

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

**FARMACEUTICKÁ FAKULTA
V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra sociální a klinické farmacie

Šárka Blažková

Bisfosfonáty v léčbě osteoporózy
(Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis)

diplomová práce

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

HRADEC KRÁLOVÉ 2006

OBSAH:

1	ÚVOD A CÍL PRÁCE:	6
2	REŠERŠNÍ ČÁST.....	7
2.1	OSTEOPORÓZA	7
2.2	ZÁKLADNÍ VLASTNOSTI BISFOSFONÁTŮ	7
2.2.1	<i>struktura</i>	8
2.2.2	<i>farmakokinetika</i>	9
2.2.3	<i>farmakodynamika</i>	9
2.2.4	<i>indikace</i>	12
2.2.5	<i>kontraindikace</i>	12
2.3	RISEDRONÁT.....	13
2.4	NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY BISFOSFONÁTŮ	16
2.4.1	<i>nežádoucí účinky alendronátu</i>	16
2.4.2	<i>nežádoucí účinky risedronátu</i>	19
2.4.3	<i>porovnání NÚ a tolerability alendronátu a risedronátu</i>	21
2.4.4	<i>Méně obvyklé NÚ</i>	22
2.5	COMPLIANCE	23
2.5.1	<i>závislost compliance na dávkovacím režimu bisfosfonátů</i>	24
2.5.2	<i>vliv compliance na účinnost léčby</i>	25
2.5.3	<i>vliv compliance na bezpečnost léčby</i>	26
2.6	POUŽITÍ BISFOSFONÁTŮ U STARŠÍCH PACIENTŮ	26
2.7	POROVNÁNÍ EFEKTU LÉČBY BISFOSFONÁTY A DALŠÍMI ANTIOSTEOPOROTIKY	27
3	PRAKTICKÁ ČÁST	30
3.1	METODIKA	30
3.1.1	<i>Struktura dotazníků:</i>	32
3.2	VÝSLEDKY	34
3.2.1	<i>výběr základního souboru</i>	34
3.2.2	<i>základní charakteristiky souboru</i>	36
3.2.3	<i>subjektivně vnímané nežádoucí jevy</i>	39
3.2.4	<i>compliance</i>	46
3.2.5	<i>faktory ovlivňující compliance</i>	50
3.3	DISKUZE.....	52
3.3.1	<i>úvod</i>	52
3.3.2	<i>základní charakteristiky souboru</i>	53
3.3.3	<i>subjektivně vnímané nežádoucí jevy (sNJ)</i>	54
3.3.4	<i>compliance</i>	56
3.3.5	<i>Faktory ovlivňující compliance</i>	58

4	ZÁVĚR	60
5	LITERATURA	61
6	PŘÍLOHY	64
6.1	PŘÍLOHA 1.....	64
6.2	PŘÍLOHA 2.....	64

seznam zkratk

BMD	bone mineral density, hustota kostního minerálu
Ca	vápník
FDA	Food & Drug Administration
GIT	gastrointestinální trakt
GIT NÚ	gastrointestinální nežádoucí účinky
GIT sNJ	gastrointestinální subjektivně vnímané nežádoucí jevy
HRT	hormonální substituční terapie
NSAID	nesteroidní antiflogistika
NÚ	nežádoucí účinek(-y)
PPI	inhibitory protonové pumpy
SNJ	subjektivně vnímané nežádoucí jevy

1 ÚVOD A CÍL PRÁCE:

Osteoporóza se vzhledem ke stárnutí populace a nedostatečnému důrazu na prevenci stává stále významnějším zdravotním, sociálním a ekonomickým problémem, který je nutné co nejrychleji a nejefektivněji řešit.

Ilustrační údaje poskytují následující studie:

Ve Švýcarsku během období 2000-2020 vzroste počet fraktur krčku kosti stehenní o 33%, obratle o 27% a distálního předloktí o 19%, pokud bude zachována současná úroveň a způsob prevence a léčby osteoporózy. Přímé zdravotnické náklady vzrostou o 33% (ze 713 miliónů Švýcarských franků na 946 miliónů), jsou to náklady na péči o pacienta po osteoporotické fraktuře, které by nevznikly, pokud by pacienti byly adekvátně léčeni. Hlavní důvodem tohoto nárůstu je stárnutí populace. (33)

V současné době je léčen nedostatečný počet osob trpících osteoporózou. 29% australských žen má po menopauze osteoporotickou (malým traumatem způsobenou) frakturu, méně než jedna třetina (28%) se léčí. Jen 8% žen podstoupilo měření BMD (bone mineral density) (14)

Uvedené údaje naznačují, že je třeba se problémem osteoporózy intenzivně zabývat a léčit pacienty v souladu s postupy racionální farmakoterapie. Jen tak můžeme zabránit obrovskému nárůstu přímých i nepřímých nákladů vyplývajících z tohoto onemocnění.

