

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**FARMACEUTICKÁ FAKULTA  
V HRADCI KRÁLOVÉ**

**Katedra sociální a klinické farmacie**

**Kalcitonin v léčbě osteoporózy**

**Calcitonin in the therapy of osteoporosis.  
(diplomová práce)**

**Marcela Drdlová**

**Vedoucí katedry: Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.  
Školitel: Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.  
Konzultant: Mgr. Magda Vytřísalová**

**HRADEC KRÁLOVÉ 2006**

Chtěla bych ze srdce poděkovat Mgr. Magdě Vytřísalové za odborné vedení a všestrannou pomoc, cenné rady a podnětné připomínky při zhotovování mé diplomové práce.

Za ochotu a vytvoření příjemných pracovních podmínek pro sběr základních dat do našeho projektu bych chtěla poděkovat MUDr. Točíkovi, primáři druhého interního oddělení Nemocnice Jihlava, a sestřám a lékařům z Osteologické ambulance jihlavské nemocnice.

## OBSAH

<b>1.</b>	<b>ÚVOD A CÍL PRÁCE .....</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>REŠERŠNÍ ČÁST .....</b>	<b>8</b>
	Kalcitonin.....	8
2.1.	Fyzikální a chemické vlastnosti .....	8
2.2.	Rozdělení .....	8
2.3.	Syntéza.....	8
2.4.	Mechanismus účinku.....	9
2.5.	Kalcitoninové receptory .....	9
2.6.	Farmakokinetika.....	9
2.7.	Farmakodynamika.....	10
2.8.	Ovlivnění rizika zlomenin obratlů podáváním kalcitoninu.....	11
2.9.	Ovlivnění minerální denzity kosti a kostní přestavby kalcitoninem.....	12
2.10.	Studie PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporosis Fracture).....	13
	2.10.1. Vertebrální zlomeniny.....	14
	2.10.2. Nevertebrální zlomeniny.....	14
	2.10.3. Minerální denzita kosti (BMD).....	14
	2.10.4. Markery kostního metabolismu .....	14
	2.10.5. Nepříznivé účinky .....	14
	2.10.6. Jaké závěry lze odvodit? .....	15
2.11.	Studie QUEST (Qualitative Effects of Salmon Calcitonin Treatment Study)..	15
2.12.	Analgetický účinek kalcitoninu v léčbě osteoporotických zlomenin.....	16
	2.12.1. Vliv S-CT na akutní bolest.....	16
	2.12.2. Vliv CT na chronickou bolest.....	17
	2.12.3. Vliv cesty podání na analgetický účinek CT .....	18
2.13.	Alergie na kalcitonin.....	19
2.14.	Protilátky proti kalcitoninu .....	19
2.15.	Rezistence na kalcitonin, fenomén úniku – escape fenomén.....	20
2.16.	Zátěžový test .....	21
2.17.	Cesty podání kalcitoninu.....	21
2.18.	Kalcitonin v léčbě mužské osteoporózy.....	22
2.19.	Kalcitonin v léčbě osteoporózy navozené glukokortikoidy .....	23
2.20.	Použití kalcitoninu v léčbě algodystrofického syndromu.....	23
2.21.	Účinky kalcitoninu při terapii Pagetovy kostní choroby .....	23
2.22.	Srovnání kalcitoninu a ostatních anti-resorpčních léčiv.....	24
2.23.	Těhotenství a laktace.....	25
2.24.	Indikace .....	25
2.25.	Kontraindikace .....	25
2.26.	Vedlejší účinky .....	25
2.27.	Dávkování kalcitoninu při léčbě osteoporózy.....	26
2.28.	Léčivé přípravky obsahující kalcitonin registrované v ČR.....	26
<b>3.</b>	<b>PRAKTICKÁ ČÁST.....</b>	<b>28</b>
3.1.	Metodika projektu .....	28
3.2.	Metodika analýzy .....	30
3.3.	Statistické hodnocení .....	33
3.4.	Výsledky .....	33
	3.3.1. Charakteristiky základního souboru.....	33
	3.3.2. Compliance .....	41
	3.3.3. Obtíže s CT .....	46

<b>3.4.</b>	<b>Diskuse .....</b>	<b>47</b>
3.4.1.	Obecný úvod .....	47
3.4.2.	Charakteristiky základního souboru.....	48
3.4.3.	Compliance .....	52
3.4.4.	Subjektivně vnímané nežádoucí jevy spojené s užíváním CT .....	53
<b>4.</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>54</b>
<b>5.</b>	<b>PŘÍLOHY .....</b>	<b>55</b>
	Příloha č.1. Formulář dotazníku pro pacientky s osteoporózou, delší verze. ....	55
	Příloha č.2. Formulář dotazníku pro pacientky z kontrolní skupiny, kratší verze. ....	61
<b>6.</b>	<b>SEZNAM LITERATURY .....</b>	<b>65</b>

# 1. ÚVOD A CÍL PRÁCE

Osteoporóza je nejčastější onemocnění kostního metabolismu, je charakterizována snižováním kostní hmoty, což predisponuje nemocné ke zvýšenému riziku zlomenin. Faktem je, že incidence osteoporózy stoupá, a to nejen u postmenopauzálních žen, ale v současné době i u dalších skupin – u pacientů léčených kortikosteroidy a s prodlužující se střední délkou života je často diagnostikována i u mužů.

Hormon kalcitonin byl objeven před více než 40 lety, a jako účinný léčivý přípravek se používá již více než čtvrt století. Přirozeně se vyskytuje v organismu a působí přes své specifické receptory. Dokáže inhibovat aktivitu osteoklastů, a v tímto v podstatě fyziologickém účinku se liší od většiny ostatních antiresorpčních léků. Snižuje riziko vertebrálních fraktur, zmírňuje bolest po zlomenině a urychluje časnou mobilizaci. Dříve byl podáván pouze ve formě parenterálních injekcí, dnes se užívá i jako nosní sprej a v budoucnu by se jeho použití po vyvinutí perorální formy mohlo rozšířit o další choroby. Na základě jeho dlouhého užívání je potvrzena jeho bezpečnost. Problémem je ale stále častější vznik rezistence na dlouhodobou léčbu kalcitoninem.

**Cílem rešeršní části bylo zpracovat nalezené informace a vytvořit profil kalcitoninu zaměřený hlavně na data týkající se jeho využití v léčbě osteoporózy. Důraz jsme kladli na výsledky klinických studií.**

**Cílem praktické části bylo zjistit lékovou compliance, subjektivní nežádoucí jevy vyskytující se při léčbě nasálním kalcitoninem a charakteristiky žen, které se jím momentálně léčí nebo s jeho užíváním uvádějí zkušenost.**

## **Seznam použitých zkratk:**

ALP	alkalická fosfatáza
AOL	ambulance odborného lékaře
Arg	arginin
Asn	asparagin
BMC	kostní obsah minerálů
BMD	minerální denzita kosti (bone mineral density)
BMI	body mass index
cAMP	cyklický adenosin monofosfát
CGRP	CT gene-related peptid
CNS	centrální nervová soustava
CT	kalcitonin
CTX	C-terminální telopeptidy kolagenu typu 1
Cys	cystein
DXA	dvouenergiová rentgenová absorpciometrie
EKG	elektrokardiogram
FDA	Food & Drug Administration
GIT	gastrointestinální trakt
Gln	glutamin
Glu	kyselina glutamová
Gly	glycin
H-CT	lidský kalcitonin
His	histidin
HRT	hormonální substituční terapie
IgE	imunoglobulin E
IU	mezinárodní jednotky
Leu	leucin
Lys	lysin
M-CSF	kolonie stimulující faktor pro makrofágy
Mr	relativní molekulová hmotnost
MRI	magnetická rezonance
m-RNA	mitochondriální ribonukleová kyselina
NSAID	nesteroidní antiflogistikum
NS-CT	lososí kalcitonin- nosní sprej
NTX	N-terminální telopeptidy kolagenu typu 1
PP	poradenské pracoviště
Pro	prolin
PTH	parathormon
S-CT	lososí kalcitonin
sCTX	sérový C-terminální telopeptid kolagenu typu 1
Ser	serin
sNJ	subjektivně vnímané nežádoucí jevy související s terapií
sNTX	sérový N-terminální telopeptid kolagenu typu 1
Thr	threonin
TNF $\alpha$	tumor nekrosis faktor alfa
TRAP	tartarát rezistentní kyselá fosfatáza
Tyr	tyroxin
Val	valin
VAS	vizuální analogová stupnice

VIP vasoaktivní intestinální peptid  
vit. D vitamin D

## 2. REŠERŠNÍ ČÁST

### Kalcitonin

#### 2.1. Fyzikální a chemické vlastnosti

Hormon kalcitonin (CT) je jednořetězcový polypeptid tvořený dvaatřiceti aminokyselinami.<sup>67</sup>

Pro terapeutické účely se užívá syntetický lososí kalcitonin - salcatonin.<sup>33</sup> Od lidského se liší v šestnácti aminokyselinách.<sup>40</sup>

V Českém lékopise 2002 je článek týkající se lososího CT (S-CT). *Calcitoninum salmonis* - je syntetický polypeptid, jehož struktura odpovídá kalcitoninu lososímu I.

Sled aminokyselin tohoto kalcitoninu je: H- Cys- Ser- Asn- Leu- Ser- Thr- Cys- Val- Leu- Gly- Lys- Leu- Ser- Gln- Glu- Leu- His- Lys- Leu- Gln- Thr- Tyr- Pro- Arg- Thr- Asn- Thr- Gly- Ser- Gly- Thr- Pro- NH<sub>2</sub>). Strukturální vzorec tohoto hormonu je C<sub>145</sub>H<sub>240</sub>N<sub>44</sub>O<sub>48</sub>S<sub>2</sub>.

Relativní molekulová hmotnost (Mr) výše uvedeného CT je 3 431,88.<sup>17</sup>

Struktura dvanácti známých, druhově specifických, CT má společné charakteristiky: jde vždy o řetězec 32 aminokyselin.<sup>67</sup> 3. 4. 5. 6.7. 9.28.a 32. aminokyseliny jsou shodné.<sup>58</sup> Mezi 1. a 7. aminokyselinou na N-terminálním úseku se nachází disulfidický můstek a společný je i amid prolinu na C-terminální straně.<sup>67</sup> Variabilita ostatních částí je zřejmě zdrojem variability v účinnosti a trvání účinku u jednotlivých druhů.<sup>82</sup>

S-CT pro terapeutické účely je připravován synteticky a má stejnou sekvenci aminokyselin jako přirozený vyskytující se v lososu.<sup>40</sup>

Jako substanci - S-CT - chápeme bílý nebo téměř bílý prášek snadno rozpustný ve vodě. Získává se chemickou syntézou a je dostupný jako acetát.<sup>17</sup>

Dohodou bylo stanoveno, že při označování přípravků obsahujících kalcitonin lososí odpovídá **1 mg kalcitoninu lososího 6 000 mezinárodních jednotek (IU)** biologické účinnosti.<sup>17</sup>

#### 2.2. Rozdělení

CT bývají podle struktury rozděleny do tří skupin:

- prasečí, ovčí a skotu- shodují se ve 28 aminokyselinách
- potkaní a lidský – mají 30 stejných aminokyselin
- lososí a úhoří – liší se ve třech aminokyselinách<sup>58</sup>

#### 2.3. Syntéza



CT u savců<sup>40</sup> secernují parafolikukární C buňky štítné žlázy.<sup>8</sup> Nejsilnějším stimulem pro sekreci CT je požití jídla s vyšším obsahem vápníku. Sekrece je mohutně stimulována i pentagastrinem.<sup>33</sup> Parafolikukární buňky dále aktivuje i glukagon, cholecystokinin, sekretin, vasoaktivní intestinální peptid (VIP), ethanol, acidóza a glukokortikoidy. CT se tvoří i v septickém stavu. Sekreci CT snižuje kalcitriol.<sup>67</sup> V plazmě se nacházejí mnohočetné formy CT, od monomeru až po komplexy o  $M_r=60\ 000$ .<sup>33</sup>

Genový komplex pro CT zahrnuje dva známé geny a to alfa a beta, oba se nacházejí na jedenáctém chromozomu. Jsou umístěné mezi geny pro katalázu a parathyroidní hormony.<sup>82</sup>

Regulace exprese tkáňově specifických CT se doposud intenzivně studuje.<sup>82</sup>

## 2.4. Mechanismus účinku

CT je endogenní hormon, který se podílí na **regulaci homeostázy vápníku** společně s parathormonem a vitaminem D (vit.D).<sup>67</sup>

Hlavními cílovými buňkami pro CT jsou osteoklasty, obsahující v buněčné membráně specifické receptory, jejichž prostřednictvím CT snižuje osteoklastickou aktivitu. CT ovlivňuje nejen funkci, ale i délku a přežívání osteoklastů.<sup>33</sup>

CT **inhibuje sekreční aktivitu osteoklastů**, především brání syntéze a uvolňování tartarát rezistentní kyselé fosfatázy (TRAP). Dále redukuje kyselou sekreci osteoklastů pomocí změny aktivity  $\text{Na}^+\text{K}^+$ ATP-ázy, lokalizací karboanhydrázy a přímo inhibicí  $\text{H}^+$ ATP-ázy.<sup>40</sup>

## 2.5. Kalcitoninové receptory

CT receptor je membránového typu se sedmi transmembránovými doménami a jednou dlouhou extracelulární doménou, která s vysokou afinitou váže CT.<sup>83</sup>

Na jednom osteoklastu se nachází přibližně jeden milion receptorů pro CT. Všechny CT receptory váží s vysokou afinitou CT a s nízkou afinitou mohou poutat i CT gene-related peptid (CGRP), amylin a adrenomedullin.<sup>82</sup>

Pro lidský CT existuje víc typů receptorů podle sestřihu a spojení primární mitochondriální ribonukleové kyseliny (mRNA) vzniklé po přepisu genu pro lidský CT.<sup>55</sup>

Bohužel je zatím málo zřejmé, jak je regulována exprese tohoto genu. Zatím je známo, že CT může expresi inhibovat pomocí transkripčních mechanismů. Také se ví, že expresi receptoru stimulují glukokortikoidy a že je tato exprese u osteoklastů down-regulována během osteoklastogeneze.<sup>40</sup> Již dříve bylo objeveno, že kolonie stimulující faktor pro makrofágy (M-CSF) a jaderný faktor beta regulují expresi a funkci kalcitoninových receptorů u lidských osteoklastů.<sup>82</sup>

Zajímavé také je, že se CT receptory během těhotenství vyskytují v prsní tkáni.<sup>40</sup>

## 2.6. Farmakokinetika

CT jsou při styku s žaludeční sliznicí denaturovány, a proto je (prozatím) nezbytná jejich parenterální aplikace.

Po intramuskulární nebo subkutánní injekci je absolutní biologická dostupnost přibližně 70 %. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo do jedné hodiny po podání. Eliminační poločas je 70-90 minut. S-CT a jeho metabolity se vylučují až z 95 % ledvinami, podíl původního léku činí 2 %. Zdánlivý distribuční objem je 0,15-0,30 litru/kg, na proteiny se váže 30-40 % CT.

Biologická dostupnost po nasálním podání vztažená k parenterálnímu je mezi 3 až 5 %. S-CT je rychle absorbován nosní sliznicí a vrcholu koncentrace v plazmě je dosaženo v průběhu první hodiny po podání. Poločas vylučování byl vypočítán přibližně na 16 až 43 minut a nebyla prokázána akumulace přípravku ani po opakovaných dávkách.<sup>5</sup>

Biologický poločas eliminace lidského CT je kratší než lososího.<sup>67</sup>

Vychytávání CT je nejvyšší v kostech, v játrech a v ledvinách. CT nepřestupuje placentární bariéru.<sup>67</sup>

Metabolizace lidského CT se uskutečňuje hlavně v játrech, kdežto S-CT je degradován v ledvinách a částečně v cirkulaci a periferních tkáních.<sup>67</sup>

Podle studie provedené Schlemmerem a kol. je vhodnější aplikovat CT ráno, protože v jeho studii se vliv večerního nebo ranního podávání na markery kostní přestavby neukázal být lepší vliv po ranní aplikaci.<sup>61</sup>

## 2.7. Farmakodynamika

Účinky CT spočívají ve zvýšené renální exkreci kalcia, sodíku a fosfátů<sup>67</sup> i dalších iontů (K, Mg) způsobené snížením jejich reabsorpce,<sup>33</sup> spolu se zvýšenou produkcí 1,25-dihydroxycholecalciferolu.<sup>67</sup>

CT reguluje expresi genu pro 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1-hydroxylázu v ledvinách, která v proximálním tubulu katalyzuje biosyntézu 1,25-dihydroxycholecalciferolu.<sup>60</sup>

NS-CT 200 IU statisticky významně zvyšuje o 1,0 - 2,0 % kostní denzitu (BMD) lumbální páteře. Zvýšení je prokazatelné od 1 roku a přetrvává až 5 let. Kostní denzita kyčlí je zachována. Aplikace 200 IU NS-CT denně statisticky i klinicky **snižuje** o 36 % **riziko vzniku nových zlomenin obratlů** ve srovnání s podáváním samotného vit. D s kalcie (placebem). Navíc byl i ve srovnání s "placebem" snížen o 35 % výskyt mnohočetných zlomenin obratlů.<sup>13</sup> Více viz dále.

Dlouhodobá aplikace NS-CT 200 mezinárodních jednotek denně významně **potlačuje biochemické markery kostního metabolismu** jako jsou sérové C-telopeptidy (sCTX) a kostní izoenzymy alkalické fosfatázy, a to až po dobu 5 let léčby.<sup>13</sup>

**CT je schopno blokovat jak bazální, tak stimulovanou osteoresorpci.** Snižuje aktivitu osteoklastů a při dlouhodobém podání redukuje jejich počet. In vitro již nízká koncentrace CT působí změnu morfologie osteoklastů, která vede ke sníženému kontaktu s přilehlou kostní hmotou.<sup>67</sup>

Inhibice kostní resorpce závisí na vazbě CT na jeho receptory v plazmatické membráně osteoklastů. Snížení resorpce se u lidí ze 60 % vyskytuje hodinu po aplikaci 200 IU NS-CT.<sup>67</sup>

CT již ve femtomolárních koncentracích brání inhibičnímu účinku vysoké extracelulární koncentrace kalcia na osteoblasty.<sup>40</sup>

In vitro je schopen zabránit apoptóze osteoblastů a osteoklastů.<sup>67</sup>

V tkáňové kultuře osteoblastů má anabolické účinky a zvyšuje koncentraci inzulínu a podobných růstových faktorů.<sup>22</sup>

CT má také analgetické účinky, které jsou pravděpodobně zprostředkovány přímým účinkem na centrální nervový systém (CNS) a které se uplatňují především u pacientek s kompresivními frakturami obratlových těl.<sup>67</sup> Více viz dále.

V gastrointestinálním traktu (GIT) CT urychluje vyprazdňování žaludku,<sup>67</sup> podporuje sekreci  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  a  $\text{Cl}^-$  iontů a potlačuje sekreci žaludeční kyseliny a gastrinu.<sup>33</sup> CT také snižuje zevní pankreatickou sekreci.<sup>67</sup>

Působením CT na kost a ledviny dochází ke snížení plazmatické koncentrace kalcia a fosfátů.<sup>33</sup>

Lososí CT je čtyřicetkrát až padesátkrát účinnější než lidský ve snížení plazmatické hladiny kalcia a redukci ukazatelů kostní resorpce.<sup>40</sup>

Hypokalcemizující účinek kalcitoninu je třeba vyrovnat přidáním kalcia. I lehce snížená hodnota kalcémie může totiž zpětnou vazbou zvýšit sekreci parathormonu a vyvolat sekundární hyperparathyreózu.<sup>64</sup>

CT také potlačuje expresi růstových faktorů v prsních rakovinových buňkách.<sup>82</sup>

Je zajímavé, že CGRP, který vzniká při alternativním sestřihu primární mRNA vzniklé transkripce genu pro CT, je také přítomný v centrální nervové soustavě. Dále se o něm ví, že má vliv na metabolismus kosti a že má antinociceptivní účinky.<sup>62</sup>

## **2.8. Ovlivnění rizika zlomenin obratlů podáváním kalcitoninu**

Metaanalýza 30 randomizovaných studií ukázala, že CT podaný nasálně, parenterálně či rektálně statisticky významně redukuje počet nových zlomenin obratlů a zvyšuje BMD bederní páteře. Ale nebyl potvrzen významný vliv CT na četnost nových nevertebrálních zlomenin.<sup>16</sup>

Tomuto závěru oponuje závěr jiné metanalýzy z roku 1999. Zahrnula 14 randomizovaných studií s CT, podávaným parenterálně nebo nasálně, a zjistila, že léčba tímto hormonem statisticky významně snižuje četnost nových vertebrálních i nevertebrálních zlomenin.<sup>28</sup>

Vliv parenterálně podávaného S-CT na ovlivnění rizika vzniku nové vertebrální zlomeniny zkoumala studie, kterou publikoval Rico a kol. v roce 1995. Studie se zúčastnilo 72 žen s těžkou postmenopauzální osteoporózou. Polovina žen, zkoumaná skupina, dostávala 100 IU S-CT intramuskulárně a 500 mg kalcia vždy deset dní v měsíci. Druhé polovině, kontrolní skupina, bylo podávánou pouze kalcium v dávce 500 mg. Po dvou letech se u léčených žen snížila četnost nových fraktur obratlů o 60%, zatímco v kontrolní skupině četnost vzrostla o 45%. Incidence nových fraktur byla v S-CT skupině 7%, v kontrolní 45% za rok, tedy netypicky vysoká. Výsledky byly statisticky významné. Autoři vysvětlili příznivý účinek CT nejen jeho antiresorpčními vlastnostmi, ale také vlivem na novotvorbu kosti.<sup>55</sup>

Další studie, které se této problematice věnují viz dále.

