年以上才会出现有意义的变化^[24],同时据有关统计表明中国每百万人口拥有的骨密度仪不足一台^[37],且主要集中在大城市,这使骨质疏松患者治疗后不能清楚地了解到药物疗效,导致患者服药依从性变差。

患者担心药物的不良反应及担心药物的长期安全性也是降低依从性的重要因素,这一点Lindsay等^[27]在研究中也证实了,约有20.4%的患者担忧药物的不良反应而停止服药,约30.3%的患者因担心药物长期安全性而停止用药。同时,患者的文化水平及经济基础也决定了用药依从性。文化水平较高的患者其停药率是较低者的0.43倍^[36],文化水平在一定程度上帮助患者更好的接受新知识,并使其对自身的健康更加关注。年龄的增长被认为是影响依从性的一个重要因素^[35]。随着年龄增长,老年患者可能同时罹患多种疾病,而与其他如心脑血管等慢性疾病相比,骨质疏松症最容易被忽视,因此当患者因服药太多顾虑不良反应或者用药有冲突时,首先会选择停用抗骨质疏松药物^[36]。

据Ayesha等^[38]研究,药物使用频率与药物依

从性显著相关,每周和每月服药的患者与每日服药的患者相比,依从性分别高出5倍和8倍,每周与每日治疗($OR=5.7$, 95% $CI:2.7\sim11.8$);每月治疗与每日治疗($OR=8.0$, 95% $CI:4.0\sim16.1$)。与其他所有慢性疾病一样,药物的价格是影响患者能否坚持用药的一个重要因素,对于价格较高的药物或患者用药仅有小部分医保,都是其难以坚持用药的原因。国外学者研究,约有14.9%的患者因药物费用过高而停止用药^[27]。此外,对治疗的依从性可能取决于不同国家卫生系统对骨质疏松症治疗的实际覆盖范围,与其他类似的常见非传染性慢性病相比,骨质疏松症往往没有引起卫生提供者和政府相应的重视^[39]。

7 提高骨质疏松依从性措施

对于骨质疏松患者来讲,低的药物依从性使骨密度增加减慢,骨折发生率增加,导致严重的临床和经济负担。因此,提高骨质疏松患者治疗依从性,显得至关重要。通过告知患者骨质疏松相关知识及骨质疏松治疗的益处和目标,并且提高社区医院对疾病及其并发症(脆性骨折)的认识可提高依从性。Nielsen等^[40]研究证实,在对骨质疏松患者进行相关教育后,患者对骨质疏松症及坚持治疗的知识有了显著提高。并且在为期2年的随访后,受教育后的患者坚持药物治疗的比例显著高于对照组(92% vs 80%, $P=0.006$)。或由护士或者医生通过电话回访,询问患者用药情况,或者通过行为干预包括设定闹钟、日历和药盒提示服药,可提高患者依从性。国外的研究报道,通过电话随访和行为干预表明,干预组(69.8%)与对照组的患者(40.5%)在随访6个月后的依从性水平有显著差异^[41]。

重视骨质疏松患者治疗时的检查,如骨密度、骨转换标志物等,能显著提高患者依从性。且有研究发现骨密度检测能使高风险骨折的病人更易接受治疗^[42]。此外,PINP及CTX等骨转换标志物反应了药物对骨组织的早期作用。低反应可能在治疗开始后不久发现,可能表明低依从性,低生物利用度,与其他药物的相互作用,或存在继发性骨质疏松症。当出现低反应时,骨科医师可根据患者自身情况调节药物,减少不良反应发生,使患者得到更好的治疗。Delmas等^[43]对2 302名骨质疏松患者进行分组研究,发现定时监测骨转换标志物组的患者用药依从性高达80%。骨转换标志物测定已被用作改善治疗依从性的干预措施^[44]。除此之外,不同的给

药方案和依从性相关,使用服药间隔较长的药物(如每月一次或每周一次),能较每日服药的患者依从性提高^[38]。通过对1 150名日本患者的问卷调查,研究了他们对骨质疏松治疗的偏好:60.3%的人喜欢一周一次的药物,24%的人喜欢一个月一次的药物。如果医生推荐一个月一次的药物,32.5%的人愿意更换,31.8%的人不愿意更换,35.7%的人愿意继续使用他们目前的药物^[45]。