## 2.9. Ovlivnění minerální denzity kosti a kostní přestavby kalcitoninem

Z porovnání parametrů mikroarchitektury a mechanické odolnosti kosti je známo, že pokud se minerální denzita kosti sníží o 10 % v důsledku snížení počtu a zvýšení separace kostních trámčů, což je typické pro postmenopauzální osteoporózu, klesne mechanická odolnost kosti o 70 %. Ale pokud je snížení BMD způsobeno jen ztenčením trámčů, toto je typické pro mužskou a glukokortikoidy způsobenou osteoporózu, zhorší se mechanická odolnost jen o 20 %.<sup>68</sup>

Kaskani a kol. publikovali v roce 2005 roční randomizovanou otevřenou kontrolovanou pilotní studii zkoumající účinnost intermitentního podávání NS-CT u žen s postmenopauzální osteoporózou. 102 žen bylo rozděleno do zkoumané a kontrolní skupiny. 57 pacientkám ze zkoumané skupiny byl podáván NS-CT 200 IU denně střídavě měsíc s následujícím měsícem vynechání. Ženy ve zkoumané i kontrolní skupině dostávaly denně 0,25 µg vit. D a 500 mg kalcia. Autoři dospěli k těmto výsledkům: ve zkoumané skupině došlo k významnému zvýšení lumbální BMD oproti BMD naměřeného u placebo. Navíc byly ve zkoumané skupině v porovnání s kontrolní skupinou statisticky významné změny BMD v oblasti krčku kosti stehenní. Markery kostní resorpce byly u zkoumaných žen také významně sníženy, stejně jako sérová hladina PTH. Závěrem studie je, že roční intermitentní podávání 200 IU NS-CT denně společně s malou dávkou vit. D a kalcie statisticky významně ovlivňuje kostní přestavbu a BMD u postmenopauzálních žen s osteoporózou.<sup>29</sup>

Thamsborg a kol. publikovali randomizovanou studii s 62 postmenopauzálními ženami, které měly v anamnéze zlomeninu. Zkoumaná skupina dostávala denně 200 IU NS-CT a spolu s kontrolní, již byl aplikován sprej s placebem, jí bylo podáváno 0,5 g kalcia po dobu jednoho roku. U skupiny zkoumané, ale i u skupiny kontrolní, bylo zjištěno statisticky významné zvýšení BMD v oblasti bederní páteře. Mezi skupinami nebyl zjištěn významný rozdíl. Dále bylo zjištěno, že NS-CT způsobil statisticky významné snížení sérové hladiny osteokalcinu pod jeho obvyklou hodnotu. V roce a dvou letech trvání studie bylo toto snížení u léčených žen statisticky významně nižší než po podání placebo. Šířka erozí byla po roce ve zkoumané skupině významně nižší než u placebo. Snížení hloubky resorpce je zřetelné při histomorfometrickém zkoumání. Studie ukázala, že NS-CT v dávce 200 IU denně indukuje pouze menší inhibici kostní resorpce a z toho pramenící malé zvýšení kostní hmoty. Zdá se, že NS-CT neindikuje nárůst nových multicelulárních jednotek v kosti, ale spíše snižuje pokročilou kostní resorpci způsobenou osteoklasty.<sup>72</sup>

Léčba NS-CT tedy účinně předejde zhoršení mechanických vlastností kosti, protože zabrání perforacím a separaci kostních trámčů, a tím uchovává mikroarchitekturu kostí viz výše.<sup>67</sup>

Krátce shrnu výsledky studie PROOF (budu se jí věnovat dále): v roce 1 a 2 studie se významně zvýšilo BMD ve všech CT skupinách v porovnání s kontrolní, ve třetím roce tomu bylo jen u skupiny 400 IU NS-CT. Lumbální BMD se u pacientek v kontrolní skupině během studie neměnilo.<sup>13</sup>

Jiná randomizovaná otevřená studie zahrnující 79 žen alespoň tři roky po menopauze ukázala, že dávka 50 IU NS-CT aplikovaná pět dní v týdnu po dobu jednoho roku působí jako prevence úbytku kostní hmoty po menopauze.<sup>51</sup>

K podobným závěrům došel Overgaard a kolektiv ve dvouleté randomizované dvojitě slepé placebem kontrolované studii z roku 1989. Ve studii byl zkoumán vliv 100 IU NS-CT denně na BMD u 52 pacientek s časnou osteoporózou. Po roce studie byl rozdíl v BMD oproti placebo o 3,8 % a na konci studie dokonce 8,2 %.<sup>45</sup>

Další randomizovaná dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie provedená Gennarim a kol. v roce 1992 došla k podobnému závěru. U 21 pacientek se zvýšeným kostním obrátem došlo po roční léčbě 200 IU NS-CT denně ke zvýšení BMD bederní páteře o  $3,3 \pm 0,8$  %.<sup>24</sup>

Jiná studie zkoumající vliv 100 IU NS-CT denně na BMD u žen s časnou osteoporózou tvrdí, že je tato dávka nedostatečná pro zvýšení BMD.<sup>6</sup> Odporuje jí studie s pozitivními výsledky denního podávání 100 IU CT ženám se zvýšeným kostním obrátem.<sup>43</sup> Studie se 14 ženami s brzkou menopauzou a se zvýšeným kostním obrátem zjistila po roce denního podávání 100 IU CT zvýšení BMD páteře o 8,5 % oproti snížení o 8 % u placebo.<sup>36</sup>

Shodnější data se týkají výsledků léčby žen s potvrzenou osteoporózou.

Jedna malá studie studovala vliv podávání CT na BMD u 37 pacientek s frakturou zápěstí v anamnéze. Ženám byl po dobu jednoho roku podáván CT v dávce 200 IU CT denně a bylo jim suplementováno kalcium. Významné zvýšení BMD bederní páteře zjistili autoři u zkoumané skupiny, zatímco u kontrolní skupiny se BMD ještě snížilo.<sup>44</sup>

Overgaard a kol. provedli studii zkoumající vztah dávka - účinek CT. 208 pacientkám podávali 0, 50, 100 nebo 200 IU NS-CT. Došli k závěru, že BMD obratle v oblasti bederní páteře vzroste o 1 %, když se dávka CT zvýší o 100 IU.<sup>42</sup>

Závěrem studie provedené Reginsterem a kol., ve které podávali pacientkám 50 IU NC-CT denně, je, že CT v této dávce slouží jako prevence postmenopauzální ztráty kostní hmoty bederní páteře.<sup>52</sup>

## **2.10. Studie PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporosis Fracture)**

V roce 2000 Chesnut a kol. publikovali studii, jejímž cílem bylo prokázat účinnost a bezpečnost nosního spreje s S-CT (NS-CT) v prevenci vzniku vertebrálních fraktur u postmenopauzálních žen trpících osteoporózou. Byla prováděna na mezinárodní úrovni ve 47 klinických centrech v USA a Velké Británii.

Do této randomizované dvojitě slepé placebem kontrolované studie bylo zařazeno 1255 postmenopauzálních žen (běložky, Asiatky a Hispánsky) s prokázanou osteoporózou a anamnézou jedné až pěti prodělaných vertebrálních fraktur. Průměrný věk pacientek byl  $68,3 \pm 7,6$  let, byly v průměru 22 let po menopauze, kuřačky i nekuřačky, body mass index (BMI) měly v průměru 24,8.

Pacientky byly randomizovaně rozděleny do čtyř skupin- zkoumané skupiny s NS-CT **Miacalcic Nasal Spray**, Novartis Pharmaceuticals. První skupině bylo podáváno 100 IU/den a tvořilo ji 316 žen, druhá skupina dostávala 200 IU/ den a čítala 316 žen a třetí skupině bylo aplikováno 400 IU/den a zkoumala 312 žen. Skupina kontrolní, které bylo podáváno placebo, měla 311 žen.

Všem účastnicím bylo ještě denně podáváno 1000 mg kalcia a 400 IU vit. D.

Více než 90 % žen bylo z více než 75 % k léčbě adherentní.

Studie probíhala pět let, dokončilo ji 511 žen, tři roky sledování dokončilo 783 žen.

### **2.10.1. Vertebrální zlomeniny**

Ve skupině s 200 IU NS-CT bylo zjištěno 33 % snížení relativního rizika vzniku nové zlomeniny v porovnání s placebem. Počet žen s vícečetnými zlomeninami byl snížen na polovinu a počet nových zlomenin, vztažený na 1000 účastnic, byl snížen o 40 %. Mezi ženami ze skupiny s 200 IU NS-CT, v anamnéze s jednou až pěti zlomeninami, se vyskytlo 36 % snížení rizika nové zlomeniny a 45 % snížení u žen s více než pěti vertebrálními zlomeninami v anamnéze.

Ze závěrů dále významně vyplývá, že **11 žen je nutno léčit tři roky dávkou 200 IU NS-CT denně jako prevencí jedné nové zlomeniny obratle.**

Nebyly zde však statisticky významné rozdíly mezi výstupy 100 IU a 400 IU skupiny a kontrolní skupinou.

Ve studii není publikován účinek léčby na riziko klinických zlomenin obratlů.

### **2.10.2. Nevertebrální zlomeniny**

Během studie utrhlo 167 žen zlomeninu jinou než obratle (22 krčku kosti stehenní, 49 paže).

Statisticky významně nižší procento účastnic ze zkoumané 200 IU skupiny mělo během studie novou nevertebrální zlomeninu. U ostatních skupin tomu tak nebylo.

Nevýznamně se také snížilo riziko nové fraktury krčku femuru a paže u žen ze zkoumaných skupin 200 IU a 400 IU a významně u žen ze skupiny 100 IU NS-CT.

### **2.10.3. Minerální denzita kosti (BMD)**

Lumbální BMD se u pacientek v kontrolní skupině neměnilo. V roce 1 a 2 se významně zvýšilo BMD ve všech CT skupinách v porovnání s kontrolní, ve třetím roce tomu bylo jen u skupiny 400 IU NS-CT.

### **2.10.4. Markery kostního metabolismu**

Ukazatelé kostního metabolismu byly sledovány každý rok.

Hladina sérových C-telopeptidů byla statisticky významně snižena u zkoumaných skupin 200 IU a 400 IU po celých pět let.

Hladina sérové pro kost specifické fosfatázy byla významně snižena u zkoumané skupiny 200 IU po celých pět let a u skupiny 100 IU a 400 IU do tří let.

Hladina sérového osteokalcinu byla statisticky významně snížena u léčených skupin oproti běžné hladině, ale rozdíl oproti placebo nebyl významný.

Protilátky proti CT byly detekovány u 26 % žen ze zkoumané skupiny 100 IU, u 29 % z 200 IU a u 34 % žen z 400 IU skupiny.

### **2.10.5. Nepříznivé účinky**

Výskyt vedlejších účinků byl podobný ve všech zkoumaných skupinách i v kontrolní.

Statisticky významné bylo jen zvýšení potíží souvisejících s rinitidou - překrvení nosu, výtok z nosu a kýčání - a to u 22 % léčených pacientek oproti 15 % v kontrolní skupině.

Dále se častěji - o 3 % vyskytovaly bolesti hlavy u žen ze zkoumaných skupin oproti ženám v kontrolní skupině.

### **2.10.6. Jaké závěry lze odvodit?**

Závěr této studie ukázal, že 200 IU NS-CT denně statisticky významně snižuje u postmenopauzálních žen se sníženou kostní hmotou nebo s vertebrální zlomeninou riziko nové zlomeniny obratle od 33 do 36 %. Bylo zjištěno nevýznamné 48 % snížení rizika zlomeniny krčku femuru u zkoumané 200 IU skupiny oproti kontrolní a statisticky významné snížení u 100 IU skupiny. NS-CT je dobře tolerován u postarších žen, kvůli netoleranci ukončilo studii méně než 5 % účastnic.

**NS-CT redukuje riziko vertebrálních zlomenin bez podstatného efektu na BMD.**

Efekt NS-CT na markery kostní resorpce se objeví během týdnů až měsíců.

Jak NS-CT redukuje riziko utržení zlomeniny není známo, důležité může být snížení kostního obratu. Je tedy možné, že NS-CT může zlepšit kostní kvalitu a pevnost.

Nebyla sledována závislost dávka-účinek v redukcii rizika nové zlomeniny.

Souhrně je výsledkem studie fakt, že NS-CT v dávce 200 IU denně je bezpečnou a efektivní léčbou pro postmenopauzální ženy s potvrzenou osteoporózou.<sup>13</sup>

### **2.11. Studie QUEST (Qualitative Effects of Salmon Calcitonin Treatment Study)**

Základními cíly této studie publikované Chesnutem a kol. bylo objasnit, jaký je efekt léčby NS-CT na trabekulární mikrostrukturu. Autoři chtěli také ověřit možnost využití magnetické rezonance k hodnocení kostní kvality.

Tato dvouletá randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie sledovala kvantitativní a kvalitativní ukazatele kosti a kostního obratu u 91 žen průměrného věku 67 let. Ženy byly minimálně pět let po menopauze a prodělaly jednu až pět vertebrálních fraktur. U účastnic byla hodnota BMD nižší než činí průměr u mladších žen před menopauzou.

52 žen ve zkoumané skupině dostávalo denně 200 IU NS-CT v kombinaci s 500 mg kalcia. 38 ženám z kontrolní skupiny bylo podáváno placebo a také 500 mg kalcia.

Studii dokončilo 74 žen.

***Výsledky vyšetření vysokorozlišující magnetickou rezonancí:***

#### ***Distální část předloktí***

NS-CT zvyšuje ve dvou oblastech měření distální části předloktí celkový kostní objem oproti placebo o 2-10 %. Zvyšuje počet kostních trabekul ve srovnání s placebem o 1-9 % a roste i tloušťka trabekul ve srovnání s placebem o 0,1-1,5 %.

#### ***T2\* relaxační čas krčku femuru***

Léčba 200 IU NS-CT denně zkracuje oproti podávání placebo relaxační čas v krčku femuru o 2,6-7,4 %. Statisticky významně se zkracuje T2\* relaxační čas v oblasti pod trochanterem.

### **Závěry**

Ve zkoumané skupině bylo zjištěno po podávání NS-CT zlepšení kostní kvality - objemu kosti, zvýšení počtu trabekul a snížení množství mezer mezi trabekulami v kosti vřetenní. Po léčbě NS-CT došlo i k zlepšení kostní kvality vyjádřené časem T2\* v krčku femuru, horním a dolním trochanteru. U zkoumané skupiny bylo na konci studie naměřeno nevýznamné zvýšení BMD o 0,8 %. Bylo prokázáno, že léčba NS-CT vede ke statisticky významnému snížení kostní resorpce o 26 %. Bylo zjištěno, že během terapie NS-CT nedochází ke změně kostní formace.

Studie dále ověřila uplatnění magnetické rezonance (MRI) ve stanovování trabekulární mikroarchitektury v klinickém výzkumu.<sup>12</sup>

Výsledky souhlasí se statisticky významným snížením hloubky resorpčních kavit, zjištěných při histomorfometrickém vyšetření bioptických vzorků kosti žen léčených NS-CT.<sup>72</sup>

## **2.12. Analgetický účinek kalcitoninu v léčbě osteoporotických zlomenin**

### **2.12.1. Vliv S-CT na akutní bolest**

Prěsvědčivé důkazy analgetického účinku S-CT u postmenopauzálních žen poskytl čtyři dvojité slepé placebem kontrolované klinické studie.<sup>62</sup>

Pun a Chan zveřejnili v roce 1989 studii, které se zúčastnilo 18 pacientek s akutní vertebrální zlomeninou. Studie zjišťovala vliv podávání 200 IU NS-CT denně oproti placebo na vnímání bolesti po dobu čtyř týdnů. Bolest se hodnotila pomocí vizuální analogové stupnice (VAS) a spotřebou analgetik. **VAS i spotřeba analgetik byly ve zkoumané skupině významně nižší od sedmého dne.** Bolest byla redukována u zkoumané skupiny z 1,8, hodnoty VAS sedmého dne studie, na hodnotu 0,5 v poslední den studie. U placebo byla redukce pouze o 0,5 jednotek stupnice.<sup>50</sup>

V roce 1991 provedli Lyritis a kol. randomizovanou studii, již se zúčastnilo 56 postmenopauzálních žen s novou vertebrální zlomeninou. Intramuskulárně podávaný S-CT měl dramatický efekt na spontánní i indukovanou bolest. Statisticky významně nižší spontánní bolest byla u S-CT skupiny ve srovnání s placebem. Spotřeba paracetamolu jako analgetika byla mezi skupinami významně odlišná. Na konci studie měla spotřeba paracetamolu u zkoumané skupiny nulovou hodnotu, zatímco u kontrolní činila 2 g za den. **Pacientky v S-CT skupině byly schopny třetí den léčby sedět, čtvrtý stát a poté se jejich mobilita zvyšovala,** zatímco pacientky v kontrolní skupině byly po celých čtrnáct dní trvání studie upoutány na lůžko. Autoři se domnívají, že S-CT může hrát roli v rehabilitaci pacientů s probíhající vertebrální frakturou díky redukci bolesti a nepřímé podpoře rychlejší mobilizace.<sup>38</sup>

Ve druhé studii, kterou provedl Lyritis a kol. v roce 1997, bylo randomizované rozděleno 100 pacientů (32 mužů a 68 žen) s novou vertebrální zlomeninou do zkoumané a kontrolní skupiny. Studie probíhala čtyři týdny, jako analgetikum byl používán paracetamol. Po týdnu byla v kontrolní skupině markantně snížena spotřeba



analgetika i bolest vyjádřená stupnicí VAS. Většina pacientů získala plnou mobilitu už po prvním týdnu léčby S-CT. Počet pacientů upoutaných na lůžko byl v kontrolní skupině významně vyšší než ve zkoumané.<sup>37</sup>

Byla publikována i malá randomizovaná, ale nezaslepená studie, jejímž autorem byla skupina Gennariho. Studie zkoumala analgetické účinky 200 IU NS-CT podávaného po 30 dní oproti podávání placebo. **Statisticky významné snížení hodnoty VAS, spontánní i vyvolané bolesti, bylo u zkoumané skupiny zřejmé už po pěti dnech.** Ke snížení bolesti po podání placebo došlo až za dvacet dnů.<sup>23</sup>

Souhrně lze říci, že **S-CT má analgetické účinky u osteoporotických pacientek trpících akutní bolestí způsobenou vertebrální zlomeninou.** Úleva od bolesti je brzká – asi po týdenní popř. i kratší léčbě, trvá nejméně čtyři týdny (což je doba nejdelší klinické studie, která se této problematice věnovala). Navíc je úleva od bolesti spojená s rychlejší mobilizací po zlomenině.<sup>62</sup>

### 2.12.2. *Vliv CT na chronickou bolest*

Analgetický efekt CT u chronické bolesti způsobené osteoporotickou zlomeninou byl zkoumán ve třech kontrolovaných otevřených studiích.<sup>62</sup>

Mezi nejstarší patří roční randomizovaná studie, kterou publikovali Ringe a kol. roku 1990 a které se účastnilo 19 mužů a 40 žen. Studie porovnávala analgetické účinky S-CT a 1g kalcia u zkoumané skupiny oproti podávání placebo a 1g kalcia. Zkoumaným skupinám byl podáván S-CT buď každý den, nebo obden. Pacientkám ve skupině s podáváním S-CT se **statisticky významně snížila bolest**, rozdělená do čtyřech stupňů podle síly, i spotřeba analgetik po celou dobu trvání studie. Chronická bolest nebyla významně snížena při podávání samotného kalcia.<sup>56</sup>

V roce 1995 byla zveřejněna roční randomizovaná studie, jejímž autorem je skupina Abellana Pereze. Do studie bylo zahrnuto 88 postmenopauzálních žen. Zkoumané skupině byl podáván NS-CT ve dvoutýdenních cyklech střídaných s dvěma týdny podávání jen 500 mg kalcia. Kontrolní skupina dostávala pouze 1g kalcia denně. U pacientek v NS-CT skupině došlo ke **statisticky významné redukci spotřeby analgetik vyjádřené stupnicí VAS a ke snížení bolesti.**<sup>1</sup>

Ve studii z roku 1999, zveřejnili ji Peichl a kol., bylo studováno 24 postmenopauzálních žen s potvrzenou osteoporózou, které prodělaly více než jednu zlomeninu obratle. Ženám bylo podáváno 500 mg kalcia a 200 IU NS-CT denně ve dvoutýdenních cyklech přerušovaných dvoutýdenní přestávkou celkem po dobu 12 měsíců. Pacientky byly srovnávány s kontrolní osmnáctičlennou skupinou žen, v níž ženy užívaly jen kalcium a vit. D. Bolest byla statisticky významně redukována u zkoumané skupiny po celou dobu trvání studie. **Za 12 měsíců se spotřeba NSAID u CT skupiny snížila na 50 %** oproti spotřebě u kontrolní skupiny. To se odrazilo na rychlejším zotavení pacientek.<sup>47</sup>

Bylo také prokázáno, že **CT může být efektivní léčbou při kontrole chronické bolesti spojené se sekundární osteoporózou.** Do randomizované šestiměsíční studie, kterou v roce 1987 provedli Ringe a Welzel, bylo zahrnuto 38 pacientů s bolestmi zad a osteoporózou způsobenou kortikosteroidy. Zkoumané skupině byl podáván každý druhý den NS-CT a analgetika dle potřeby, kontrolní dostávala pouze analgetika. Bylo zjištěno, že bolest zad byla na konci studie statisticky významně nižší ve zkoumané skupině než v kontrolní.<sup>57</sup>

Canatan a kol. publikovali randomizovanou roční studii s 24 pacienty trpícími **thalasémií**. Zkoumaná skupina dostávala třikrát týdně NS-CT a 250 mg kalcia. Autoři zjistili, že bolest kostí byla ve zkoumané skupině snížena z 86 % na 7 %, zatímco se v kontrolní skupině zvýšila z 60 % na 80 %.<sup>11</sup>

Výše uvedené otevřené kontrolované studie ukazují, že **úleva od bolesti může vydržet dlouhou dobu** – až rok, aniž by se vyskytl fenomén úniku.<sup>62</sup>

### **2.12.3. Vliv cesty podání na analgetický účinek CT**

Combe a kol. se ve studii zveřejněné v roce 1997 snažili objasnit, jaký vliv má cesta podání na analgetický účinek CT. Pro měsíční studii bylo randomizovaně rozděleno 204 pacientů, žen i mužů, kteří měli v anamnéze nedávnou frakturu. Pacienti v první skupině dostávali denně 500 IU S-CT subkutánně a sprej s placebem. Osobám v druhé skupině bylo podáváno denně subkutánně placebo a ve spreji 200 IU S-CT. Úleva od bolesti byla statisticky významná u obou skupin od patnáctého dne a klesala i spotřeba paracetamolu jako analgetika. Žádný statistický test nebyl schopen odhalit převahu jedné aplikační formy nad druhou.<sup>14</sup>

Gennari a kol. ale ve studii z roku 1991 došli k jinému názoru. 23 žen s nedávnou vertebrální zlomeninou bylo randomizovaně rozděleno do dvou skupin. První dostávala 100 IU S-CT intramuskulárně, druhá stejnou dávku intranasální cestou. Spontánní i indukovaná bolest byla u obou skupin statisticky významně nižší oproti standardu. Ale úleva od spontánní bolesti vznikla u NS-CT skupiny dříve a byla více zřetelná než u i.m. skupiny. Navíc skóre provokované bolesti bylo u NS-CT skupiny zjevně nižší než u injekční.<sup>23</sup>

Z výsledků výše uvedených studií lze vyvodit, že obě formy S-CT - **nasální i subkutánní mají analgetický účinek při akutní i chronické bolesti způsobené osteoporotickou zlomeninou**. Nasální aplikace je vhodnější kvůli nižšímu výskytu nežádoucích účinků, a proto je také více užívána.<sup>62</sup>

### **2.12.4. Srovnání analgetického účinku CT s ostatními antiresorpčními léky**

Lauro a kol. publikovali randomizovanou studii srovnávající terapii 100 IU intramuskulárně podávaného S-CT a 600 mg perorálně přijímaného ipriflavonu. Studie trvala měsíc a zúčastnilo se jí 40 postmenopauzálních žen s nedávnou vertebrální zlomeninou. Bylo zjištěno, že úleva od bolesti způsobená S-CT byla časnější a hlubší oproti úlevě způsobené ipriflavonem. CT byl významně víc efektivní od sedmého dne do čtyř týdnů průběhu studie a efektivnější při podpoře mobility než ipriflavon.<sup>31</sup>

Bisfosfonáty a hormonální terapie redukují bolest pouze nepřímo pomocí snížení rizika utržení zlomeniny.<sup>62</sup>

### **2.12.5. Využití analgetického účinku CT při léčbě bolestí spojených s dalšími onemocněními**

Ukázalo se, že S-CT je schopen redukovat bolest u široké palety onemocnění, ne pouze tam, kde se uplatňuje jeho antiresorpční účinek. Může být použit u Pagetovy choroby, kde je jeho hlavní indikace, dále u revmatoidní artritidy, metastazující rakoviny, fantomové bolesti i migrény.<sup>62</sup>

CT ruší nejen vnímání bolesti spojené se zlomeninou kosti, ale i bolest chronickou jako je např. bolest spojená s kyfózou nebo s deformitami.<sup>62</sup>

Analgetické účinky CT jsou sledovány již patnáct let. U žen jsou popsány poměrně hojně, problémem je, že existuje velký počet otázek týkajících se jeho užití u mužů.

Je obtížné porovnat analgetickou účinek CT oproti ostatním analgetikům, protože jsem dosud v dostupných databázích nenalezla klinickou studii týkající se této problematiky. Ve studiích bylo při podávání CT zjištěno snížení spotřeby analgetik, a proto by bylo vhodné použít CT jako přídatnou terapii.

### **2.13. Alergie na kalcitonin**

Bohužel jsme v dostupných zdrojích nenalezli studii, která by se věnovala prevalenci výskytu alergie na CT. Námi nalezené případy alergie na CT jsou pouze jednotlivé kazuistiky, které jsou zveřejněné.

Byl publikován případ 65-tileté pacientky, která nahlásila po aplikaci NS-CT výskyt očního a nosního překrvení, svědění nosu a kýchání. Obtíže se dostavily do několika minut po aplikaci. Dosud léčbu tolerovala, byla jí změněna cesta podání na intramuskulární. Za několik minut po aplikaci první i.m. dávky se u ní objevilo svědění nosu a generalizovaná kopřivka. Po druhé dávce byly vedlejší účinky mírnější a třetí aplikace byla tolerována. Nebyly detekovány specifické protilátky - imunoglobulin E (IgE) - na kterýkoli CT pomocí ELISA testu. U pacientky byla diagnostikována alergie na S-CT.<sup>58</sup>

V další publikaci byl zveřejněn případ anafylaktické reakce na podaný CT. 60-tileté pacientce s anamnézou výskytu rýmy, konjunktivitidy a pocení po podání CT inhalačně nebo intramuskulárně, byly provedeny testy snášenlivosti. Provedený test dermální dráždivosti s 50 IU CT byl pozitivní, inhalační test s 150 IU CT byl negativní. Test s podáním 25 IU CT i.m. byl pozitivní a bezprostředně následovala anafylaktická reakce. Nebyla ale zjištěna zvýšená hladina histaminu v krvi. Autoři tak představili případ anafylaktické reakce na CT naznačující, že hypersenzitivita je zprostředkovaná IgE.<sup>49</sup>

Průběh anafylaktické reakce po i.m. podání CT u 64-letého muže publikovali autoři v roce 1994. Muž byl léčen NS-CT bez výskytu jakýchkoli vedlejších účinků. Ale po druhém i.m. podání CT došlo k poruše dýchání, hypotenzi, a výskytu makulopapulárního erytému. Na elektrokardiogramu (EKG) byly zjištěny změny oproti normálu, u pacienta došlo k tachykardii přecházející do fibrilace. Po provedení defibrilace se rytmus upravil a již se nevyskytly nějaké patologické jevy. Pacientovi byla zjištěna eosynofilie, hypokalemie a zvýšená hladina IgE.<sup>48</sup>

**Alergie na CT se vyskytuje zřídka a je častější na nelidský CT. Ale vedlejší účinky jsou častější a prudší na lidský CT.<sup>58</sup>**

**Subkutánní aplikace je bezpečnější než intramuskulární.**

### **2.14. Protilátky proti kalcitoninu**

Protože se v terapii nepoužívá lidský CT (H-CT), ale v sekvenci aminokyselin odlišný S-CT, je přirozené, že u určitých jedinců vznikají po podání proti tomuto heterologickému CT protilátky.

Vliv těchto protilátek na farmakokinetiku a farmakodynamiku podaného S-CT byl studován v několika studiích.

Jedna z nich zkoumala farmakologické ukazatele u pacientek s postmenopauzální osteoporózou, rozdělených do dvou skupin, léčených 80 IU CT a 1 g kalcia denně po dobu jednoho roku. Skupiny se lišily přítomností nebo nepřítomností sérových protilátek proti CT. Osmi ženám s protilátkami a pěti bez nich bylo i.m. podáno 50 IU CT a zjišťovány farmakokinetické a farmakologické ukazatele. Vzrůst sérové hladiny hormonu byl u pozitivních pacientek významně vyšší oproti ženám bez protilátek. Ale na konci studie nebyly nalezeny statisticky významné změny v BMD u obou skupin. Přítomnost protilátek proti CT nemá zřejmě negativní vliv na výsledek terapie osteoporózy, ale významně ovlivňuje farmakokinetiku léčiva.<sup>71</sup>

V jiné studii byla zkoumán výskyt těchto protilátek u postmenopauzálních žen užívajících NS-CT jako prevenci úbytku kostní hmoty. U 39 % žen vznikají protilátky po šestiměsíční léčbě. Po roce má protilátky v krvi 52 % žen a do dvou let se vyskytují u 61 % žen léčených S-CT. Dále bylo zjištěno, že se změny BMD po podávání u žen s protilátkami významně neliší od změn naměřených u žen bez výskytu protilátek. Zdá se tedy, že NS-CT má stejný preventivní účinek proti ztrátě kostní hmoty u všech žen nezávisle na přítomnosti specifických protilátek proti S-CT.<sup>54</sup>

Další studie zkoumala rovněž protilátky a mechanismus účinku inhibice na kultuře lidských rakovinových buňkách z prsní tkáně. Autoři našli souvislost mezi sérovou hladinou protilátek a maximální inhibicí tvorby cyklického adenosin monofosfátu (cAMP). Závěrem práce je, že neutralizující protilátky proti CT mohou přispět ke snížení odpovědi osteoklastů na CT během dlouhodobé terapie.<sup>41</sup>

V jiné studii, opět na tkáňové kultuře lidských rakovinových buněk prsní tkáně, objevili autoři, že protilátky mohou vzniknout vzácně i na H-CT. Měly ale malou neutralizační schopnost, a tak autoři nemohli odhadnout klinický důsledek jejich výskytu. Doporučují u pacientů dlouhodobě léčených CT monitorování výskytu protilátek proti S-CT i H-CT k ohodnocení terapeutické účinnosti léčby.<sup>25</sup>

Výskyt protilátek proti CT je vcelku běžný. Klinický význam výskytu těchto protilátek je sporný, protože nebývá vždy spojen s výskytem sekundární rezistence na S-CT. **Vhodné je proto monitorování jejich výskytu a zároveň účinnosti léčby zvláště u dlouhodobě léčených pacientů.**

## **2.15. Rezistence na kalcitonin, fenomén úniku – escape fenomén**

Rezistence na CT se může vyvinout jako akutní důsledek hypokalcémie nebo může pramenit z málo účinné dlouhodobé terapie, což bylo zjištěno u léčby Pagetovy choroby. Není jasný důkaz, že by se tento efekt mohl objevit i při léčbě osteoporózy.

Rezistence může vzniknout na imunologickém i neimunologickém podkladě. Protilátky proti heterologickému CT se obecně vyskytují u 40-70 % pacientů léčených déle než čtyři měsíce a mohou se vyskytnout i po podávání H-CT. Ale **ne u všech pacientů, u nichž se protilátky vytvoří, vzniká sekundární rezistence.** Proto je klinický význam protilátek sporný. In vivo a in vitro mají protilátky proti CT neutralizační efekt na podaný CT od 35 do 60 %. Sekundární rezistence může být u pacientů zjištěna, i když protilátky nemají.

Přestože CT inhibuje kostní resorpci, bylo zjištěno (in vitro i in vivo), že je tato inhibice doprovázena „dírou“ (escape), která se dá definovat jako zvýšení resorpce stimulované resorpčními agens. Tento fenomén vzniká navzdory kontinuální přítomnosti CT v těle v koncentracích, kdy účinkuje maximálně inhibičně.

Na kultuře osteoklastů bylo zjištěno, že pokračující přítomnost CT může navodit ztrátu citlivosti osteocytů na CT. Fenomén úniku může být způsoben down-regulací genu pro receptory, či větším zastoupením buněk necitlivých na CT.

Neexistuje přesvědčivý důkaz, zda ztráta citlivosti osteoklastů na CT může vzniknout jen v kontextu s léčbou osteoporózy.<sup>40</sup>

Fenomén je vzácný, po 2 až 3 letech léčby je zjištěn u necelých 5 % patientek. Zajímavé také je, že celá pětina léčených má po delší době porušenou nosní absorpci S-CT. Ještě není známo, po jaké době po vysazení se stav normalizuje.<sup>67</sup>

## 2.16. Zátěžový test

Ačkoli je CT biologické agens, očekává se, že existují lidé, kteří na léčbu CT neodpovídají. Eventuální rezistence na intranasální podání S-CT může vzniknout po delší době léčení. Zátěžový test se využívá i k monitorování účinnosti dlouhodobé léčby NS-CT.

Tento test je založen na časovém průběhu a prodloužení suprese sérových C-terminálních telopeptidů kolagenu typu 1 (sCTX) po intranasálním a subkutánním podání S-CT. Zátěžový test byl proveden u 30 neléčených postmenopauzálních žen trpících osteoporózou a u 120 postmenopauzálních osteoporotických žen léčených NS-CT v dávce 200 IU denně až 8,4 roku.

Za 90 minut po aplikaci 400 IU NS-CT došlo ke snížení CTX na  $60 \pm 11$  % u 74 % léčených patientek a na  $58 \pm 11$  % u kontrolní skupiny. Počet patientek neodpovídajících na zvýšení testu rostl s dobou trvání léčby až na 34 % patientek za 4 roky. 64 % neodpovídajících na intranasální léčbu neodpovídalo ani na podání 10 IU S-CT subkutánně.

Statisticky významnou negativní korelaci našli autoři mezi procentuálními změnami v CTX a četností změn BMD ve femorálním krčku.

Závěrem studie je, že **zátěžový test se může užít jako nástroj k identifikování pacientů, kteří reagují na léčbu CT a bude prospěšný u kontinuální léčby NS-CT.**<sup>70</sup>

## 2.17. Cesty podání kalcitoninu

Po mnoho let bylo nutné podávání CT parenterálně a to buď **nitrosvalově** nebo **subkutánně**, což bylo pro dlouhodobou léčbu nevhodné vzhledem k nepohodlí a bolesti spojené s aplikací.

Později byla vyvinuta nová, pro dlouhodobou aplikaci vhodnější, léková forma, a to **nosní sprej**. Rozdíly ve farmakokinetice podání CT jednotlivými cestami jsem popsala výše.

V současné době se vědci snaží vyvinout **perorální** formu CT. Podání samotného CT perorálně není možné vzhledem k jeho degradaci v GIT. Navíc se CT prakticky přes sliznici GIT neabsorbují. *Vědci se snaží CT ochránit použitím kyselých přísad,*

*inhibitorů proteás, emulgátorů voda/olej, formulací pomalu uvolňujících mukoadhezivních mikročástic, hydrogelů na polymerové bázi nebo přímou konjugací CT s mastnými kyselinami či krátkými polymery. Zlepšení penetrace přes mukosu bylo zkoušeno použitím derivátů žlučových kyselin, acylkarnitinu, detergentů, fosfolipidů, mastných kyselin nebo olejových emulzí. Všechny vyjmenované variace asociací s CT a přidaná aditiva k CT byly patentovány a v minulých letech testovány na zvířatech. Nedávno byla objevena i nová skupina nízkomolekulárních přenašečů odvozená od N-acylovaných aminokyselin, která zvýší příjem CT přes mukosu indukci změny v konformaci molekul peptidů.<sup>10</sup>*

Nedávno Buclin a kol. publikovali studii testující formulaci CT s deriváty kyseliny kaprylové. Zdraví dobrovolníci dostali orálně S-CT v dávkách 400, 800 a 1200 µg, další skupina placebo a poslední skupina 50 IU (10µg) S-CT intravenózně. Absolutní biologická dostupnost orálně podaného S-CT byla od 0,5 do 1,4 % v závislosti na dávce. Autoři usoudili, že orální podání S-CT je výborně tolerováno s reprodukovatelnou absorpcí a systémovým biologickým účinkem.<sup>10</sup>

Pokud je CT podán **rektálně**, je dobře absorbován. Byly zaznamenány mírné vedlejší účinky. Data ohledně účinnosti po tomto podání se různí. Někteří autoři popisují příznivý efekt na kostní metabolismus, jiní ne.<sup>40</sup>

Lyrítis a kol. provedli studii, ve které pacientům s nedávnou osteoporotickou zlomeninou obratle denně podávali 200 IU CT v čípcích, zjistili dramatické snížení bolesti páteře a vliv na rychlejší mobilizaci a obnovení motoriky.<sup>35</sup>

*Elektricky modulované podání CT **transdermálně** je zatím ve stádiu vývoje a v budoucnu by mohlo poskytnout další možnost terapeutického podání CT.<sup>40</sup>*

Deftos a kol. studovali další cestu podání CT a to **intrapulmonární**. Zdravým dobrovolníkům byl podáván CT ve formě suchého prášku pomocí inhalátoru a navíc všichni dostali také CT intramuskulárně. Intrapulmonárně podaný S-CT měl 66 % biologickou účinnost a 28 % biologickou dostupnost intramuskulárního.<sup>18</sup>

## **2.18. Kalcitonin v léčbě mužské osteoporózy**

Není k dispozici tolik dat týkajících se využití CT v léčbě mužské osteoporózy.

Tóth a kol. ve studii z roku 2004 zkoumali efekt intranasálně podaného S-CT na BMD u mužské osteoporózy. Do této randomizované otevřené kontrolované osmnáctiměsíční studie bylo zahrnuto 71 mužů věku 59±6 let trpících osteoporózou bez vertebrálních deformací. Zkoumaná skupina byla léčena 200 IU NS-CT a jejím členům byly podávány suplementy ve stejné dávce jako členům kontrolní skupiny. Kontrolní skupina čítající 31 pacientů dostávala denně 400 IU vit. D a 1000 mg kalcia. V porovnání s kontrolní skupinou bylo u zkoumané skupiny zjištěno **statisticky významné zvýšení BMD v lumbální páteři a krčku kosti stehenní**. Nevýznamný rozdíl oproti placebo byl pozorován na kosti vřetenní. Léčba byla dobře tolerována bez výskytu předčasného ukončení a bez statisticky významných vedlejších účinků v porovnání s placebem. Autoři dospěli k názoru, že **200 IU NS-CT užívaný denně nebo intermitentně se osvědčil jako efektivní a bezpečná terapie mužské primární osteoporózy.**<sup>73</sup>

Trovas a kol. publikovali v roce 2002 výsledky roční randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studie zkoumající vliv podávání NS-CT na BMD a ukazatele kostního metabolismu. 28 mužů s idiopatickou osteoporózou, průměrného stáří 52,4 let, bylo rozděleno do zkoumané skupiny, která denně dostávala 200 IU NS-CT, a

kontrolní, již bylo podáváno placebo ve spreji. Všem účastníkům bylo každý den ještě podáváno 500 mg kalcia. Zvýšení BMD bederní páteře u zkoumané skupiny bylo o 7,1±1,7 %, oproti 2,4±1,5 % u kontrolní, výsledky byly statisticky významné. Markery kostní resorpce byly významně sníženy u zkoumané skupiny oproti placebo. Podle autorů léčba NS-CT způsobí významné potlačení ukazatelů kostní resorpce, terapie je dobře tolerována a nebyl zjištěn výskyt escape fenoménu.<sup>74</sup>

V jiné malé dvouleté randomizované studii, které se zúčastnili muži s idiopatickou osteoporózou, dospěli autoři k názoru, že parenterální léčba CT zapříčiní snížení četnosti vertebrálních fraktur se srovnatelným efektem jako má podávání multivitaminů nebo kalcia.<sup>2</sup>

### **2.19. Kalcitonin v léčbě osteoporózy navozené glukokortikoidy**

Léčba CT má vysokou pravděpodobnost úspěšného uplatnění u osteoporózy, kde se uplatňuje hlavně zrychlená apoptóza osteoblastů ale i mírná sekundární hyperparatyreóza.<sup>67</sup>

Parenterální CT po roce podávání bránil úbytku kostních minerálů v bederní páteři nebo radiu u pacientů léčených nízkými dávkami prednisonu.<sup>34,57</sup>

Pokud byl CT podáván na začátku glukokortikoidní léčby po dobu dvou let, zabránil dramatickému úbytku minerálů trámčité kostní hmoty obratlů.<sup>39</sup>

Role CT při léčbě osteoporózy navozené glukokortikoidy je stále rozporuplná, CT může být považován za lék další volby u pacientů se sníženou BMD. Není důkaz pro doporučení preventivního podávání CT proti ztrátě kostí hmoty u pacientů, kteří léčbu kortikoidy zahajují.<sup>40</sup>

V doporučení pro léčbu osteoporózy navozené glukokortikoidy z roku 2002 autoři uvádí, že CT se doporučuje jako lék druhé volby a to po bisfosfonátech. Pokud pacient bisfosfonáty netoleruje nebo pokud trpí bolestmi způsobenými vertebrální zlomeninou, je vhodné nasadit CT.<sup>15</sup>

### **2.20. Použití kalcitoninu v léčbě algodystrofického syndromu**

Několikatýdenní podání NS-CT se doporučuje jako symptomatická léčba přechodné regionální osteoporózy spojené s bolestí, otokem, dystrofickými změnami kůže a poruchami hybnosti končetin, zpravidla po úrazu.<sup>67</sup>

NS-CT v dávce 100 IU snižuje biochemické ukazatele osteoresorpce a byl pozorován příznivý účinek na hojení, bolestivost a hybnost končetiny.<sup>59</sup>

### **2.21. Účinky kalcitoninu při terapii Pagetovy kostní choroby**

CT snižuje biochemické ukazatele kostní remodelace o třetinu až polovinu, tlumí bolest a navozuje hojení lézí.<sup>66</sup>

CT se osvědčil při mírném až středně těžkém onemocnění. Zápořem je, že se aktivita procesu obnovuje hned po vysazení léčby. Proto jsou v současné době lékem první volby bisfosfonáty a pokud je nelze užít, je CT lékem volby.<sup>75</sup>

## 2.22. Srovnání kalcitoninu a ostatních anti-resorpčních léčiv

Vazba CT na jeho receptor na osteoblastech během minut tlumí osteoresorpční aktivitu buňky, po podání CT klesá osteoklastická osteoresorpce o 70-90 % během dvou hodin, což je srovnatelné s účinkem bisfosfonátů. Ale CT tlumí osteoresorpce jen dočasně a netlumí kostní novotvorbu.<sup>84</sup>

Pokud jde o zvýšení BMD a snížení biochemicky dokumentovatelného stupně osteoresorpce, kterých lze využít při monitorování dlouhodobých účinků léčby, jsou změny navozené NS-CT nejmenší.<sup>30</sup>

Štěpán a kol. publikovali v roce 1997 studii, kde porovnávali účinky 17 beta-estradiolu a CT. 72 žen s úbytkem kostní hmoty po menopauze bylo randomizovaně rozděleno do dvou skupin, kterým bylo kromě porovnávaných látek podáváno denně 500 mg kalcia a 400 IU vit.D. První skupina byla léčena 17 beta-estradiolem v dávce 50 µg při transdermálním podání nebo 2 mg perorálně. Druhá skupina dostávala 200 IU S-CT. U pacientek léčených 17 beta-estradiolem došlo ke statisticky významnému zvýšení kostní hmoty, zatímco změny v CT skupině nebyly významné. Biochemické markery kostní resorpce byly u první skupiny sníženy na 40-50 % hodnot u premenopauzálních žen. U pacientek léčených CT se ale ukazatele kostní resorpce i novotvorby upravují do oblasti premenopauzálních hodnot.<sup>68</sup>

Při léčbě NS-CT se statisticky významně nesnižuje aktivační frekvence.<sup>72</sup>

Neprodukuje se proto období sekundární mineralizace kosti, nezvyšuje se stupeň mineralizace kostí a nezhoršuje se elasticita kosti.<sup>67</sup>

Porovnání léčby aledronátem, CT a vápníkem bylo publikováno roku 2001 v roční randomizované studii, které se účastnilo 151 postmenopauzálních žen. Byly vytvořeny tři skupiny: 51 žen dostávalo denně 10 mg aledronátu a 1g kalcia, padesáti byl podáván NS-CT 100 IU a dalším padesáti pouze 1g kalcia. Studie zkoumala vliv léčiv na BMD, bolest, kvalitu života a riziko zlomeniny. Bylo zjištěno statisticky významné zvýšení BMD u CT a aledronátové skupiny. Hlavní zvýšení BMD u CT skupiny v krčku femuru bylo významně větší než totéž u skupiny, které bylo podáváno kalcium. Po roce bylo statisticky významné větší zvýšení BMD způsobené CT a aledronátem v oblasti lumbální páteře, krčku femuru a trochanteru než zvýšení způsobené kalcium. Bolest vyjádřená pomocí VAS byla významně snížena u skupiny léčené CT a aledronátem, ale mezi nimi nebyl nalezen významný rozdíl. Co se týče kvality života hodnocené pomocí Nottinghamského zdravotního profilu, došlo v CT skupině statisticky významným změnám v bolesti, životní energii, tělesné zdatnosti, sociální izolaci a emočních reakcí. Aledronát měl obdobné výsledky, lišilo se kalcium, u něhož došlo ke změně jen u emočních reakcí. Nové vertebální zlomeniny byly zjištěny u 12 pacientek léčených aledronátem, u 14 kalcium a 15 CT, nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly.<sup>20</sup>

V metaanalýze 41 studií bylo potvrzeno, že CT i aledronát, risedronát a raloxifen způsobí snížení rizika vertebálních zlomenin. Autoři ze zkoumaných studií nezjistili žádný významný vliv léčby CT či fluoridy nebo raloxifenem na snížení rizika zlomeniny krčku.<sup>26</sup>

Ve studii z roku 2000 publikované Downsem a kol. byla porovnávána účinnost klinicky relevantních dávek CT a aledronátu při léčbě postmenopauzální osteoporózy. 299 žen, minimálně 5 let po menopauze, bylo randomizovaně rozděleno do tří skupin. Po dobu jednoho roku byl první skupině denně podáván NS-CT v dávce 200 IU, druhá



dostávala perorálně 10 mg aledronátu, třetí bylo podáváno placebo. Všechny ženy navíc dostávaly denně 400 IU vit. D a těm, které měly nižší příjem kalcia než 1 g byl podáván vápník do množství 1 g. U pacientek, jímž byl podáván aledronát došlo k výraznějšímu zvýšení BMD v oblasti bederní páteře, trochanteru a krčku femuru než k jakému došlo u pacientek léčených CT. Změny BMD navozené CT oproti placebo byly statisticky významně větší jen v oblasti krčku kosti stehenní. Významné zvýšení BMD oproti běžné hodnotě bylo ve skupině s CT dosaženo v 6. a 12. měsíci. V oblasti snížení hladiny markerů kostní resorpce dosáhl aledronát rovněž lepší výsledek. Závěrem studie je tvrzení, že aledronát u postmenopauzálních žen po roce podávání způsobí statisticky významné zvýšení BMD krčku a páteře a více sníží ukazatele kostní resorpce než NS-CT.<sup>19</sup>

### **2.23. Těhotenství a laktace**

Dosud nebyly provedeny žádné studie u těhotných žen nebo kojících matek, a proto by neměl být NS-CT těmto pacientkám podáván.