卫生系统及政府应提高对骨质疏松症的重视,将骨质疏松症确立为国家卫生优先事项,并提供相应的人力和财力资源,以确保在其管辖范围内为所有患者提供最佳治疗,减低额外的医疗支出,从而提高患者用药依从性^[46]。此外,可以通过组织骨质疏松患者俱乐部或者构建骨质疏松数字化平台进行,对骨质疏松患者进行健康管理及教育,能提高患者依从性。罗展鹏等^[47]证实钙剂、维生素D及双膦酸盐类药物依从性良好的人数均随着时间的推移呈显著降低的趋势($P<0.05$),强化骨质疏松健康管理,使各种药物依从性良好的患者人数显著提高。

7 结论

因此,提高患者骨质疏松治疗率和药物依从性是达到骨质疏松治疗目标,即降低骨折率的最重要措施。

【参 考 文 献】

- [1] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(1): 23-57.
- [2] Bleibler F, Konnopka A, Benzinger P, et al. The health burden and costs of incident fractures attributable to osteoporosis from 2010 to 2050 in Germany—a demographic simulation model[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(3): 835-847.
- [3] 中华人民共和国国家统计局. 中国统计年鉴[M]. 北京: 中国统计出版社, 2015.
- [4] 中国健康促进基金会骨质疏松防治中国白皮书编委会. 骨质疏松症中国白皮书[J]. *中华健康管理学杂志*, 2009, 3: 148-154.
- [5] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis related fractures and costs in China: 2010-2050[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(7): 1929-1937.
- [6] Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(18): 1799-1809.
- [7] Hagino H, Sawaguchi T, Endo N, et al. The risk of a second hip fracture in patients after their first hip fracture[J]. *Calcif Tissue Int*, 2012, 90(1): 14-21.
- [8] Khosla S, Hofbauer L C. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(11): 898-907.
- [9] Binkley N, Bone H, Gilligan JP, et al. Efficacy and safety of oral recombinant calcitonin tablets in postmenopausal women with low bone mass and increased fracture risk: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(11): 2649-2656.
- [10] Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effect of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial[J]. *JAMA*, 2006, 290: 1729-1738.
- [11] Iikuni N, Hamaya E, Yokoyama S, et al. Safety and effectiveness profile of raloxifene in long-term, prospective, postmarketing surveillance[J]. *J Bone Miner Metab*, 2012, 30(6): 674-682.
- [12] Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy[J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(6): 733-759.
- [13] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 756-765.
- [14] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (134) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1434-1441.
- [15] Abrahamsen B, Grove EL, Vestergaard P. Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25: 757-762.
- [16] Jiang Y, Zhang ZL. Menatetrenone versus alfacalcidol in the treatment of Chinese postmenopausal women with osteoporosis: a multicenter, randomized, double-blinded, double-dummy, positive drug-controlled clinical trial[J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 121-127.
- [17] 祝俊雄, 宋纯理. 骨质疏松及其骨折的局部药物治疗[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(6): 806-813.
- [18] Klop C, Gibson-Smith D, Elders PJ, et al. Anti-osteoporosis drug prescribing after hip fracture in the UK: 2000-2010[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(7): 1919-1928.
- [19] Gillespie CW, Morin PE. Osteoporosis-related health services utilization following first hip fracture among a cohort of privately-insured women in the United States, 2008-2014: an observational study[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(5): 1052-1061.
- [20] Iba K, Dohke T, Takada J, et al. Improvement in the rate of inadequate pharmaceutical treatment by orthopaedic surgeons for the prevention of a second fracture over the last 10 years[J]. *J Orthopaed Sci*, 2018, 23(1): 1-5.
- [21] Marie V, Pascal C, Guillaume C, et al. Low osteoporosis treatment initiation rate in women after distal forearm or proximal