Nebyla nahlášena žádná studie popisující vrozené anomálie dětí, jejichž matky byly v těhotenství léčeny CT.<sup>78</sup>

Ve studiích na zvířatech nebyly prokázány embryotoxické ani teratogenní účinky, a je pravděpodobné, že S-CT nepřestupuje přes placentární bariéru.

Není známo, zda je vylučován do mateřského mléka, a proto se kojení během léčby nedoporučuje.<sup>5</sup>

*Podle FDA kategorií je CT zařazen do kategorie C.*

*Podle ADEC kategorií je CT zařazen do kategorie B<sub>2</sub>.*

### **2.24. Indikace**

Kalcitonin je v ČR registrován pro hyperkalcemie a hyperkalcemické krize způsobené nádorovou osteolýzou, hyperparatyreózou, imobilizací nebo intoxikací vit. D. Dále se může použít pro bolest kostí spojenou s osteolýzou způsobenou nádorovým procesem, pro léčbu Pagetovy kostní choroby, osteoporózy a neurodystrofické poruchy.<sup>67</sup>

### **2.25. Kontraindikace**

Podání je kontraindikováno při přecitlivělosti na kalcitonin nebo pomocné látky obsažené v přípravku.

Kalcitonin není určen dětem.<sup>5</sup>

### **2.26. Vedlejší účinky**

K nežádoucím účinkům po **parenterálním** podání CT patří nauzea, zvracení, závrať, lehké zarudnutí obličeje provázené pocitem tepla a bolesti kloubů. Nauzea, zvracení, závrať a zarudnutí obličeje jsou závislé na dávce a po i.v. aplikaci jsou častější než po aplikaci i.m. nebo s.c.<sup>5</sup> Nauzea a zvracení se může dostavit za 30 minut po aplikaci a

lze je minimalizovat podáním antiemetik.<sup>40</sup> Další nežádoucí účinky se týkají především GIT. Patří sem nechut' k jídlu, průjem, zácpa, diskomfort v GIT, bolest v podbřišku. *Vzácně byla popsána polyurie a třesavka.* Tyto nežádoucí účinky obvykle spontánně mizí a dočasné snížení dávky je nutné jen ve výjimečných případech. *Ve vzácných případech může NS-CT vyvolat reakce z přecitlivělosti s projevy v místě injekce nebo generalizované kožní reakce. Alergii na CT jsem se už věnovala.*

Frekvence výskytu vedlejších účinků: velmi běžné: > 10 %, běžné > 1 % až < 10 %, vzácné > 0,1 % až < 1 %.<sup>5</sup>

Dlouhodobá léčba injekční formulací CT vede kvůli nežádoucím účinkům k přerušení léčby až u 45 % pacientů.<sup>53</sup>

Po **nasálním** podání CT dochází buď k místním nebo k celkovým nežádoucím účinkům:

Místní nežádoucí účinky:

Velmi běžné: rýma (*včetně pocitu sucha v nose, zduření a otoku nosní sliznice, kýchání a alergické rýmy*) a nespecifické nosní příznaky (bolestivost, výskyt papul, dráždění, zarudnutí, exkoriace, nepříjemný zápach).

*Běžné: ulcerativní rinitida, sinusitida, krvácení z nosu.*

*Tyto případy jsou velmi mírné (v 80% popsaných případů) a vyžadovaly přerušení léčby jen u 5% léčených pacientů.*

Celkové (systémové) nežádoucí účinky:

Běžné: návaly, závratě, bolesti hlavy, nauzea, průjem, bolesti břicha, bolesti svalů a kostí, faryngitida, únava a zvrácené chutě.

*Vzácné: hypertenze, zvracení, bolesti kloubů, kašel, příznaky podobné chřipce, otoky (obličeje, končetin, generalizované), poruchy vidění.*

*NS-CT může působit zvýšení reakce přecitlivělosti tak jako je generalizovaná kožní reakce, návaly, otoky (obličeje, končetin, generalizované), hypertenze, bolestivosti kloubů a svědění.*

*Byly popsány alergické a anafylaktoidní reakce a jeden případ anafylaktického šoku.<sup>5</sup>*

Nežádoucí účinky se vyskytují méně často u intranasální lékové formy než po parenterálním podání S-CT.

## **2.27. Dávkování kalcitoninu při léčbě osteoporózy**

Pro intranasální aplikaci se doporučuje dávka 200 IU denně nebo obden. Parenterálně se doporučuje zahájit léčbu podáváním 100 IU denně subkutánně nebo intramuskulárně. Podle potřeby mohou být dávky zvýšeny na 200 IU denně. Po zlepšení příznaků a při chronické léčbě se podává 50-100 IU denně nebo obden podle klinického stavu.

Léčba je obvykle dlouhodobá a může trvat i několik let.<sup>67</sup>

## **2.28. Léčivé přípravky obsahující kalcitonin registrované v ČR**

V současné době je možná terapie pomocí přípravků :

Miacalcic 100 I.U. injekce,  
Miacalcic nasal 200 IU sprej,

Osteodon 100 I.U. nosní sprej,  
Osteodon 200 I.U. nosní sprej,  
Tonocalcin 100 I.U. nosní sprej,  
Tonocalcin 200 I.U. nosní sprej

## 3. PRAKTICKÁ ČÁST

### 3.1. Metodika projektu

Tato práce je subanalýzou rozsáhlejšího multicentrického dotazníkového šetření s názvem **ANALÝZA FARMAKOTERAPIE OSTEOPORÓZY V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI** provedeného v roce 2004 v České republice.

#### **Cíl projektu**

U žen léčených pro osteoporózu na různých typech pracovišť odborných lékařů

- analyzovat farmakologickou léčbu osteoporózy a její vnímání pacientkami samotnými
- určit prevalenci subjektivně vnímaných nežádoucích jevů u nejčastěji používaných antiosteoporotik
- **odhadnout míru lékové non-compliance u jednotlivých skupin antiresorpčních léčiv**

Zjistit a vzájemně porovnat znalosti o osteoporóze jak u osteoporotických patientek, tak u žen pro osteoporózu dosud neléčených.

#### **Metodika**

##### Uspořádání:

- retrospektivní průřezová studie

##### Sběr dat:

- formou anonymního dotazníku

Dotazník byl předkládán ženám v době čekání během na vyšetření a byl určen k samostatnému vyplnění. V případě, kdy respondent nemohl vyplnit dotazník z jakéhokoli důvodu zcela samostatně, byly mu kladeny otázky ve stejném rozsahu i pořadí a zaznamenávány jeho odpovědi do formuláře dotazníku. Předpokladem provedení studie byla ochotná spolupráce lékařů a sester zúčastněných center.

##### Centra:

- Projekt byl realizován v 9 ambulancích České republiky, ve kterých jsou léčeny pacientky s osteoporózou.

Jednalo se o

- **poradenská pracoviště (PP)** specializovaná pro léčbu osteoporózy (osteologické poradny; osteocentra) v rámci fakultních nemocnic mimo fakultní nemocnice
- **ambulance odborných lékařů (AOL)**, kde jsou sledováni pacienti s osteoporózou (revmatologické a ortopedické ambulance)

Centra: Praha (2), Kralupy nad Vltavou (1), Pardubice (1), HK (4), Jihlava (1)

Přesné zastoupení účastnic studie podle jednotlivých center shrnuje tabulka.

**Tab.č. 1: Zastoupení účastnic studie podle jednotlivých center**

	Počet účastnic	Zastoupení v %
HK fakultní nemocnice - PP	105	22,2
HK - AOL 1	12	2,5
HK - AOL 2	9	1,9
HK - AOL 3	11	2,3
Pardubice - Krajská nemocnice - PP	96	20,3
Praha Revmatologický ústav - PP	144	30,4
Praha - AOL	34	7,2
Kralupy n. V. - AOL	5	1,1
Jihlava - AOL	58	12,2
<b>Celkem</b>	<b>474</b>	<b>100,0</b>

### Účastníci

- Po sobě jdoucí ženy, které souhlasily s účastí ve studii, tedy byly ochotné vyplnit předložený dotazník. Počet žen zahrnutých do studie v rámci jednoho pracoviště kolísal od 5 do 144.

Požadavky na respondenty:

1. SKUPINA - „léčená“ – pacientky splňující všechny tři následující požadavky:
  - a) diagnostikovaná osteoporóza nebo osteopenie (údaj uvedl lékař na obálku, do které byl vložen vyplněný dotazník)
  - b) minimálně druhá návštěva PP, AOL
  - c) farmakologická léčba osteoporózy (včetně samotné suplementace kalcium a/nebo vitamínem D)
2. SKUPINA „kontrolní“ – pacientky přicházející na PP, AOL poprvé nebo ženy přicházející na denzitometrické vyšetření a pro osteoporózu léčeny dosud nebyly

### Struktura dotazníků:

DOTAZNÍK 1 (delší verze) – určen pro 1. SKUPINU žen

- základní údaje (věk, vzdělání, vlastní hodnocení zdravotního stavu, prodělané osteoporotické zlomeniny)
- aspekty farmakoterapeutické (antiresorpční léky, suplementace kalcium a vitamínem D, délka a změny farmakoterapie, subjektivně pozorované zlepšení stavu, lékové problémy – nežádoucí jevy, compliance)
- znalosti o osteoporóze

DOTAZNÍK 2 (kratší verze) – určen pro 2. SKUPINU žen

- základní údaje
- znalosti o osteoporóze

Plná znění obou typů dotazníků jsou uvedena v přílohách č.1. a č.2.

### Příprava dotazníků:

- **aspekty farmakoterapeutické**
  - a) vývoj dotazníku na základě předchozího dotazníkového šetření (120 pacientů)<sup>77</sup> a strukturovaného rozhovoru s osteoporotickými pacientkami (cca 15 žen)
  - b) navržená verze byla zaslána lékařům zúčastněných center k připomínkování
  - c) pilotáž dotazníku (20 pacientek)
- **test o osteoporóze** - dotazník testového typu byl přeložen z anglického originálu<sup>46</sup>
  - a) originální dotazník
    - byl vyvinut za účelem měření hloubky znalostí o osteoporóze a podroben psychometrické analýze. Je složen z 20 otázek, které mají uspokojivý index obtížnosti a rozlišení a pokrývají oblast základních informací o osteoporóze, rizikových faktorů, léčby a komplikací osteoporózy. Vždy pouze jedna odpověď je správná, u každé otázky má respondent možnost označit kategorii „nevím“.
  - b) překlad
    - hlavní snahou bylo co nejvěrněji vystihnout smysl otázek a přitom zachovat jeho čtivost. Překlad byl konzultován s psychologem a odborníky na osteoporózu z praxe; byl rovněž zaslán lékařům zúčastněných center k připomínkování.

### Etické aspekty:

Provedení studie bylo schváleno Etickou komisí Farmaceutické fakulty UK dne 23.1.2004 a etickými komisemi zúčastněných nemocnic.

## **3.2. Metodika analýzy**

Kritéria pro zařazení do studie jsou uvedena v metodické části.

Za léčené byly považovány ženy užívající samotné kalcium a/nebo vitamin D, nebo užívající bisfosfonáty, hormonální substituční terapii (HRT), kalcitonin (CT), raloxifen či fluoridy. V době studie nebyl ještě registrován stroncium ranelát. Se zařazením do studie souhlasilo 530 (87 %) dotázaných žen.

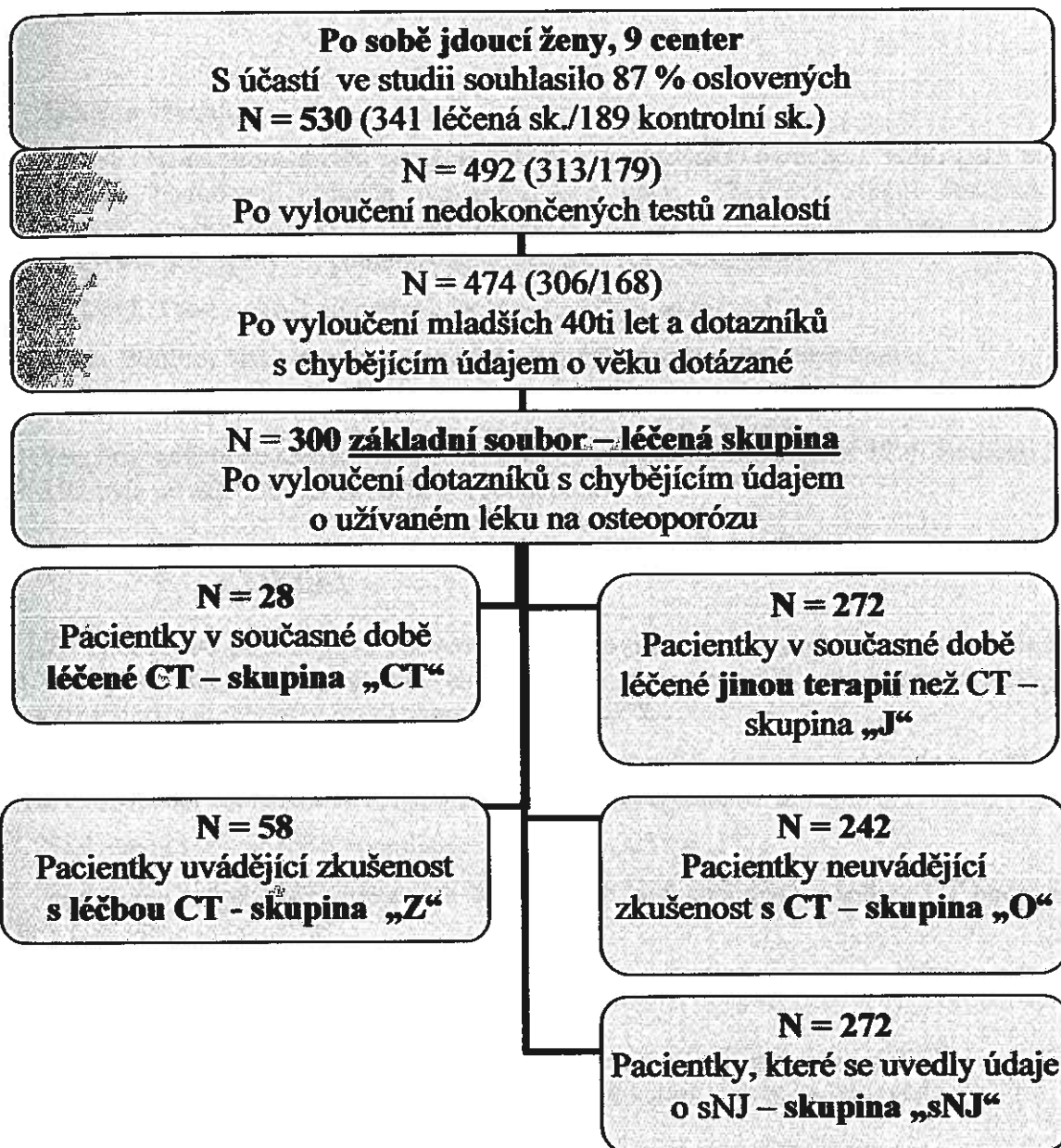
Celkem jsme tedy získali 530 vyplněných nebo částečně vyplněných dotazníků (341 léčená skupina /189 kontrolní skupina). Z celkového počtu byly vyřazeny dotazníky, u kterých nebyl dokončen test znalostí o osteoporóze (chybělo více než pět odpovědí). Občasné chybějící odpovědi v dotazníku nebyly důvodem k vyloučení, pokud byl věk pacientky uveden. Získali jsme soubor 492 dotazníků (313/179). Z analýzy jsme vyloučili ženy mladší 40-ti let, nakonec nám zůstalo 474 dotazníků (306/168). Z 306 dotazníků od léčených pacientek jsme nepoužili 6, ve kterých chyběl údaj o současné léčbě.

Z 300 dotazníků, které vyhovovaly našim požadavkům, jsme získali 28 od pacientek aktuálně léčených CT, 272 dotazníků vyplnily ženy užívající nyní jinou terapii. 58 dotazníků bylo od pacientek, které uvádějí zkušenost s CT (současné nebo dřívější užívání) a 242 odevzdaly ženy, které neuvádějí zkušenost s CT.

Pro analýzu subjektivně vnímaných nežádoucích jevů spojených s léčbou (sNJ) jsme ze 300 dotazníků vyloučili 28, ve kterých nebyly vyplněny položky týkající se této problematiky.

Naše analýza byla zaměřená na porovnání údajů o ženách v současné době léčených CT – skupina „CT“ s ženami užívajícími jinou terapii – skupina „J“. Dále jsme porovnávali údaje pacientek, které uvádí zkušenost s CT – skupina „Z“ s daty žen, které tuto zkušenost neuvádí – skupina „O“. Analyzovali jsme lékovou compliance u skupiny „CT“ a skupiny „J“. Analýzu subjektivně vnímaných nežádoucích jevů spojených s léčbou jsme prováděli na skupině žen, která se v dotazníku k této problematice vyjádřila, skupině „sNJ“.

**Diagram č.1:** Postup výběru souborů pro analýzu údajů o pacientkách a lékové compliance u pacientek nyní léčených CT (skupina „CT“), u žen, které uvádí s CT zkušenost (skupina „Z“), u žen užívajících nyní jinou terapii (skupina „J“) a žen, které neuvádí zkušenost s CT (skupina „O“). Postup výběru souboru (skupina „sNJ“) pro hodnocení subjektivně vnímaných nežádoucích jevů spojených s léčbou.



N= počet pacientek  
sNJ- subjektivně vnímané nežádoucí jevy



### 3.3. Statistické hodnocení

#### Deskriptivní statistika

Pro kategoriální proměnné uvádíme četnosti (počty pacientek) a (validní) procenta pro jednotlivé podskupiny studovaného souboru – skupiny „CT“, „J“, „Z“, „O“ a „SNJ“. Spojité proměnné charakterizujeme mediánem či aritmetickým průměrem. V některých případech je charakteristika spojité proměnné doplněna rozpětím hodnot.

#### Analýza vztahů

Jelikož většina proměnných neměla normální (gaussovské) rozdělení, volili jsme pro statistické hodnocení zejména neparametrické testy. Abychom zjistili statisticky významné rozdíly mezi analyzovanými podskupinami či odhalili případnou asociaci mezi dvěma proměnnými, použili jsme následující statistické testy:

chi kvadrát test – pro 2 dichotomické (kategoriální) proměnné

Mann-Whitney test – pro dichotomickou a spojitou (ordinální) proměnnou

Všechny statistické analýzy byly provedeny v programu SPSS verze 12.0. Hodnota  $P < 0,05$  byla považována za statisticky významnou.

### 3.4. Výsledky

Ve výsledkové části nejprve porovnáme údaje o pacientkách vyplývající z dotazníků, a to u pacientek v současné době léčených CT (skupina „CT“) ve srovnání s údaji pacientek užívajících nyní jinou terapii (skupina „J“).

Dále porovnáme charakteristiky žen, které uvádí s CT zkušenost (skupina „Z“) ve srovnání s údaji žen, které tuto zkušenost neuvádí (skupina „O“).

Následovat bude analýza compliance u skupiny „CT“ a „J“.

Hodnocení subjektivně vnímaných nežádoucích jevů spojených s léčbou CT budeme provádět ve skupině „SNJ“

Pro počet pacientek, které odpověděly na danou otázku, jsme zvolili označení písmenem N.

Ve frekvenční analýze jednotlivých otázek jsme pracovali pouze s dotazníky, v nichž byla odpověď vyznačena. V tabulce proto uvádíme validní procenta odpovědí.

#### 3.3.1. *Charakteristiky základního souboru*

U našich pacientek jsme kromě základních charakteristik – věku, vzdělání, zdravotnického vzdělání, sledovali také další, ve vztahu k osteoporóze důležité údaje – délku léčby osteoporózy, druh terapie, bolest, subjektivní hodnocení zdravotního stavu a výskyt osteoporotické zlomeniny v anamnéze.

### 3.3.1.1. Údaje o souboru patientek aktuálně léčených CT (skupina „CT“), a žen léčených jinou terapií (skupina „J“):

#### Základní charakteristiky:

Terapii CT bylo v době trvání šetření podrobena 9,3 % žen ze základního souboru. Jinou léčbu užívalo 90,7 % žen.

Ženy ze skupiny „CT“ měly průměrný věk 63 let. Ženy ze skupiny „J“ byly v průměru o rok starší. Medián věku je u obou skupin stejný.

Celkové údaje o vzdělání patientek ve sledovaných souborech jsou patrné z tabulky č.2. Nejvíce respondentů bylo středoškolsky vzdělaných (57 % z „CT“, 50,6 % z „J“). Druhou nejpočetnější skupinu tvořily u obou souborů ženy vyučené (21 % z „CT“, 19 % z „J“). Nejméně patientek bylo vysokoškolsky vzdělaných.

Tab. č.2: Frekvenční analýza dosaženého vzdělání patientek ze skupiny „CT“ a „J“

vzdělání	Skupina „CT“	Skupina „J“
	N=28	N=269
základní	6 (21,4 %)	49 (18,2 %)
vyučen	6 (21,4 %)	52 (19,3 %)
středoškolské	16 (57,1 %)	136 (50,6 %)
vysokoškolské	0 (0 %)	32 (11,9 %)

skupina „CT“ - patientky nyní léčené kalcitoninem, skupina „J“ - patientky užívající nyní jinou terapii

Převážná většina žen z obou souborů v dotazníku označila, že nemá zdravotnické vzdělání (86 % z „CT“, 83 % z „J“).

Celkové údaje o subjektivním hodnocení zdravotního stavu jsou uvedeny v tabulce č.3. Patientky ze skupiny „CT“ hodnotily svůj stav jako významně horší než patientky ze skupiny „J“ ( $P < 0,001$ ). Svůj zdravotní stav považovaly patientky obou souborů převážně za uspokojivý.

Tab. č. 3: Frekvenční analýza subjektivního hodnocení zdravotního stavu patientek ze skupiny „CT“ a „J“

zdravotní stav subjektivně ***	Skupina „CT“	Skupina „J“
	N=28	N=266
velmi dobrý	0 (0 %)	7 (2,6 %)
dobrá	3 (10,7 %)	89 (33,5 %)
uspokojivý	14 (50,0 %)	139 (52,3 %)
špatný	11 (39,3 %)	31 (11,7 %)

skupina „CT“ - patientky nyní léčené kalcitoninem, skupina „J“ - patientky užívající nyní jinou terapii

\*\*\* statisticky významný rozdíl mezi skupinami,  $P < 0,001$

#### Diagnostické charakteristiky:

Diagnostické charakteristiky shrnuje tabulka č. 4.

V diagnóze se oba soubory nelišily – ženy měly převážně diagnostikovanou osteoporózu.

Ve skupině „CT“ se nachází významně vyšší procento žen, kterým byla diagnostikovaná sekundární osteoporóza ( $P = 0,011$ ). Sekundární osteoporóza byla stanovena u 19 % žen ze skupiny „CT“ a u 6 % pacientek ze skupiny „J“. Postmenopauzální osteoporózou mělo diagnostikováno 81 % pacientek ze skupiny „CT“ a 94 % ze skupiny „J“.

Chirurgicky navozenou menopauzu většina pacientek z obou skupin zamítla (67 % z „CT“, 78 % z „J“).

Většina pacientek z obou souborů uvedla, že v důsledku osteoporózy neutrpěla zlomeninu (59 % z „CT“, 69 % z „J“).

**Tab. č.4: Frekvenční analýza diagnostických charakteristik pacientek ze skupiny „CT“ a „J“**

charakteristika	Skupina „CT“	Skupina „J“
<b>Diagnóza</b>	N=24	N=216
osteopenie	2 (8,3 %)	29 (13,4 %)
osteoporóza	22 (91,7 %)	187 (86,6 %)
<b>Dg. typ osteoporózy *</b>	N=26	N=212
postmenopauzální	21 (80,8 %)	200 (94,3 %)
sekundární	5 (19,2 %)	12 (5,7 %)
<b>chirurgická menopauza</b>	N=27	N=265
uvádí	9 (33,3 %)	58 (21,9 %)
neuvádí	18 (66,7 %)	207 (78,1 %)
<b>zlomenina</b>	N=27	N=267
žádná zlomenina	16 (59,3 %)	184 (68,9 %)
minimálně 1 zlomenina	11 (40,7 %)	83 (31,1 %)

skupina „CT“ - pacientky nyní léčené kalcitoninem, skupina „J“ - pacientky užívající nyní jinou terapii

\* statisticky významný rozdíl mezi skupinami,  $P = 0,011$

#### Délka léčby:

Délku terapie přehledně ukazuje tabulka č.5.

Většina pacientek z obou skupin uvedla, že se léčí na osteoporózu déle než dva roky. Nynější lék užívá nadpoloviční počet žen z obou skupin déle než rok.

**Tab. č.5: Frekvenční analýza délky terapie pacientek ze skupiny „CT“ a „J“**

charakteristika	Skupina „CT“	Skupina „J“
<b>Délka léčby osteoporózy</b>	N=28	N=268
do 1 roku	5 (17,9 %)	37 (13,8 %)
1-2 roky	6 (21,4 %)	54 (20,1 %)
2-5 let	7 (25,0 %)	100 (37,3 %)
více než 5 let	10 (35,7 %)	77 (28,7 %)

délka léčby současným lékem	N=26	N=229
maximálně 1 rok	12 (46,2 %)	101 (44,1 %)
déle než 1 rok	14 (53,8 %)	128 (55,9 %)

skupina „CT“ - pacientky nyní léčené kalcitoninem, skupina „J“ - pacientky užívající nyní jinou terapii

### Bolest:

Pacientky hodnotily sílu pociťované bolesti na škále od 1, což znamenalo žádnou bolest, do 5, což znamenalo velmi silnou bolest. Stupnice je uvedena v příloze č.1.

Získané údaje o bolesti zobrazuje tabulka č.6.

Přes 40 % patientek ze skupiny „CT“ v dotazníku vyznačilo, že trpí silnou nebo velmi silnou bolestí. Bez bolesti je 7,4 % žen z této skupiny. Nadpoloviční počet žen ze skupiny

„J“ uvedl, že cítí bolest jako mírnou až středně silnou. Jako bezbolestný hodnotilo svůj stav 15 % žen z této skupiny.

Mírného zlepšení po léčbě dosáhlo 40 % ze skupiny „CT“, zatímco téměř polovina patientek ze skupiny „J“ uvedla, že necítí žádnou změnu.

Průměrnou bolest před léčbou vyznačily pacientky z obou skupin stupněm 3.

Tab. č.6: Frekvenční analýza bolesti patientek ze skupiny „CT“ a „J“

charakteristika	Skupina „CT“	Skupina „J“
<b>bolest před léčbou</b>	N=27	N=254
žádná bolest	2 (7,4 %)	39 (15,4 %)
mírná bolest	5 (18,5 %)	45 (17,7 %)
středně silná bolest	9 (33,3 %)	95 (37,4 %)
silná bolest	4 (14,8 %)	27 (10,6 %)
velmi silná bolest	7 (25,9 %)	48 (18,9 %)
<b>zlepšení bolesti</b>	N=27	N=242
zhoršení	2 (7,4 %)	7 (2,9 %)
mírné zhoršení	4 (14,8 %)	6 (2,5 %)
žádná změna	6 (22,2 %)	120 (49,6 %)
mírné zlepšení	11 (40,7 %)	60 (24,8 %)
zlepšení	2 (7,4 %)	40 (16,5 %)
výrazné zlepšení	2 (7,4 %)	5 (2,1 %)
velmi výrazné zlepšení	0 (0 %)	4 (1,7 %)
<b>bolest před léčbou</b>	N=27	N=254
průměr	3,33	3,00
medián	3	3
<b>zlepšení bolesti</b>	N=27	N=242
průměr	0,48	0,62
medián	1	0

skupina „CT“ - pacientky nyní léčené kalcitoninem, skupina „J“ - pacientky užívající nyní jinou terapii

### Charakteristiky týkající se terapie:

Pacientky nynější lék užívají v průměru necelé dva roky (23,7 měsíců ženy z „CT“, 22,8 měsíců ženy z „J“).

Převážná většina žen z obou skupin nevedla zkušenost s HRT.

Kalcium během trvání šetření užívalo téměř stejné procento žen z obou skupin (77 %).

Vit. D užívaly tři čtvrtiny patientek ze skupiny „CT“ a 63 % žen ze skupiny „J“.

Počet konkomitantně užívaných léků byl v průměru 4,3 u žen ze skupiny „CT“, to je o jeden lék více než ve skupině „J“.

Výše uvedené charakteristiky jsou shrnuty v tabulce č.7.

**Tab.č.7: Frekvenční analýza charakteristik týkajících se terapie patientek ze skupiny „CT“ a „J“**

charakteristika	Skupina „CT“	Skupina „J“
<b>délka léčby současným lékem (měsíce)</b>	N=23	N=209
průměr,	23,7	22,8
medián	24	15
rozpětí	6-72	0-180
<b>zkušenost HRT</b>	N=28	N=272
má zkušenost	2 (7,1 %)	30 (11,0 %)
neuvádí	26 (92,9 %)	242 (89,0 %)
<b>Ca nyní</b>	N=26	N=264
ano	20 (76,9 %)	207 (78,4 %)
ne	6 (23,1 %)	57 (21,6 %)
<b>vit. D nyní</b>	N=28	N=260
ano	21 (75,0 %)	164 (63,1 %)
ne	7 (25,0 %)	96 (36,9 %)
<b>počet Rx léčiv mimo osteoporózu</b>	N=28	N=257
průměr	4,32	2,71
medián	3,5	2
rozpětí	0-20	0-16

skupina „CT“ - pacientky nyní léčené kalcitoninem, skupina „J“ - pacientky užívající nyní jinou terapii

### 3.3.1.2. Údaje o souboru patientek, které uvádí zkušenost s CT (skupina „Z“), a žen, které zkušenost s CT neuvádí (skupina „O“):

#### **Základní charakteristiky:**

Pacientky z obou skupin uvedly stejný věk – průměrně 65 let. Medián věku u žen ze skupiny „Z“ je o 1,5 roku větší než medián u žen ze skupiny „O“.

Stupeň vzdělání podrobně rozebírá tabulka č.8.

Pacientky ze skupiny „Z“ získaly většinou středoškolské vzdělání. Z žen ze skupiny „O“ byla téměř polovina absolventkou střední školy a vysokou školu absolvovalo 13 % žen.

**Tab.č.8: Frekvenční analýza vzdělání patientek ze skupiny „Z“ a „O“**

vzdělání	Skupina „Z“	Skupina „O“
	N=58	N=239
základní	14 (24,1 %)	41 (17,2 %)
vyučen	9 (15,5 %)	49 (20,5 %)
středoškolské	34 (58,6 %)	118 (49,4 %)
vysokoškolské	1 (1,7 %)	31 (13,0 %)

skupina „Z“- pacientky, které uvádí zkušenost s kalcitoninem, skupina „O“- pacientky, které zkušenost s CT neuvádí

Pacientky ze skupiny „Z“ hodnotily svůj zdravotní stav jako významně horší než pacientky za skupiny „O“ ( $P < 0,001$ ). Zdravotní stav jako uspokojivý hodnotila polovina žen z obou skupin. Jako špatný ho označilo 27 % patientek ze skupiny „Z“. Subjektivní hodnocení zdravotního stavu shrnuje tabulka č.9.

**Tab.č.9: Frekvenční analýza subjektivního hodnocení zdravotního stavu patientek ze skupiny „Z“ a „O“**

zdravotní stav subjektivně	Skupina „Z“	Skupina „O“
	N=58	N=236
velmi dobrý***	0 (0 %)	7 (3,0 %)
dobrá	9 (15,5 %)	83 (35,2 %)
uspokojivý	33 (56,9 %)	120 (50,8 %)
špatný	16 (27,6 %)	26 (11,0 %)

skupina „Z“- pacientky, které uvádí zkušenost s kalcitoninem, skupina „O“- pacientky, které zkušenost s CT neuvádí

\*\*\* statisticky významný výsledek mezi skupinami,  $P < 0,001$

### Diagnostické charakteristiky:

Diagnostické charakteristiky rozvádí tabulka č.10.

Ženám z obou skupin byla převážně diagnostikována osteoporóza (96 % z „Z“, 85 % z „O“). Osteopenie byla diagnostikována ve skupině „O“ statisticky významně častěji ( $P=0,028$ ).

Ve skupině „Z“ jsme našli významně vyšší procento žen, kterým byla diagnostikována sekundární osteoporóza ( $P < 0,001$ ). Sekundární osteoporóza byla diagnostikována u 20 % žen ze skupiny „Z“ a u 3,3 % ze skupiny „O“. Postmenopauzální osteoporózou trpí 80 % patientek ze skupiny „Z“ a 96,7 % ze skupiny „O“. Chirurgicky navozenou menopauzu většina patientek z obou skupin nevedla.

Ze skupiny „Z“ uvedl významně vyšší počet pacientek, že má v anamnéze minimálně jednu zlomeninu ( $P < 0,05$ ). Ze skupiny „Z“ šlo o 43,9 % pacientek, zatímco ve skupině „O“ se jednalo o 29 % žen.

**Tab.č.10: Frekvenční analýza diagnostických charakteristik pacientek ze skupiny „Z“ a „O“**

charakteristika	Skupina „Z“	Skupina „O“
<b>Diagnóza</b>	N=52	N=188
osteopenie*	2 (3,8 %)	29 (15,4 %)
osteoporóza	50 (96,2 %)	159 (84,6 %)
<b>Dg. typ osteoporózy</b>	N=55	N=183
postmenopauzální***	44 (80,0 %)	177 (96,7 %)
sekundární	11 (20,0 %)	6 (3,3 %)
<b>chirurgická menopauza</b>	N=56	N=236
uvádí	14 (25 %)	53 (22,5 %)
neuvádí	42 (75 %)	183 (77,5 %)
<b>zlomenina</b>	N=57	N=237
žádná zlomenina*	32 (56,1 %)	168 (70,9 %)
nejméně 1 zlomenina	25 (43,9 %)	69 (29,1 %)

skupina „Z“- pacientky, které uvádí zkušenost s kalcitoninem, skupina „O“- pacientky, které zkušenost s CT neuvádí

\* statisticky významný rozdíl mezi skupinami,  $P < 0,05$

\*\*\* statisticky významný rozdíl mezi skupinami,  $P < 0,001$

#### Délka léčby:

Většina pacientek z obou skupin uvedla, že se léčí na osteoporózu déle než dva roky. Nynější lék užívá více než rok 44 % žen ze skupiny „Z“, to je o 14 % méně než ve skupině „O“.

Délku terapie přehledně znázorňuje tabulka č.11.

**Tab.č.11: Frekvenční analýza délky léčby pacientek ze skupiny „Z“ a „O“**

charakteristika	Skupina „Z“	Skupina „O“
<b>délka léčby osteoporózy</b>	N=58	N=238
do 1 roku	7 (12,1 %)	35 (14,7 %)
1-2 roky	9 (15,5 %)	51 (21,4 %)
2-5 let	20 (34,5 %)	87 (36,6 %)
více než 5 let	22 (37,9 %)	65 (27,3 %)
<b>délka léčby současným lékem</b>	N=54	N=201
maximálně 1 rok	30 (55,6 %)	83 (41,3 %)
déle než 1 rok	24 (44,4 %)	118 (58,7 %)

skupina „Z“- pacientky, které uvádí zkušenost s kalcitoninem, skupina „O“- pacientky, které zkušenost s CT neuvádí

## Bolest:

Informace týkající se hodnocení bolesti znázorňuje tabulka č.12.

Pacientky ze skupiny „Z“ uvádí, že pociťovaly významně silnější bolest před léčbou než pacientky ze skupiny „O“ ( $P=0,005$ ). Jako velmi silnou označilo bolest před léčbou 29,8 % žen ze skupiny „Z“, oproti 17 % respondentek ze skupiny „O“. Bez bolesti je 7 % žen ze skupiny „Z“ a 16,5 % žen ze skupiny „O“.

Bolest před léčbou na škále od 1 (žádná bolest) do 5 (velmi silná bolest) vyznačily pacientky ze skupiny „Z“ v průměru stupněm 3,46. To je hodnota o 0,5 větší než průměrná hodnota skupiny „O“. Stupnice je uvedena v příloze č. 1.

Mírného zlepšení po léčbě dosáhlo 30 % žen ze skupiny „Z“, zatímco polovina pacientek ze skupiny „O“ uvedla, že necítí žádnou změnu.

Tab.č.12: Frekvenční analýza bolesti u pacientek ze skupiny „Z“ a „O“

charakteristika	Skupina „Z“	Skupina „O“
<b>bolest před léčbou **</b>	N=57	N=224
žádná bolest	4 (7,0 %)	37 (16,5 %)
mírná bolest	6 (10,5 %)	44 (19,6 %)
středně silná bolest	24 (42,1 %)	80 (35,7 %)
silná bolest	6 (10,5 %)	25 (11,2 %)
velmi silná bolest	17 (29,8 %)	38 (17,0 %)
<b>zlepšení bolesti</b>	N=57	N=212
zhoršení	3 (5,3 %)	6 (2,8 %)
mírné zhoršení	4 (7,0 %)	6 (2,8 %)
žádná změna	19 (33,3 %)	107 (50,5 %)
mírné zlepšení	17 (29,8 %)	54 (25,5 %)
zlepšení	12 (21,1 %)	30 (14,2 %)
výrazné zlepšení	2 (3,5 %)	5 (2,4 %)
velmi výrazné zlepšení	0 (0 %)	4 (1,9 %)
<b>bolest před léčbou **</b>	N=57	N=224
průměr	3,46	2,92
medián	3	3
<b>zlepšení bolesti</b>	N=57	N=212
průměr	0,65	0,60
medián	1	0

skupina „Z“ - pacientky, které uvádí zkušenost s kalcitoninem, skupina „O“ - pacientky, které zkušenost s CT neuvádí

\*\* statisticky významný rozdíl mezi skupinami,  $P=0,005$

## Charakteristiky týkající se terapie:

Pacientky nynější lék užívají v průměru necelé dva roky (21,7 měsíců ženy z „Z“, 23,2 měsíců ženy z „O“).

Převážná většina žen z obou skupin neuváděla zkušenost s HRT.

Kalcium v době trvání šetření užíval významně vyšší počet žen ze skupiny „O“ ( $P=0,028$ ). Kalcium užívaly dvě třetiny žen ze skupiny „Z“ a 80 % žen ze skupiny „O“.



Vit. D užíval významně vyšší počet respondentek ze skupiny „Z“ (P= 0,049). Vit. D užívaly tři čtvrtiny pacientek ze skupiny „Z“ oproti přibližně dvěma třetinám žen ze skupiny „O“.

Pacientky ze skupiny „Z“ uvedly i významně vyšší počet léků, které užívají mimo osteoporózu (P=0,021). Počet léků konkomitantně užívaných je v průměru 3,7 u žen ze skupiny „Z“, což je téměř o jeden lék více než ve skupině „O“.

Výše uvedené charakteristiky jsou rozvedené v tabulce č.13.

**Tab.č.13: Frekvenční analýza charakteristik týkajících se terapie pacientek ze skupiny „Z“ a „O“**

charakteristika	Skupina „Z“	Skupina „O“
<b>délka léčby současným lékem (měsíce)</b>	N=51	N=181
průměr,	21,73	23,26
medián	12,00	17,00
rozpětí	1-84	0-180
<b>zkušenost HRT</b>	N=58	N=242
má zkušenost	7 (12,1 %)	25 (10,3 %)
neuvádí	51 (87,9 %)	217 (89,7 %)
<b>Ca nyní</b>	N=55	N=235
ano*	37 (67,3 %)	190 (80,9 %)
ne	18 (32,7 %)	45 (19,1 %)
<b>vit. D nyní</b>	N=57	N=231
ano*	43 (75,4 %)	142 (61,5 %)
ne	14 (24,6 %)	89 (38,5 %)
<b>počet Rx léčiv mimo osteoporózu</b>	n=57	n=228
průměr *	3,75	2,64
medián	3	2
rozpětí	0-20	0-16

skupina „Z“- pacientky, které uvádí zkušenost s kalcitoninem, skupina „O“- pacientky, které zkušenost s CT neuvádí

\* statisticky významný výsledek mezi skupinami, P < 0,05

### 3.3.2. Compliance

Pro názornější rozlišení compliance jsme zvolili rozdělit compliance na 4 úseky: 0-1 vynechání, 2-4, 5-10 a 11-30 vynechání.

Pokud pacientka neužije lék až desetkrát, jde o compliance vyšší než 66 %.

Vícenásobné vynechání léčby signalizuje compliance nižší než 66%.

Compliance jsme analyzovali u skupiny „CT“ a porovnávali se skupinou „J“.

V analýze compliance jednotlivých otázek jsme pracovali pouze s dotazníky, v nichž byla odpověď vyznačena. V tabulkách a grafech proto uvádíme validní procenta odpovědí.

Pacientky odpovídaly na otázky týkající se počtu vynechání léčiva za poslední měsíc a důvodů těchto vynechání.

### 3.3.2.1. Kolikrát jste lék během posledního měsíce zapoměla užít?

Ze skupiny „CT“ odpovědělo celkem 27 patientek, jedna patientka dotaz neodpověděla.

Ze skupiny „J“ odpovědělo 219 žen, 53 patientek odpověď nevedlo.

Převážná většina patientek (81,5 % z „CT“, 93,6 % z „J“) z obou skupin lék během měsíce nezapomínala užít víc než jednou.

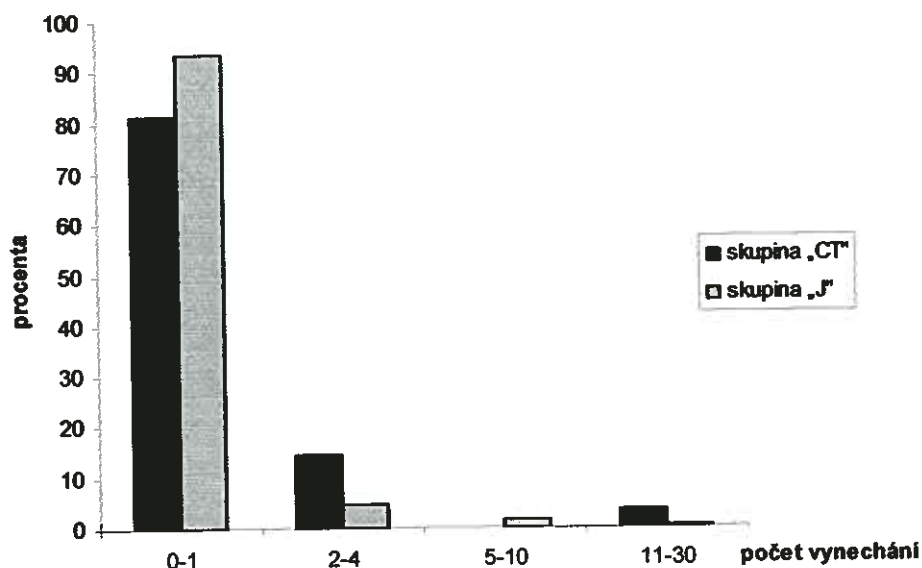
Počet denních dávek, které patientky zapoměly užít ukazuje tabulka č. 14 a zobrazuje graf č. 1.