- humerus fracture: a healthcare database nested cohort study[J]. PLoS One, 2015, 10(12):e0143842.
- [22] Wang O, Hu Y, Gong S, et al. A survey of outcomes and management of patients post fragility fractures in China[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(11):2631-2640.
- [23] 余倩, 吴晶. 骨质疏松症患者药物依从性及影响因素分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(7):789-794.
- [24] 许昊, 王培文, 李毅中, 等. 骨密度检测对脆性髋部骨折患者骨质疏松诊疗率的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(7):784-787.
- [25] Reza S, Mohamad Reza A. Knowledge of orthopaedic surgeons in managing patients with fragility fracture[J]. Int Orthopaed, 2012, 36(6):1275-1279.
- [26] Sang-Rim K, Yong-Chan H, Yong-Geun P, et al. Orthopedic surgeon's awareness can improve osteoporosis treatment following hip fracture: a prospective cohort study[J]. Bone, 2011, 26(11):1501-1507.
- [27] Lindsay BR, Temitope O, Jennifer B, et al. Patient-reported barriers to osteoporosis therapy[J]. Archiv Osteoporos, 2016, 11(1):19.
- [28] Yu J, Breneman SK, Sazonov V, et al. Reasons for not initiating osteoporosis therapy among a managed care population. Patient Prefer Adherence, 2015, 9:821-830.
- [29] Wang CY, Fu SH, Yang RS, et al. Age and gender-specific epidemiology, treatment patterns, and economic burden of osteoporosis and associated fracture in Taiwan between 2009 and 2013[J]. Archiv Osteoporos, 2017, 12(1):92.
- [30] Hill DA, Cacciatore M, Lamvu GM. Electronic prescribing influence on calcium supplementation: a randomized controlled trial[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 202(3):236.e1-e5.
- [31] Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX): a randomized trial[J]. JAMA, 2006, 296:2927-2938.
- [32] Hilgsmann M, Rabenda V, Bruyere O, et al. The clinical and economic burden of non-adherence with oral bisphosphonates in osteoporotic patients[J]. Health Policy, 2010, 96:170-177.
- [33] Bianchi ML, Duca P, Vai S, et al. Improving adherence to and persistence with oral therapy of osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(5):1629-1638.
- [34] Balasubramanian A, Brookhart MA, Goli V, et al. Discontinuation and reinitiation patterns of osteoporosis treatment among commercially insured postmenopausal women[J]. Int J Gen Med, 2013, 6:839-848.
- [35] Martínmerino E, Huertaálvarez C, Prietoalambra D, et al. Cessation rate of anti-osteoporosis treatments and risk factors in Spanish primary care settings: a population-based cohort analysis[J]. Archiv Osteoporos, 2017, 12(1):39.
- [36] 杜艳萍, 朱汉民, 李慧林, 等. 绝经后妇女使用抗骨质疏松症药物的依从性及其影响因素分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(2):139-142.
- [37] Ebeling P. The Asia-Pacific regional audit-epidemiology, costs, and burden of osteoporosis in India 2013: A report of International Osteoporosis Foundation[J]. Indian J Endocrinol Metabol, 2014, 18(4):449.
- [38] Ayesha Jaleel, Kenneth G Saag, Maria I. Danila Improving drug adherence in osteoporosis: an update on more recent studies[J]. Ther Adv Musculoskel Dis, 2018, 10(7):141-149.
- [39] Harvey NC, McCloskey EV, Mitchell PJ, et al. Mind the (treatment) gap: a global perspective on current and future strategies for prevention of fragility fractures[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(5):1507-1529.
- [40] Nielsen D, Ryg J, Nielsen W, et al. Patient education in groups increases knowledge of osteoporosis and adherence to treatment: A two-year randomized controlled trial[J]. Patient Educ Couns, 2010, 81(2):155-160.
- [41] Cook PF, Emiliozzi S, McCabe MM. Telephone counseling to improve osteoporosis treatment adherence: an effectiveness study in community practice settings[J]. Am J Med Qual, 2007, 22:445-456.
- [42] Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, et al. The care gap in diagnosis and treatment of women with a fragility fracture[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(1):79-86.
- [43] Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(4):1296-1304.
- [44] Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(4):1296-1304.
- [45] Makita K, Okano H, Furuya T, et al. Survey of the utility of once-monthly bisphosphonate treatment for improvement of medication adherence in osteoporosis patients in Japan[J]. J Bone Miner Metab, 2015, 33(1):55-60.
- [46] Harvey NC, McCloskey EV, Mitchell PJ, et al. Mind the (treatment) gap: a global perspective on current and future strategies for prevention of fragility fractures[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(5):1507-1529.
- [47] 罗展鹏, 马远征, 王亮, 等. 基于数字化平台的持续化骨质疏松健康管理对生活习惯、药物依从性的长期影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(3):337-341.

(收稿日期: 2018-11-28; 修回日期: 2019-02-01)