**Tab. č.14: Počet denních dávek, které patientka zapoměla užít**

	vynechání 0-1	vynechání 2-4	vynechání 5-10	vynechání 11-30
Skupina „CT“ N=27	22 (81,5 %)	4 (14,8 %)	0	1 (3,7 %)
Skupina „J“ N=219	205 (93,6 %)	10 (4,6 %)	3 (1,4 %)	1 (0,5 %)

skupina „CT“ - patientky nyní léčené CT, skupina „J“ - patientky užívající nyní jinou terapii

**Počet denních dávek za poslední měsíc, které patientka zapoměla užít**



skupina „CT“ - patientky nyní léčené CT, skupina „J“ - patientky užívající nyní jinou terapii

**Graf č.1 : Počet denních dávek za poslední měsíc, které pacientka zapomněla užít**

### 3.3.2.2. Kolikrát jste lék během posledního měsíce neužila kvůli obtížím?

Ze skupiny „CT“ odpovědělo celkem 27 patientek, jedna pacientka dotaz neodpověděla.

Ze skupiny „J“ odpovědělo 218 žen, 54 patientek odpověď neuvedlo.

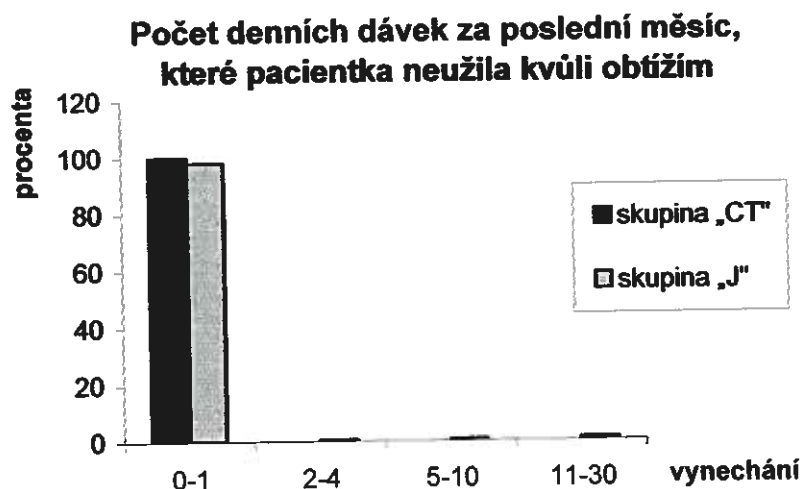
Kvůli obtížím nevynechávaly svůj lék ženy ze skupiny „CT“ častěji než jedenkrát. 98% žen ze skupiny „J“ lék užívalo téměř celý měsíc.

Počet denních dávek vynechaných kvůli obtížím shrnuje tabulka č. 15 a zobrazuje graf č. 2.

**Tab. č.15: Počet denních dávek za poslední měsíc, které pacientka neužila kvůli obtížím**

	vynechání 0-1	vynechání 2-4	vynechání 5-10	vynechání 11-30
Skupina „CT“ N=27	27 (100 %)	0	0	0
Skupina „J“ N=218	214 (98,1 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	2 (0,9 %)

skupina „CT“ - pacientky nyní léčené CT, skupina „J“ - pacientky užívající nyní jinou terapii



skupina „CT“ - pacientky nyní léčené CT, skupina „J“ - pacientky užívající nyní jinou terapii

**Graf č.2: Počet denních dávek za poslední měsíc, které pacientka neužila kvůli obtížím**

### 3.3.2.3. Kolikrát jste během posledního měsíce neužila lék z jiného důvodu?

Ze skupiny „CT“ odpovědělo celkem 27 patientek, jedna pacientka dotaz neodpověděla.

Ze skupiny „J“ odpovědělo 218 žen, 54 patientek odpověď neuvedlo.

Jiný důvod u většiny žen (88,9 % z „CT“, 93,6 % z „J“) z obou skupin nevedl k častějšímu vynechání léčby.

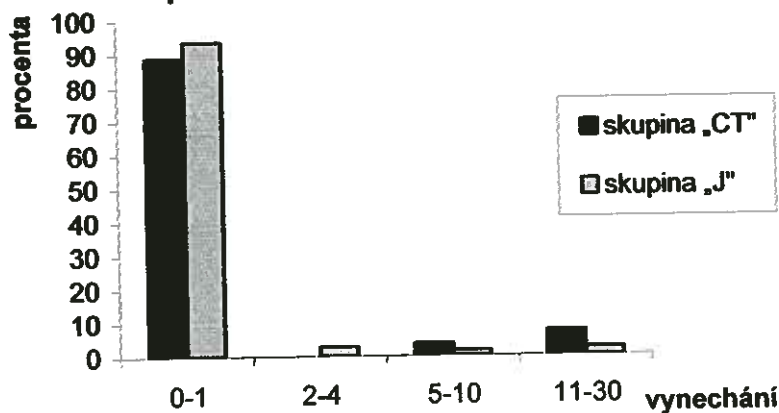
Počet denních dávek neužitých z jiného důvodu rozvádí tabulka č. 16 a zobrazuje graf č. 3.

**Tab.č.16:** Počet denních dávek za poslední měsíc, které pacientka neužila z jiného důvodu

	vynechání 0-1	vynechání 2-4	vynechání 5-10	vynechání 11-30
Skupina „CT“ N= 27	24 (88,9 %)	0	1 (3,7 %)	2 (7,4 %)
Skupina „J“ N=218	204 (93,6 %)	6 (2,8 %)	3 (1,5 %)	5 (2,3 %)

skupina „CT“ - pacientky nyní léčené CT, skupina „J“ - pacientky užívající nyní jinou terapii

**Počet denních dávek za poslední měsíc, které pacientka neužila z jiného důvodu**



skupina „CT“ - pacientky nyní léčené CT, skupina „J“ - pacientky užívající nyní jinou terapii

**Graf č.3:** Počet denních dávek za poslední měsíc, které pacientka neužila z jiného důvodu

**3.3.2.4. Pro úplnost uvádím data shrnující počet dní za poslední měsíc, kdy pacientka lék vynechala, získaná součtem všech tří výše uvedených důvodů.**

Ze skupiny „CT“ odpovídalo 27 pacientek, jedna pacientka na dotaz neodpověděla.

Ze skupiny „J“ odpovědělo 218 žen.

67,9 % žen ze skupiny „CT“ a 88,3 % žen ze skupiny „J“ nevynechalo lék více než jednou.

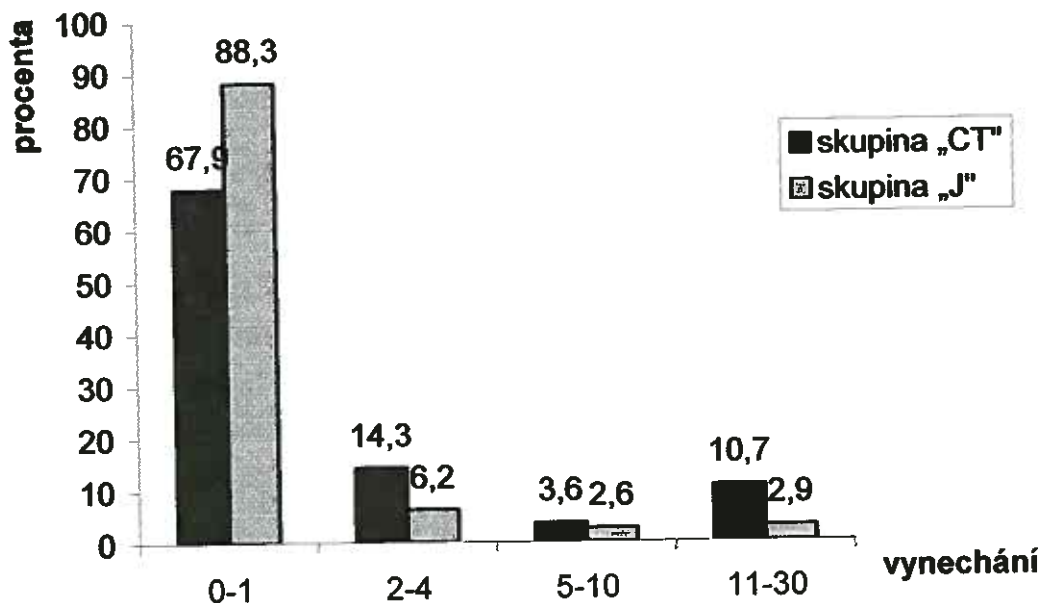
Počet vynechaných denních dávek rozvádí tabulka č. 17 a zobrazuje graf č. 4.

**Tab. č.17: Počet denních dávek za poslední měsíc, které pacientka vynechala**

	vynechání 0-1	vynechání 2-4	vynechání 5-10	vynechání 11-30
Skupina „CT“ N=27	19 (67,9 %)	4 (14,3 %)	1 (3,6 %)	3 (10,7 %)
Skupina „J“ N=218	186 (88,3 %)	17 (6,2 %)	7 (2,6 %)	8 (2,9 %)

skupina „CT“ - pacientky nyní léčené CT, skupina „J“ - pacientky užívající nyní jinou terapii

**Počet denních dávek za poslední měsíc, které pacientka vynechala**



skupina „CT“ - pacientky nyní léčené CT, skupina „J“ - pacientky užívající nyní jinou terapii

**Graf č.4: Počet denních dávek za poslední měsíc, které pacientka vynechala**

3.3.2.5. Na závěr jsme analyzovaly počet pacientek, které lék během posledního měsíce vynechaly více než třikrát.

Pacientky ze skupiny „CT“ během posledního měsíce vynechaly lék více než třikrát významně ( $P=0,008$ ) častěji než ženy ze skupiny „J“.

Pacientky ze skupiny „CT“ během posledního měsíce vynechaly lék více než třikrát významně ( $P=0,024$ ) častěji než ženy, které nyní užívají jiný anti-resorpční lék (tzn. bisfosfonát či raloxifen).

### 3.3.3. Obtíže s CT

Pro analýzu obtíží jsme ze základního souboru ( $N=300$ ) vyloučili dotazníky, ve kterých údaj o výskytu obtíží s léky na osteoporózu chyběl. Získali jsme skupinu 272 pacientek – skupinu „sNJ“. Z této skupiny mělo zkušenost s užíváním kalcitoninu 55 žen. 6 (11%) z nich si stěžovalo na obtíže spojené s tímto léčivem (souhrně zobrazeno v tab. č.19).

Zjistili jsme, že se u 5 žen vyskytly obtíže spojené s užíváním CT. U jedné pacientky se vyskytly při užívání kombinace CT a raloxifenu.

#### Typ obtíží:

Pacientky mohly zvolit tyto kategorie: obtíže žaludeční – návaly – alergie – křeče nohou – jiné.

- alergie uvedly 3 pacientky
- jiné obtíže označila jedna pacientka
- obtíže spojené s GIT udala jedna pacientka

Jelikož 6. pacientka uvedla obtíže při kombinované terapii nejsme schopni z dotazníku určit typ obtíží spojených jen s CT, a proto jsme její odpověď dále nehodnotili.

Pacientky, které v dotazníku uvedly výskyt alergie na CT, dále vyplnily, že se u nich do té doby alergická reakce nevyskytla.

U všech pěti pacientek došlo k definitivnímu vysazení léčby, jedna pacientka vysadila CT bez porady s lékařem, tři po společné dohodě a jedna neuvedla.

Jedna pacientka uvedla, kdy se alergie objevila – za měsíc, ostatní čas neuvedly.

**Tab. č.18:** Subjektivně vnímané nežádoucí jevy spojené s léčbou CT analýza skupiny „sNJ“

Obtíže spojené s léčbou CT	Počet pacientek
celkem	5
alergie	3
jiné	1

GIT	1
-----	---

Skupina „sNJ“ – pacientky, které vyplnily v dotazníku otázky týkající se výskytu nežádoucích jevů

**Tab. č. 19:** subjektivně vnímané nežádoucí jevy spojené s léčbou CT – souhrn

Skupina „sNJ“	CT nyní	CT dříve	CT celkem	Obtíže s CT	Obtíže s CT (%) 272=100%
272	26	29	55	6	10,9

Skupina „sNJ“ – pacientky, které vyplnily v dotazníku otázky týkající se výskytu nežádoucích jevů

### 3.4. Diskuse

#### 3.4.1. Obecný úvod

Osteoporóza je onemocnění, které je v současné době diagnostikováno stále většímu počtu pacientů. Z pohledu většiny pacientů mívá negativní vliv na současný zdravotní stav. Pacienti mohou pociťovat bolest, a proto by mohli mít důvod, aby se na léčbě aktivně podíleli. Někdy může osteoporóza probíhat asymptomaticky a je diagnostikována až při utrpění zlomeniny. Naše dotazníkové šetření bylo cíleně nasměrováno na pacienty, abychom si mohli utvořit obraz o jejich znalostech o osteoporóze, o přístupu k terapii a o jejich zájmu aktivně se na ní podílet.

Zajímali jsme se zvláště o údaje pacientek, které užívají či užívaly kalcitonin, o lékovou compliance a nežádoucí jevy spojené s tímto lékem na osteoporózu. Pacientky zodpověděly na otázky ohledně počtu neužitých dávek léčiva za poslední měsíc.

Přestože bylo hodnocení anonymní, je možné, že by údaje o compliance pacientů mohly být mírně nadhodnocené, protože pacientky nemusely přiznat všechna svá opomenutí. Vzhledem k typu šetření nebyla možná zpětná kontrola užívání např. pomocí kontroly předepisovaných balení.

Dotazníkovým šetřením mezi pacientkami nemůžeme zjistit ovlivnění důležitých ukazatelů o kostní resorpci, ale můžeme získat neméně důležité informace o subjektivním vnímání léčby – o ovlivnění bolesti, o výskytu nežádoucích jevů spojených s terapií. Samozřejmě nelze pomocí dotazníku určit, zda se jedná o nežádoucí účinek či nežádoucí příhodu, která může být způsobena jinými faktory. Proto jsme se rozhodli tyto obtíže označit jako subjektivně vnímané nežádoucí jevy (s NJ).

Spektrum respondentů při dotazníkovém typu šetření je zřejmě ochuzeno o ty, kteří nejsou ochotni trávit čas vyplňováním otázek. Je možné, že pacientka, která dotazník vyplní, má větší motivaci se aktivně podílet na terapii, anebo chce upozornit na své zdravotní problémy, což bývá častý případ u seniorů.

Studie publikovaná Beardovou a kol. uvádí, že pacienti odmítající účast ve studii věnující se osteoporóze se od pacientů ochotných se zúčastnit liší v parametrech jako je věk, rizikové faktory osteoporózy a zdravotní stav, velmi málo.<sup>7</sup> Bohužel není možné provést studii, ve které by byla zkoumáno vlastní hodnocení compliance („self-reported compliance“) všech pacientů, tedy i těch neochotných vyplňovat dotazníky (či podstupovat rozhovory).

S účastí v námi provedené studii souhlasilo 87 % oslovených, což je pro dotazníkové šetření relativně vysoký podíl.

Aby naše výsledky nebyly ovlivněny typem pracoviště, kam pacientky dochází, nebo školou předepisujícího lékaře, zahrnuli jsme pracoviště různých typů (osteologické poradny i ambulance odborných lékařů) z několika míst České republiky.

### 3.4.2. Charakteristiky základního souboru

Základní soubor léčených patientek, na jehož sledování jsme se zaměřili, zahrnoval 300 žen. Porovnávali jsme údaje o pacientkách v současné době léčených kalcitoninem (CT) oproti údajům žen v současné době léčených jinou terapií. Dále jsme hodnotili charakteristiky žen, uvádějících zkušenost s CT (současné či dřívější užívání), v porovnání s údaji patientek, které tuto zkušenost neuvádí.

#### 3.4.2.1. Údaje o pacientkách ze skupiny „CT“ v porovnání s údaji žen ze skupiny „J“

Ženy ze skupiny „CT“ měly průměrný věk 63 let, ženy ze skupiny „J“ jsou v průměru o rok starší. Zjištěný věk se výrazně neodlišuje od věku žen, které se zúčastnily velkých randomizovaných kontrolovaných studií – PROOF, QUEST.<sup>13,12</sup>

Většina patientek (57 % ze skupiny „CT“, 50,6 % ze skupiny „J“) byla středoškolsky vzdělaná. Druhou nejpočetnější skupinu tvořily u obou souborů ženy vyučené. Nejméně bylo žen vysokoškolsky vzdělaných. V dosaženém vzdělání byly skupiny vyvážené, proto předpokládáme stejné případné ovlivnění compliance a sNJ u obou skupin.

Většina patientek z obou skupin byla léčena pro osteoporózu po dobu delší než dva roky, což je v souladu se strategií léčby osteoporózy, neboť teprve po průměrně třech letech účinné antiresorpční léčby se snižuje riziko zlomenin.<sup>69</sup>

Jelikož výskyt zlomeniny v anamnéze znamená zvýšené riziko další zlomeniny, zajímalo nás, kolik ji žen udává. Alespoň jednu zlomeninu utrpělo 40,7 % patientek ze skupiny „CT“ a 31,3 % ve skupině „J“ (rozdíl není statisticky významný). Údaje o nevertebrálních zlomeninách uváděné samotnými pacientkami jsou považovány za všeobecně spolehlivé.<sup>27</sup> Studie zabývající se kalcitoninem zahrnuté v námi provedené rešerši, u kterých byly uvedeny údaje o počtu fraktur před vstupem do studie, zahrnovaly pacientky s alespoň jednou vertebrální frakturou.<sup>13,12</sup> Studie publikovaná Eismanem a kol., která se zabývala výskytem fraktur u 88 tisíc žen starších 60-ti let v Austrálii uvádí, že 29 % těchto žen popisuje po menopauze alespoň jednu frakturu způsobenou v důsledku malého traumatu.<sup>21</sup> Z toho vyplývá, že se obě naše analyzované skupiny v počtu fraktur pravděpodobně příliš neodlišují od běžné populace.

Ve skupině „CT“ se nachází významně vyšší procento žen, kterým byla diagnostikovaná sekundární osteoporóza ( $P = 0,011$ ). Tvoří téměř jednu pětinu patientek ze skupiny „CT“. Termín sekundární osteoporóza se používá pro pro řídnutí kostí způsobené příčinou farmakologickou nebo dalším chorobným stavem. K nejčastějším druhotným příčinám osteoporózy patří jistě podávání glukokortikoidů. Incidence osteoporózy je u pacientů užívajících systémově glukokortikoidy déle než půl roku 50 % a dlouhodobé užívání prednisonu v dávce 10 mg denně vede k osteoporóze prakticky u všech pacientů. Mezi příčiny sekundární osteoporózy se obecně řadí i endokrinní choroby (hypertyreóza), poruchy krve tvorby (leukémie, lymfomy), poruchy



pojivových tkání (osteogenesis imperfecta), imobilizace, zánětlivé procesy, zhoubné nádory, choroby ledvin (chronická renální insuficience), poruchy gastrointestinální a poruchy výživy.<sup>80</sup>

Významně vyšší procento žen s diagnostikovanou sekundární osteoporózou, které nyní užívají CT, lze tedy očekávat, protože tento způsob užívání CT je v souladu se strategií léčby osteoporózy navozené glukokortikoidy uvedené v doporučení pro léčbu osteoporózy navozené glukokortikoidy z roku 2002. Autoři zde doporučují užívat CT jako lék druhé volby, a to po bisfosfonátech.<sup>15</sup>

Pacientky ze skupiny „CT“ hodnotí svůj zdravotní stav jako významně horší než pacientky ze skupiny „J“ ( $P < 0,001$ ). Přibližně 90 % z nich uvedlo, že je uspokojivý nebo špatný, což uvedlo jen 63 % patientek ze skupiny „J“. Souvisí to jistě i s počtem konkomitantních léčiv, které pacientky užívají. Ženy ze skupiny „CT“ užívají v průměru ještě 3,5 léků, což je o 1,5 více než ve skupině „J“. Tento výsledek nedosáhl statistické významnosti ( $P = 0,095$ ). Zmíněné pacientky mohou zaznamenávat větší zdravotní obtíže v důsledku kumulace nežádoucích účinků a interakcí léčiv mezi sebou. Může se uplatnit i případný negativní vliv některých současně užívaných léčiv na kost a vyžádat si ještě intenzivnější léčbu osteoporózy. Koreluje s tím i fakt, že mají osteoporózu významně častěji způsobenou sekundárními vlivy. Pokud bývají pacienti léčení kortikosteroidy, je pravděpodobné, že ona nebude jediným vedlejším účinkem léčby původní choroby. A tyto vedlejší účinky mohou být léčeny dalšími léky...

Lze zohlednit i otázku věku respondentů. Stáří sebou přináší různé zdravotní problémy a bolesti. Ale věk zřejmě nebude příčinou negativnějšího hodnocení zdravotního stavu, protože ženy z obou skupin uvedly v průměru stejné stáří.

Namísto je i zamyšlení, proč naše pacientky užívají právě kalcitonin. Štěpán v doporučení pro léčbu a diagnostiku osteoporózy uvádí, že ženám do 70 let s vysokým rizikem první zlomeniny obratle by se měl indikovat raloxifen, popř. bisfosfonáty. Ženy do 70 let se zlomeninou obratle v anamnéze a s vysokým rizikem další zlomeniny je možné léčit bisfosfonáty, raloxifenem či kalcitoninem.<sup>65</sup> Pro většinu žen kalcitonin není lék první volby. Otázkou je, proč nebyly ženám indikovány bisfosfonáty či raloxifen. Bisfosfonáty (zejména alendronát) se neoporučují podávat v případě, že se u pacienta vyskytly choroby jícnu, které zpožďují průchod jícnem nebo jeho vyprazdňování např. zúžení nebo achalázie, nebo pacientům, kteří nejsou schopni setrvat ve vzpřímené poloze po dobu alespoň 30 minut od požití tablety.<sup>4</sup> Pokud by pacientky nemusely být schopny setrvat určenou dobu ve vzpřímené poloze, mohlo by to znamenat, že mohou mít zdravotní problémy, které mohou být důvodem, proč pacientky ze skupiny „CT“ hodnotí svůj zdravotní stav negativněji.

Raloxifen se nedoporučuje užívat v případě současného či anamnestického výskytu venózních tromboembolických příhod, při jaterní a ledvinné nedostatečnosti. Neměly by ho také užívat pacientky dlouhodobě imobilizované.<sup>3</sup> Pokud je tedy pro pacientky ze skupiny „CT“ nevhodný, může to znamenat, že mohou být zřejmě vážněji nemocné. A proto mohou hodnotit svůj zdravotní stav významně hůř než ženy ve skupině „J“.

Předností kalcitoninu je, že se jedná o bezpečný lék s minimem nežádoucích účinků, který kromě přecitlivělosti nemá kontraindikace. Navíc má i analgetické účinky a měl by vést k potlačení bolesti u osteoporózy spojené s algickým syndromem.

Mohlo by být zajímavé zkoumat vztah terapie CT a zdravotního stavu ještě podrobněji.

Přes 40 % patientek ze skupiny „CT“ v dotazníku vyznačilo, že trpí silnou nebo velmi silnou bolestí. A stejné procento žen uvedlo, že cítí mírné zlepšení po léčbě CT. Tento výsledek koreluje s indikací CT. Zlepšení bolesti po terapii CT bylo zaznamenáno ve studii, která zkoumala vliv užívání CT na kvalitu života. Ta byla hodnocena pomocí Nottinghamského zdravotního profilu, který je sestaven z 6 různých kategorií – bolest, životní energie, tělesná zdatnost, spánek, sociální izolace a emoční reakce. U patientek léčených CT došlo ke statisticky významným změnám v bolesti, životní energii, tělesné zdatnosti, sociální izolaci a emočních reakcích oproti ženám, kterým bylo podáváno pouze kalcium.<sup>20</sup>

Kalcium v době dotazníkového šetření užívalo téměř stejné procento žen z obou skupin (77 %). Vzhledem k hypokalcemizujícímu účinku CT je doporučeno během terapie podávat kalcium, aby byl tento účinek vyrovnán.<sup>5</sup> Je proto překvapivé, že užívání kalcia neuvvedlo víc patientek ze skupiny „CT“. Vzhledem k tomu, že si pacientky musely samy vzpomenout a vypsat název přípravku s kalcielem či vit. D, mohou být výsledky podhodnoceny, neboť vzpomenout si na často obtížně zapamatovatelné názvy léčiv nemusí být zejména pro starší pacienty vždy snadné. Doporučený denní přívod kalcia pro ženy po menopauze činí 1,5 g, a to nejlépe s jídlem nebo po jídle. Strava bez mléčných výrobků zajišťuje denně 0,4 – 0,5 g vápníku.<sup>65</sup> Bylo publikováno, že většina dospělých z Evropy má v potravě suboptimální příjem kalcia a vit. D. Např. ve Francii byl zjištěn u komunity starších žen příjem kalcia v potravě jen 569 mg a u 39 % zkoumaných žen byl zjištěn i deficit vit. D. Studie zkoumající příjem kalcia u starších žen žijících v zařízeních zjistila, že 66 % z nich má neadekvátní příjem kalcia a vit. D (menší než 800 mg kalcia a sérová hladina vit. D menší než 12 ng/ml).<sup>9</sup> S deficitním příjmem kalcia a vit. D u seniorů počítá i algoritmus léčby osteoporózy, kde je suplementace uváděna ve všech léčebných možnostech.<sup>65</sup> Zajímavý je i výsledek studie, která analyzovala vliv CT (samotného a v kombinaci s kalcielem) na lumbální BMD. Po podávání CT a kalcia došlo ke zvýšení BMD o 2,1 % za rok, zatímco podávání samotného CT vedlo k snížení o 0,2 %.<sup>9</sup> Vliv podávání CT s různými dávkami suplementů kalcia a vitamínu D na ukazatele kostní resorpce by bylo vhodné dále zkoumat.

Vit. D během našeho šetření užívalo tři čtvrtiny patientek ze skupiny „CT“ oproti 63 % respondentek ze skupiny „J“. Během léčby CT je doporučeno v lékařem indikovaných případech podávat vit. D.<sup>5</sup> Ve studiích, jimž jsme se věnovali v rešerzi, jsou případy, kdy pacientky užívají buď kalcium samotné,<sup>12,1</sup> nebo společně s vit. D<sup>13</sup>. Nenalezli jsme studii, která by porovnávala výsledky podávání CT a kalcia oproti užívání CT, kalcia a vit. D.

Současné podávání kalcia a vit. D při osteoporóze je vhodné nejen z důvodu prokazaného snížení výskytu nových nevertebrálních osteoporotických fraktur, ale i proto, že pokud se podávají v přiměřené dávce, zdají se být léčbou účinnou, bezpečnou a efektivní i v léčbě zlomenin. Maximální benefit nepřináší terapie samotnými suplementy ale kombinace s anti-resorpčními léky.<sup>9</sup> Důležitý je i fakt, že suplementací se šetří náklady na léčbu osteoporotických patientek.<sup>32</sup>

#### 3.4.2.2. Údaje o pacientkách ze skupiny „Z“ v porovnání s údaji žen ze skupiny „O“

Ženy z obou skupin uvedly průměrný věk 65 let, ten se výrazně neodlišuje od věku žen, které se zúčastnily velkých randomizovaných studií – PROOF, QUEST.<sup>13,12</sup>

Většina pacientek (58,6 % ze skupiny „Z“, 49,4 % ze skupiny „O“) byla středoškolsky vzdělaná. Následovaly ženy vyučené a absolventky základní školy. Nejméně bylo žen vysokoškolsky vzdělaných. V dosaženém vzdělání byly skupiny vyvážené, proto předpokládáme stejné případné ovlivnění compliance a sNJ u obou skupin.

Pacientky z obou skupin byly léčeny pro osteoporózu současným lékem průměrně dva roky, což je v souladu se strategií léčby osteoporózy, neboť teprve po průměrně třech letech účinné anti-resorpční léčby se snižuje riziko zlomenin.<sup>69</sup>

Ve skupině „Z“ jsme našli významně vyšší procento žen, kterým byla diagnostikována sekundární osteoporóza ( $P < 0,001$ ). Sekundární osteoporóza byla stejně jako u skupiny „CT“ diagnostikována jedné pětině ze skupiny „Z“, oproti 3,3 % ze skupiny „O“.

Pacientky ze skupiny „Z“ hodnotí svůj zdravotní stav jako významně horší než pacientky ze skupiny „O“ ( $P < 0,001$ ). Téměř 84 % žen hodnotí současný stav jako uspokojivý či špatný, což je přibližně o 20 % více než ve skupině „O“. Negativnější vnímání zdravotního stavu může být ovlivněno i počtem dalších léků, které pacientky užívají. Pacientky ze skupiny „Z“ užívají významně ( $P = 0,021$ ) vyšší počet léků mimo osteoporózu než pacientky ze skupiny „O“. Počet konkomitantly užívaných léků ve skupině „Z“ činí v průměru 3,75 léku.

Ze skupiny „Z“ uvedl významně vyšší počet pacientek, že má v anamnéze minimálně jednu zlomeninu ( $P < 0,05$ ). Ze skupiny „Z“ šlo o 43,9 % pacientek, oproti 29 % žen ze skupiny „O“. Kalcitonin je lékem volby především u bolestivého syndromu v důsledku osteoporotické fraktury obratle nebo u osteoporózy provázené bolestivým syndromem, nereagujícím na běžnou analgetickou terapii.<sup>79</sup> Tomu odpovídá i naše zjištění, že pacientky ze skupiny „Z“ uvádí, že pociťovaly významně silnější bolest před léčbou než pacientky ze skupiny „O“ ( $P = 0,005$ ). Analgetický účinek CT při chronické bolesti potvrdilo několik studií.<sup>1,56,49</sup> Závěrem jedné z nich je, že CT se může uplatnit jako efektivní léčba při kontrole chronické bolesti spojené se sekundární osteoporózou.<sup>57</sup>

Důvody pro vysvětlení všech pěti statisticky významných rozdílů mezi skupinami jsem se snažila podrobně rozebrat v části věnující se charakteristikám skupiny „CT“ a „J“. Pro shrnutí: pacientkám ze skupiny „Z“ byla významně častěji diagnostikována sekundární osteoporóza, užívají významně víc konkomitantních léků. Hodnotí svůj zdravotní stav významně hůř než ženy ve skupině „Z“, významně vyšší procento z nich uvádí v anamnéze zlomeninu a pociťovaly významně větší bolest před léčbou. V těchto případech lze očekávat zkušenost s užíváním kalcitoninu, který je bezpečný, účinný v redukci vertebrálních fraktur a jeho analgetické účinky mohly přispět k uvedenému zlepšení bolestivosti ženami, jež s jeho užíváním uvádějí zkušenost, a to v průměru o 0,48, medián zlepšení bolesti je 1 (výsledek nedosáhl statistické významnosti).

Je zajímavé, že kalcium užívá významně vyšší počet žen ze skupiny „O“ ( $P = 0,028$ ). Kalcium v době dotazníkového šetření užívaly dvě třetiny žen ze skupiny „Z“ a 80 % žen ze skupiny „O“. Je možné, že některé pacientky v dotazníku zapomněly vyplnit, že kalcium užívají.

Vit. D užíval významně vyšší počet respondentek ze skupiny „Z“ ( $P = 0,049$ ). Vit. D užívaly tři čtvrtiny pacientek ze skupiny „Z“ oproti přibližně dvěma třetinám respondentek ze skupiny „O“. Problematiku užívání kalcia a vit. D jsem rozebírala výše.

Výsledky týkající se užívání kalcia a vit. D mohou také být způsobeny strukturou dotazníku (viz příloha č.1), která mohla být v tomto ohledu pro pacientky

nesrozumitelná, a faktem, že pacientky měly uvést i název léku s kalcielem či vit. D, který užívají.

### 3.4.3. Compliance

Zjištění míry compliance je důležité pro zhodnocení výsledků terapie. Dobrá compliance je jedním z faktorů ovlivňujících terapeutickou účinnost léčiva. Pacienti s nízkou compliance nedosahují optimálních výsledků léčby.<sup>76</sup>

Compliance jsme analyzovali u skupiny „CT“ a porovnávali se skupinou „J“.

Protože bylo hodnocení compliance založeno na sdělení pacientky, mohlo dojít k určitému nadhodnocení výsledků. Je pravděpodobné, že pacientka, která léčbu neuzívá, nebude muset být ochotná to přiznat.

Compliance jsme zjišťovali dotazy kolik denních dávek vynechala pacientka za poslední měsíc. Podle studie, kterou provedli Yood a kol. vede compliance pod 66 % k suboptimálnímu přírůstku BMD.<sup>81</sup> Při nedostatečné compliance tedy není využit celý terapeutický potenciál léčiva. V naší analýze jsme považovali za nedostatečnou compliance vynechání 10-ti (66 %) či více denních dávek za poslední měsíc (analogicky výše zmíněné studii 81).

Všechny dávky léčiva během posledního měsíce užilo dle vlastních slov 67,9 % pacientek ze skupiny „CT“, pokud nějakou dávku vynechaly, bylo to kvůli zapomenutí či z důvodu označeného jako jiný. To znamená, že lék nevynechaly kvůli sNJ.

Dotazníkové šetření není při sledování absolutní compliance nejvhodnější metodou, protože takto zjištěné výsledky nemusí z mnoha důvodů odpovídat reálnému stavu a je pravděpodobné, že dobrá compliance bude poněkud nadhodnocena. Dotazník však může přinést cenné výsledky při srovnávání compliance u jednotlivých léků nebo zjišťování důvodů non-compliance.

Velmi zajímavé výsledky přinesla analýza vynechání dávek kalcitoninu v posledním měsíci. Pacientky ze skupiny „CT“ během posledního měsíce vynechaly lék významně ( $P=0,008$ ) častěji než ženy ze skupiny „J“ a významně ( $P=0,024$ ) častěji než ženy, které nyní užívají jiný antiresorpční lék (tzn. bisfosfonát či raloxifen).

V pilotní studii, na níž naše analýza navazuje<sup>77</sup>, byla také zjištěna nízká compliance ke kalcitoninu (79 % pacientek udalo správné užívání léku ve více než 75 % případech oproti 90% pacientek užívajících alendronát). Protože jsme nenalezli více studií věnovaných tomuto tématu, nejsme schopni porovnat compliance ke kalcitoninu ani možné důvody, které k ní vedou.

Compliance pacienta k léku obvykle může výrazně ovlivnit zejména délka terapie, vnímání efektu léčby, počet současně užívaných léčiv a nežádoucí účinky způsobené terapií.<sup>76</sup> Je známo, že současné užívání velkého množství léčiv může zvyšovat non-compliance. Nižší compliance by tedy mohla být způsobena vyšším počtem konkomitantně užívaných léků, které užívají pacientky ze skupiny „CT“. Při retrospektivním hodnocení compliance k antiresorpční léčbě ve studii zahrnující 40 tisíc pacientů se ukázalo, že větší roli hraje pravděpodobně osobnost pacienta, jeho důvěra ve zdravotníka a zdravotnický systém popř. socioekonomické faktory než demografické či zdravotní charakteristiky. Přesto byla vyšší compliance spojena s ženským pohlavím, nižším věkem, menším počtem komorbidit a konkomitantně užívaných léčiv,

vyšetřením kostní denzity před a po zahájení léčby či frakturou v anamnéze. Tyto faktory však vysvětlovaly pouze 6% variability compliance.<sup>63</sup>

Dalším z možných důvodů zjištěné nízké compliance k CT může být nedůvěra pacienta v lék.<sup>76</sup> V případě CT může být nedůvěra ke kalcitoninu ve srovnání s alendronátem zjištěná v pilotní studii<sup>77</sup> ovlivněna odlišnou a poněkud neobvyklou lékovou formou zmíněného léčiva (nosní sprej).

#### **3.4.4. Subjektivně vnímané nežádoucí jevy spojené s užíváním CT**

Pro analýzu subjektivně vnímaných nežádoucích jevů (sNJ) spojených s léčbou CT jsme pracovali s pacientkami, které se v dotazníku k této problematice vyjádřily (skupina „sNJ“). Z 272 žen uvedlo zkušenost s CT 55 žen.

U 6 pacientek (11 % z 55 žen) se vyskytly nežádoucí jevy spojené s léčbou CT, z toho jedna pacientka uvedla obtíže při kombinované terapii. U všech pěti pacientek došlo k definitivnímu vysazení léčby. Počet námi zjištěných pacientek, které byly nuceny přerušit léčbu CT kvůli obtížím spojeným s jeho užíváním, je v porovnání s počtem pacientek ze studie PROOF<sup>13</sup>, které ukončily terapii z důvodu nesnášenlivosti CT, dvojnásobný.<sup>13</sup> Výsledky týkající se sNJ při užívání CT je nutné hodnotit s vědomím, že soubor pacientek pro toto hodnocení byl velmi malý, a proto nemusí být v souladu s výsledky větších studií. Mezi limitující faktory ovlivňující výstupy randomizovaných klinických studií patří především omezený počet a nízká variabilita subjektů, kterým je lék během studie podáván. V klinické praxi se setkáváme s užíváním léku u populace s konkomitantní terapií a s jiným (často horším) patologickým stavem, a proto je možný (pravděpodobný) zvýšený výskyt nežádoucích jevů spojených s léčbou.<sup>76</sup>

3 pacientky uvedly výskyt alergie, přičemž v anamnéze dosud alergii neměly. Je to překvapivý výsledek. V dostupných materiálech jsme nenalezli studii popisující četnost výskytu alergie na CT. Je možné nalézt pouze jednotlivé kazuistiky. Výrobce Miacalcicu v SPC uvádí četnost alergie od 0,1 % do 1%.<sup>5</sup> To znamená, že alergií na CT trpí jedna pacientka ze sta až tisíce. Ale z námi hodnocených 55 pacientek uvedly alergii na CT tři. Vzhledem k tomu, že hodnotíme sNJ, je možné, že u některé pacientky mohla být vzniklá alergická reakce neprávem přisouzená užívání kalcitoninu.

## 4. ZÁVĚR

Ve své diplomové práci jsem se pokusila zpracovat informace o pacientkách užívajících kalcitonin v léčbě osteoporózy. Hodnotila jsem lékovou compliance a zjišťovala četnost a typ subjektivně vnímaných nežádoucích jevů spojených s léčbou kalcitoninem.

Z provedené analýzy vyplynuly následující závěry:

1. Pacientky léčené kalcitoninem a ty, které s ním uvádí zkušenost, hodnotí svůj zdravotní stav jako významně horší než ty, které s kalcitoninem neuvádí zkušenost.
2. Významně častěji kalcitonin užívají, nebo zkušenost s ním uvádí, ženy, jímž byla diagnostikována sekundární osteoporóza.
3. Ženy uvádějící zkušenost s kalcitoninem pociťovaly bolest před léčbou jako významně silnější, než ženy, které zkušenost s kalcitoninem neuvádí, což je v souladu s doporučenými postupy léčby osteoporózy.
4. Pacientky, které uvádí zkušenost s kalcitoninem, uvádí významně častěji v anamnéze alespoň jednu osteoporotickou zlomeninu.
5. 66 % žen užívajících kalcitonin vynechalo (dle vlastního sdělení) denní dávku maximálně jednou za měsíc.
6. Ženy užívající kalcitonin vynechaly významně více během posledního měsíce než ženy, které užívají jiné antiresorpční léčivo.
7. Obtíže spojené s léčbou kalcitoninem uvedlo 11 % žen, nejčastěji se jednalo o alergie.

## 5. PŘÍLOHY

Příloha č.1. Formulář dotazníku pro pacientky s osteoporózou, delší verze.

### DOTAZNÍK PRO PACIENTKY S OSTEOPORÓZOU

Tento dotazník je **anonymní**. Jeho výsledky jsou určeny ke zjištění vztahu pacientů k léčbě osteoporózy. Děkujeme Vám za ochotu, Vaše odpovědi přispějí k zefektivnění léčby. **Označte prosím křížkem vyhovující odpověď.**

věk: \_\_\_\_\_ menopauza (přechod) ve věku: \_\_\_\_\_ let

gynekologická operace  ano ve věku: \_\_\_\_\_ let

Jaká? \_\_\_\_\_  ne

#### 1. Jak dlouho se léčíte na osteoporózu?

- do 1 roku  2-5 let  
 1-2 roky  více než 5 let

#### 2. Označte, jak silné bolesti Vám osteoporóza způsobuje:

bolest	žádná bolest		středně silná	silná
PŘED LÉČBOU	1	2	3	4
5				
NYNÍ (BĚHEM LÉČBY)	1	2	3	4
5				

#### 3. Utrpěla jste již zlomeninu následkem osteoporózy?

- ano Kolikrát? \_\_\_\_\_ Specifikujte jakou(é):(páteř, kyčel atd.) \_\_\_\_\_  
 ne

#### 4. Který lék(y) na osteoporózu NYNÍ užíváte? (i hormonální substituční léčba)

\_\_\_\_\_ Jak často jej máte užívat? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Jak často jej máte užívat? \_\_\_\_\_

pokud užíváte Fosamax, Lindron nebo Actonel, vyplňte prosím následující tabulku:

Fosamax, Lindron, Actonel	Vaše odpovědi:
a) Jakou tekutinou lék zapijíte?	
b) Jakým množstvím?	
c) Jak dlouho poté zůstanete ve vzpřímené poloze?	minut
d) Jak dlouho poté snídáte (najíte se)?	minut
e) Zapijíte s tímto lékem současně ještě jiné léky?	<input type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne

5. Užíváte ještě nějaké další léky nebo potravinové doplňky kvůli osteoporóze? (např. přípravky s vápníkem, vitamin D)

ano Jaké? \_\_\_\_\_

ne

6. Užívala jste dříve nějaký jiný lék na osteoporózu?

ano Jaký? \_\_\_\_\_

ne

Následující otázky se vztahují k léku na osteoporózu, který nyní užíváte. Pokud je jich více, vyberte podle Vás ten nejdůležitější.

Váš lék na osteoporózu: \_\_\_\_\_

7. Jak dlouho tento lék již užíváte?  méně než rok počet měsíců: \_\_\_\_\_

více než rok počet let: \_\_\_\_\_

8. Pozorujete sama na sobě od počátku léčby tímto lékem nějaké zlepšení pohyblivosti?

ano, výrazné  ano, mírné  ne

9. Kolikrát asi jste jej za poslední měsíc (30 dní) vynechala?

a) zapomněla užít: \_\_\_\_\_ krát

b) kvůli obtížím neužila: \_\_\_\_\_ krát

c) jiný důvod: \_\_\_\_\_ krát

Jaký? \_\_\_\_\_

10. Vaše nejvyšší dosažené vzdělání je:



- základní  
 vyučen(a)  
 středoškolské       zdravotnické  
 jiné  
 vysokoškolské       zdravotnické  
 jiné

**11. Svůj celkový zdravotní stav (dlouhodobě) považujete za:**

- velmi dobrý       uspokojivý  
 dobrý       špatný

**12. Vyvolal u Vás některý lék na osteoporózu obtíže?**

- ano       ne

**Pokud ano, odpovězte prosím na následující otázky:**

a) Jaký lék? \_\_\_\_\_

b) Jaké obtíže?

- žaludeční, zažívací       alergie, nesnášenlivost       křeče nohou  
 návaly       jiné Jaké? \_\_\_\_\_

c) Jak dlouho jste lék užívala, než se objevily tyto problémy?

(alespoň přibližně) \_\_\_\_\_

d) Vedly tyto obtíže k úplnému vysazení léku?

- ano       ne

e) Vedly tyto obtíže k vynechání nejméně tří dávek?

- ano       ne

f) Mívala jste podobné obtíže než jste začala lék užívat (z jiného důvodu)?

- nikdy       občas  
 výjimečně       často

13. Užíváte pravidelně ještě další léky (mimo osteoporózu) vázané na lékařský předpis?

ano Kolikately? \_\_\_\_\_

Jaké? \_\_\_\_\_  
 ne

14. Kde jste získala informace o léčivech na osteoporózu? (Můžete označit i více odpovědí.)

od lékaře  z médií nebo literatury

od lékárníka  z příbalového letáku

jinde (vypište kde) \_\_\_\_\_

## TEST O OSTEOPORÓZE

Tento test byl vyvinut za účelem zjištění míry znalostí, které máte o osteoporóze. Neočekáváme, že budete znát odpověď na všechny otázky. Pokud nebudete vědět odpověď nebo si nebudete jistá, označte „nevím“. Nemusíte psát svoje jméno. Získané informace jsou důvěrné a budou použity jen k výzkumným účelům. Prosím označte křížkem políčko u odpovědi, kterou považujete za nejsprávnější. **POUZE JEDNA ODPOVĚĎ JE SPRÁVNÁ.**

1. Žena nemůže užívat hormonální substituční terapii (HRT) když:

- je starší 60ti let
- má rakovinu prsu
- má návaly horka
- nevím

2. Brzká menopauza (přechod) je rizikovým faktorem osteoporózy kvůli:

- psychickému stresu
- úbytku pohlavních hormonů
- žádná předchozí možnost není správná
- nevím

3. Osteoporózu by mohl způsobit nadměrný příjem:

- listové zeleniny
- multivitaminů
- alkoholu
- nevím

4. Nepřiměřené diety:

- mohou způsobit osteoporózu
- jsou dobré pro Vaše kosti

- nemají na kosti vliv
- nevím

**5. Vedlejší účinky hormonální substituční terapie (HRT) zahrnují:**

- poškození žil dolních končetin (trombózu)
- bolesti bederní páteře
- suchost poševní sliznice
- nevím

**6. Více případů osteoporózy je hlášeno u žen než u mužů protože:**

- ženy skutečně onemocní osteoporózou častěji než muži
- muži si jí nejsou vědomi
- ženy se více zajímají o své zdravotní problémy než muži
- nevím

**7. Osteoporóza se rozvine častěji u lidí, kteří:**

- pravidelně cvičí
- cvičí občas
- necvičí vůbec
- nevím

**8. Který z následujících druhů pohybu moc NEPOSÍLÍ kosti při osteoporóze:**

- plavání
- běh
- chůze
- nevím

**9. Osteoporózu většinou NEZPŮSOBÍ:**

- změny počasí
- genetické faktory
- nedostatek pohybu
- nevím

**10. Osteoporóza a osteoartritida jsou:**

- různé názvy pro tutéž nemoc
- liší se pouze částmi těla, které jsou postiženy
- různé stavy s několika podobnostmi
- nevím

**11. Stav typický křehkými nebo lámavými kostmi je běžně znám jako:**

- artritida
- osteoporóza
- spondylitida
- nevím

**12. Která z následujících není běžnou stížností u pacientů s osteoporózou:**

- bolest bederní páteře
- snižování výšky
- otékání nohou
- nevím

**13. Je málo pravděpodobné, že se u ženy starší 60 let rozvine:**

- osteoporóza
- artritida
- rakovina kosti
- nevím

**14. Všechny typy hormonální substituční terapie (HRT):**

- pomáhají předcházet rozvoji osteoporózy
- způsobují pravidelné menstruační krvácení
- nemají vliv na kosti
- nevím

**15. Kostí jsou nejsilnější ve věku:**

- do 20 let
- mezi 20 a 50 lety
- nad 50 let
- nevím

**16. Pokud si zlomíte zápěstí:**

- riziko zlomeniny druhého zápěstí je nižší
- pravděpodobnost zlomeniny druhého zápěstí je vyšší
- riziko dalších zlomenin zůstává stejné
- nevím

**17. Jestliže Vaše matka nebo otec trpěli nebo trpí osteoporózou potom:**

- riziko, že se u vás také rozvine, je vyšší
- riziko, že se u vás také rozvine, není tímto ovlivněno
- riziko, že se u vás také rozvine, je nižší
- nevím

**18. Pokud máte hyperaktivní (aktivnější) štítnou žlázu:**

- kosti to neovlivní
- riziko rozvoje osteoporózy je vyšší
- riziko rozvoje osteoporózy je nižší
- nevím

**19. Svalová slabost:**

- neovlivní riziko vzniku zlomenin
- nemá vliv na pravděpodobnost pádu
- způsobuje, že máte větší tendenci ke zlomeninám
- nevím

**20. Riziko pádu je vyšší když užíváte:**

- tablety na spaní, např. Diazepam
- hormonální substituční terapii
- Acylpyrin
- nevím

**DĚKUJEME ZA SPOLUPRÁCI**

## Příloha č.2. Formulář dotazníku pro pacientky z kontrolní skupiny, kratší verze.

### Dotazník o osteoporóze

Tento dotazník byl vyvinut za účelem zjištění míry znalostí, které máte o osteoporóze. Neočekáváme, že budete znát odpověď na všechny otázky. Pokud nebudete vědět odpověď nebo si nebudete jistá, označte „nevím“. Nemusíte psát svoje jméno. Získané informace jsou důvěrné a budou použity jen k výzkumným účelům. Označte křížkem políčko u odpovědi, kterou považujete za nejsprávnější. **POUZE JEDNA ODPOVĚĎ JE SPRÁVNÁ.** Nejprve prosím vyplňte následující osobní údaje.

věk: \_\_\_\_\_ menopauza (přechod) ve věku: \_\_\_\_\_ let

Jaká? \_\_\_\_\_ gynekologická operace  ano ve věku: \_\_\_\_\_ let  
 ne

a) Vaše nejvyšší dosažené vzdělání je:

základní  vyučen(a)  
 středoškolské  zdravotnické  vysokoškolské  zdravotnické  
 jiné  jiné

b) Svůj celkový zdravotní stav (dlouhodobě) považujete za:

velmi dobrý  dobrý  uspokojivý  špatný

c) Utrpěla jste po 40. roce věku zlomeninu v důsledku minimálního úrazu?

ano Jakou? (kyčel, obratel atd.) \_\_\_\_\_

ne

d) Užíváte pravidelně léky vázané na lékařský předpis?

ano Kolikately? \_\_\_\_\_ Jaké? \_\_\_\_\_

ne

e) Užívala jste někdy hormonální substituční terapii?

ano, užívám  ano, dříve  ne

**f) Trápí Vás tyto potíže?**

žaludeční, zažívací ano ne

křeče nohou ano ne

návaly ano ne

## TEST O OSTEOPORÓZE

Tento test byl vyvinut za účelem zjištění míry znalostí, které máte o osteoporóze. Neočekáváme, že budete znát odpověď na všechny otázky. Pokud nebudete vědět odpověď nebo si nebudete jistá, označte „nevím“. Nemusíte psát svoje jméno. Získané informace jsou důvěrné a budou použity jen k výzkumným účelům. Prosím označte křížkem políčko u odpovědi, kterou považujete za nejsprávnější. **POUZE JEDNA ODPOVĚĎ JE SPRÁVNÁ.**

**1. Žena nemůže užívat hormonální substituční terapii (HRT) když:**

- je starší 60ti let
- má rakovinu prsu
- má návaly horka
- nevím

**2. Brzká menopauza (přechod) je rizikovým faktorem osteoporózy kvůli:**

- psychickému stresu
- úbytku pohlavních hormonů
- žádná předchozí možnost není správná
- nevím

**3. Osteoporózu by mohl způsobit nadměrný příjem:**

- listové zeleniny
- multivitaminů
- alkoholu
- nevím

**4. Nepřiměřené diety:**

- mohou způsobit osteoporózu
- jsou dobré pro Vaše kosti
- nemají na kosti vliv
- nevím

**5. Vedlejší účinky hormonální substituční terapie (HRT) zahrnují:**

- poškození žil dolních končetin (trombózu)
- bolesti bederní páteře
- suchost poševní sliznice
- nevím

**6. Více případů osteoporózy je hlášeno u žen než u mužů protože:**

- ženy skutečně onemocní osteoporózou častěji než muži
- muži si jí nejsou vědomi
- ženy se více zajímají o své zdravotní problémy než muži
- nevím

**7. Osteoporóza se rozvine častěji u lidí, kteří:**

- pravidelně cvičí
- cvičí občas
- necvičí vůbec
- nevím

**8. Který z následujících druhů pohybu moc NEPOSÍLÍ kosti při osteoporóze:**

- plavání
- běh
- chůze
- nevím

**9. Osteoporózu většinou NEZPŮSOBÍ:**

- změny počasí
- genetické faktory
- nedostatek pohybu
- nevím

**10. Osteoporóza a osteoartritida jsou:**

- různé názvy pro tutéž nemoc
- liší se pouze částmi těla, které jsou postiženy
- různé stavy s několika podobnostmi
- nevím

**11. Stav typický křehkými nebo lámavými kostmi je běžně znám jako:**

- artritida
- osteoporóza
- spondylitida
- nevím

**12. Která z následujících není běžnou stížností u pacientů s osteoporózou:**

- bolest bederní páteře
- snižování výšky
- otékání nohou
- nevím

**13. Je málo pravděpodobné, že se u ženy starší 60 let rozvine:**

- osteoporóza
- artritida
- rakovina kosti
- nevím

**14. Všechny typy hormonální substituční terapie (HRT):**

- pomáhají předcházet rozvoji osteoporózy
- způsobují pravidelné menstruační krvácení

- nemají vliv na kosti
- nevím

**15. Kostí jsou nejsilnější ve věku:**

- do 20 let
- mezi 20 a 50 lety
- nad 50 let
- nevím

**16. Pokud si zlomíte zápěstí:**

- riziko zlomeniny druhého zápěstí je nižší
- pravděpodobnost zlomeniny druhého zápěstí je vyšší
- riziko dalších zlomenin zůstává stejné
- nevím

**17. Jestliže Vaše matka nebo otec trpěli nebo trpí osteoporózou potom:**

- riziko, že se u vás také rozvine, je vyšší
- riziko, že se u vás také rozvine, není tímto ovlivněno
- riziko, že se u vás také rozvine, je nižší
- nevím

**18. Pokud máte hyperaktivní (aktivnější) štítnou žlázu:**

- kosti to neovlivní
- riziko rozvoje osteoporózy je vyšší
- riziko rozvoje osteoporózy je nižší
- nevím

**19. Svalová slabost:**

- neovlivní riziko vzniku zlomenin
- nemá vliv na pravděpodobnost pádu
- způsobuje, že máte větší tendenci ke zlomeninám
- nevím

**20. Riziko pádu je vyšší když užíváte:**

- tablety na spaní, např. Diazepam
- hormonální substituční terapii
- Acylpyrin
- nevím

## **Děkujeme za spolupráci**

Převzato: Pande KC et al. Development of a questionnaire to assess patient's knowledge about osteoporosis. *Maturitas*. 2000; 37(2): 75-81.



## 6. SEZNAM LITERATURY

1. Abellan Perez M, Bayina Garcia FJ, Calabozo M, et al. Estudio comparativo multicéntrico de la calcitonin sintética de salmón, administrada por vía nasal en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida(abstract). *An Med Int* 1995;12:12-16.
2. Agrawal R, Wallach S, Cohn S, et al. Calcitonin treatment of osteoporosis. *Int Pecile A*, editor. *Calcitonin*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1981:237-243.
3. AISLP, Evista tbl. 60 mg, souhrn SPC.
4. AISLP, Actonel por tbl film 35 mg, souhrn SPC.
5. AISLP, Miacalcic Nasal Spray 200 IU, souhrn SPC.
6. Arnala I, Saastamoinen J, Alhava EM. Salmon calcitonin in the prevention of bone loss at perimenopause. *Bone* 1996; 18:62-63.
7. Beard C, Lane A, O'Fallon M, et al. Comparison of Respondents and Nonrespondents in an Osteoporosis Study. *AEP* 1994; 4: 398-403.
8. Blahoš J. Kalcitonin a fosfokalciový metabolismus, jeho fyziologický a klinický význam. Thomayerova sbírka 476. Praha: Avicenum;1974.
9. Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporosis Int* 2004;15:511-519.
10. Buclin T, Cosma Rochat M, Burckhardt P, et al. Bioavailability and biological efficacy of new oral formulations of salmon calcitonin in healthy volunteers. *J Bone Miner Res* 2002;17:1478-1485.
11. Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. *Acta Haematol* 1995;93:20-24.
12. Chesnut CH, Majumdar S, Newitt DC, et al. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: result from the QUEST study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1548-1561.
13. Chesnut CH, Silverman S, Adriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the present recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-276.
14. Combe B, Cohen C, Aubin F. Equivalence of nasal spray and subcutaneous formulations of salmon calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1997; 61:10-15.
15. Cranney A, Adachi JD. Corticosteroid-induced osteoporosis: a guide to optimum management. *Treat Endocrinol* 2002; 1: 271-279.
16. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group.

- Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis:VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23:540-551.
17. Český Lékopis 2002, Grada, Praha 2002.
  18. Deftos LJ, Nolan JJ, Seely BL, et al. Intrapulmonary drug delivery of salmon calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1997;61:345-347.
  19. Downs RW, Bell NH, Ettinger MP, et al. Comparison of aledronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *JCL&M* 2000;85:1783-1788.
  20. Dursun N, Dursun E, Yalçin S. Comparison of aledronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2001;55: 505-509.
  21. Eisman J, Clapham S, Kehoe L. Osteoporosis Prevalence and Levels of Treatment in Primary Care: The Australian BoneCare Study. *J Bone Miner Res.* 2004; 19(12):1969-1975.
  22. Farley J, Dimai HP, Stilt Coffing B, et al. Calcitonin increases the concentration of insulin like growth factors in serum-free cultures of human osteoblast-line cells. *Calcif Tissue Int* 2000;67:247-254.
  23. Gennari C, Agnusdei D, Gonelli S, et al. Symptomatic treatment of osteoporosis: the pain model. *Rev Clin Esp* 1991;188:60-62.
  24. Gennari C, Agnusdei D, Montagnani N, et al. An effective regiment of intranasal salmon calcitonin in early postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1992;50:381-382.
  25. Grauer A, Reinel HH, Ziegler R, et al. Neutralizing antibodies against calcitonin. *Horm Metab Res* 1993; 25: 486-488.
  26. Häuselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatments of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2003; 14:2-12.
  27. Ismail AA, O'Neill TW, Cockerill W, et al. Validity of self-report of fractures: results from a prospective study in men and women across Europe. *Osteoporos Int.* 2000;11:248-254.
  28. Kanis JA, McCloskey EV. Effect of calcitonin on vertebral and other fracture. *QJM* 1999;92:143-149.
  29. Kaskani E, Lyritis GP, Kosmidis C, et al. Effect of intermittent administration of 200 IU intranasal salmon calcitonin and low doses of 1alpha(OH) vitamin D3 on bone mineral density of the lumbar spine and hip region and biochemical bone markers in women with postmenopausal osteoporosis: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 232-238.
  30. Kraenzlin ME, Seibel MJ, Trechsel U, et al. The effect of intranasal salmon calcitonin on postmenopausal bone turnover as assessed by biochemical markers: evidence of maxima effect after 8 weeks of continuous treatment. *Calcif Tissue Int* 1996;58:216-220.
  31. Lauro R, Palmieri G. Effect of s-calcitonin on pain related to recent osteoporotic vertebral fractures: A single-blind controlled clinical

- study against ipriflavone. *Acta Toxicol Ther* 1993;14:73-83.
32. Lilliu H, Pamphile R, Chapuy MC, et al. Calcium-vitamin D3 supplementation is cost-effective in hip fractures prevention. *Maturitas* 2003;44:299-305.
  33. Lincová D, Farghali A, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. Praha: Galén, Karolinum 2002;601.
  34. Luengo M, Picado C, Del Rio L, et al. Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma. A one-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:104-107.
  35. Lyritis GP, Ioannidis GV, Karachalios T, et al. Analgesic effect of salmon calcitonin suppositories in patients with acute pain due to recent osteoporotic vertebral crush fractures: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Clin J Pain* 1999;15:284-289.
  36. Lyritis GP, Magiasis B, Tsakalagos N. Prevention of bone loss in early nonsurgical and nonosteoporotic high turnover patients with salmon calcitonin: the role of biochemical bone markers in monitoring high turnover patients under calcitonin treatment. *Calcif Tissue Int* 1995;56:38-41.
  37. Lyritis GP, Paspati I, Karachalios T, et al. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop Scand* 1997;68:112-114.
  38. Lyritis GP, Tsakalagos N, Magiasis B, et al. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double-blind placebo controlled clinical study. *Calcif Tissue Int* 1991;49:369-372.
  39. Montemurro L, Schiraldi G, Fraioli P, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with salmon calcitonin in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int* 1991;49:71-76.
  40. Muñoz-Torres M, Alfonso G, Raya PM. Calcitonin therapy in osteoporosis. *Treat Endocrinol* 2004;3:117-132.
  41. Muff R; Dambacher MA; Fischer JA. Formation of neutralizing antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1991; 1: 72-75.
  42. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, et al. Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992;305:556-561.
  43. Overgaard K, Hansen MA, Nielsen VH, et al. Discontinuous calcitonin treatment of established osteoporosis : effects of withdrawal of treatment. *Am J Med* 1990;89:1-6.
  44. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, et al. Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1989;30:435-442.
  45. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, et al. Effect of salmon calcitonin given

- intranasally on early postmenopausal bone loss. *BMJ* 1989;299:477-479.
46. Pande KC, Takats D, Kanis JA, et al. Development of a questionnaire (OPQ) to assess patient's knowledge about osteoporosis. *Maturitas* 2000;37:75-81.
  47. Peichl P, Rintelen B, Kumpan W, et al. Increase of axial and appendicular trabecular and cortical bone density in established osteoporosis with intermittent nasal salmon calcitonin therapy. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13:7-14.
  48. Piccone U, Pala M, Caprari M. Shock anafilattico da calcitonina. Descrizione di un caso e revisione della letteratura. *Minerva-Cardioangiol.* 1994; 42: 435-441.
  49. Porcel SL, Cumplido JA, de la Hoz B, et al. Anaphylaxis to calcitonin. *Allergol Immunopathol* 2000; 28: 243-245.
  50. Pun KK, Chan LWL. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989;11:205-209.
  51. Reginster JY, Denis D, Albert A, et al. 1-year controlled randomized trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet* 1987;II:1481-1483.
  52. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for preventing of postmenopausal lumbar spine bone loss. *Am J Med* 1995;98:452-458.
  53. Reginster JY, Franchimont P. Side-effects of synthetic salmon calcitonin given by intranasal spray compared with intramuscular injection. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3:155-157.
  54. Reginster J Y, Gaspar S, Deroisy R, et al. Prevention of osteoporosis with nasal salmon calcitonin: effect of anti-salmon calcitonin antibody formation. *Osteoporos Int* 1993; 3: 261-264.
  55. Rico H, Revilla M, Hernandez ER, et al. Total and regional bone mineral content and fracture rate in postmenopausal osteoporosis treated with salmon calcitonin: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 1995;56:181-185.
  56. Ringe JD. Treatment of primary osteoporosis with calcium and salmon calcitonin. *Dtsch Med Wochenschr* 1990;115:1176-1182.
  57. Ringe JD, Welzel D. Salmon calcitonin in the therapy of corticoid-induced osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:35-39.
  58. Rodríguez A, Trujillo MJ, Herrero T, et al. Allergy to calcitonin. *AllergyNet*, 801.
  59. Sawicki A, Szulc P, Sobczyk T, et al. Influence of calcitonin treatment on the osteocalcin concentration in the algodystrophy of bone. *Clin Rheumatol* 1992;11:346-350.
  60. Shinki T, Ueno Y, DeLuca HF, et al. Calcitonin is a major regulator

- for the expression of renal 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-  $\alpha$ -hydroxylase gene in normocalcemic rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:8253-8258.
61. Schlemmer A, Ravn P, Hassager C, et al. Morning or evening administration of nasal calcitonin? Effects on biochemical markers of bone turnover. *Bone* 1997; 20: 63-67.
  62. Silverman SL, Azria M. The analgetic role of calcitonin following osteoporotic fracture. *Osteoporosis Int* 2002; 13:858-867.
  63. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med*, 2005; 165: 2414-9.
  64. Šiprová H. Osteoporóza v ambulanci terénního lékaře. *Zdravotnické noviny, příl. Lékařské listy*. 2000;49(27):6-7.
  65. Štěpán J. Algoritmus diagnostiky a léčby osteoporózy. *Farmakoterapie*. 2005; 5:485-494.
  66. Štěpán JJ, Alenfeld F, Boivin G, et al. Mechanismus of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Regulations* 2003; 37:227-240.
  67. Štěpán JJ, Doležal T. Calcitoninum. *Remedia* 2004;3:218-224.
  68. Štěpán JJ, Formánková J, Mašatová A, et al. Porovnání účinnosti léčby 17  $\beta$ - estradiolem a kalcitoninem u žen s úbytkem kostní hmoty po menopauze. *Čas Lék Česk* 1997;136:242-248.
  69. Štěpán J, Šmíd M, Prokeš M. a kol. Ekonomické aspekty osteoporózy. *Čas Lék čes.* 1998;137:707-715.
  70. Štěpán JJ, Zikán V. Calcitonin load test to assess the efficacy of salmon calcitonin. *Clinica Chimica Acta* 2003; 336: 49-55.
  71. Tagliaro F, Dorizzi R, Luisetto G. Effect of antibodies to calcitonin on the pharmacokinetics and the pharmacodynamics of the hormone. *Horm Metab Res* 1995; 27: 31-34.
  72. Thamsborg G, Jensen JE, Kollerup G, et al. Effect of nasal salmon calcitonin on bone remodeling and bone mass in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1996;18: 207-212.
  73. Tóth E, Csupor E, Mészáros S, et al. The effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mineral density in idiopathic male osteoporosis without vertebral fractures-An open label study. *Bone* 2005;36:47-51.
  74. Trovas GP, Lyritis GP, Galanos A, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers. *J Bone Miner Res* 2002;17:521-527.
  75. Tuysuz B, Mercimek S, Ungur S, et al. Calcitonin treatment in osteoectasia with hyperphosphatasia ( juvenile Paget's disease) radiographic changes after treatment. *Pediatric Radiol* 1999; 29:938-941.
  76. Vlček J, Dalecká R, et al. Základy farmakoepidemiologie,

farmakoekonomiky a farmakoinformatiky. Remedica, Praha 2004.

77. Vytřísalová M. Analýza vztahu pacientů k léčbě osteoporózy I. Diplomová práce. Hradec Králové 2003.
78. [www.perinatology.com](http://www.perinatology.com)
79. [www.cls.cz](http://www.cls.cz) Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopausální osteoporózy.
80. [www.cls.cz](http://www.cls.cz) Doporučené postupy pro praktické lékaře – sekundární osteoporóza.
81. Yood R, Emani S, Reed J, et al. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2003;14: 965-968.
82. Zaidi M, Inzerillo AM, Moonga BS, et al. Forty years of calcitonin-Where are we now? A tribute to the work of Iain Macintyre, FRS. *Bone Vol* 2002;5:655-663.
83. Zaidi M, Shankar VS, Huang CL-H, et al. Molecular mechanisms of calcitonin action. *Endocr J* 1997;2:459-467.
84. Zikán V, Štěpán JJ. Plasma type 1 collagen cross-linked C-telopeptide: a sensitive marker of acute effects of salmon calcitonin on bone resorption. *Clin Chim Acta* 2002;316:63-69.