Cílem rešeršní části naší práce bylo popsat roli bisfosfonátů v léčbě osteoporózy, zaměřili jsme především na základní vlastnosti bisfosfonátů, nežádoucí účinky při jejich používání a compliance pacientů. Údaje jsme se snažili získat hlavně z klinických studií publikovaných v odborných časopisech jako je JAMA, Osteoporosis International nebo Journal of Bone and Mineral Research.

V praktické části jsme se snažili zmapovat používání bisfosfonátů v poradenských pracovištích a ambulantních ordinacích odborných lékařů u patientek starších 40 let. Opět jsme se věnovali hlavně jevům souvisejícím s výskytem nežádoucích účinků a s compliance pacientů.

2 REŠERŠNÍ ČÁST

2.1 osteoporóza

Protože naše práce se zabývá rolí bisfosfonátů v léčbě osteoporózy, je nutné alespoň stručně charakterizovat toto onemocnění. Podrobnější údaje o něm jsou uvedeny v diplomových pracech, na které navazujeme.

Osteoporóza je generalizované systémové onemocnění skeletu charakterizované zhoršenou mechanickou odolností kostí. (Definice WHO) Zhoršená mechanická odolnost kosti je způsobena změnami množství a kvality kostní hmoty a zvyšuje riziko zlomenin. (29)

U postmenopauzální osteoporózy probíhá zvýšená remodelace kosti. Měřeno biochemickými parametry, kostní metabolický obrat je zvýšený průměrně dvakrát až třikrát oproti premenopauzálním hodnotám. S tím jsou spojeny změny v mikroarchitektuře kosti, její mineralizaci a pevnosti. Přestavba kosti probíhá tak rychle, že probíhá i v místech, která se po předchozí remodelaci ještě nestihla mineralizovat. Tím se snižuje celková kostní mineralizace. (29)

Výše uvedené změny v kostním metabolismu jsou příčinou snížené pevnosti kosti a zvýšení rizika zlomenin. Podávání bisfosfonátů zasahuje do těchto dějů.

2.2 základní vlastnosti bisfosfonátů

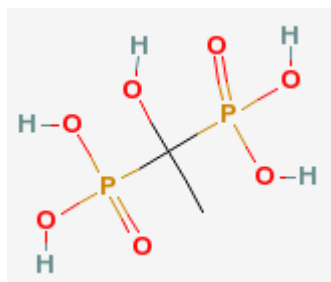
V současné době jsou bisfosfonáty jednou z nejúčinnějších skupin léků určených k prevenci a terapii postmenopauzální osteoporózy. V klinické praxi jsou používány hlavně alendronát a risedronát (27), proto se zaměříme především na ně. Začíná se uplatňovat také ibandronát a zolendronát. Další bisfosfonáty jsou užívány v jiných indikacích, proto je pouze zmíníme při charakteristice celé skupiny, protože naším cílem je popsat používání bisfosfonátů v léčbě postmenopauzální osteoporózy.

2.2.1 struktura

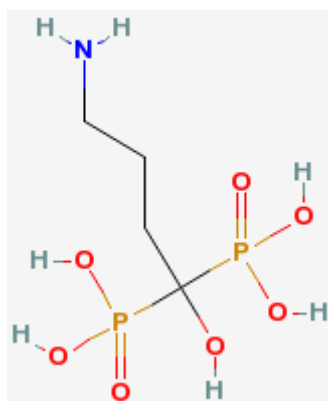
Bisfosfonáty jsou analogy pyrofosfátů, které ovlivňují metabolismus kostní tkáně. Díky své chemické struktuře jsou vázány do hydroxyapatitu v kostech. Podle postranního řetězce (obr.4) na společné kostře (obr 5.) jsou děleny do tří generací.

- alkylbisfosfonáty – etidronát, clondronát (obr 1.)
- aminobisfosfonáty – alendronát (obr.2)
- pyridinylbisfosfonáty/bisfosfonáty s dusíkem v heterocyklu – risedronát (obr.3)

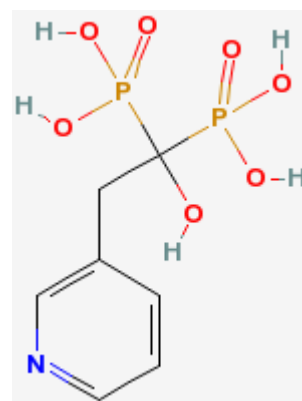
(Na obrázcích jsou bisfosfonáty ve formě kyselin, jako účinné látky v léčivých přípravcích se obvykle používají jejich soli.)



Obr. 1 etidronát



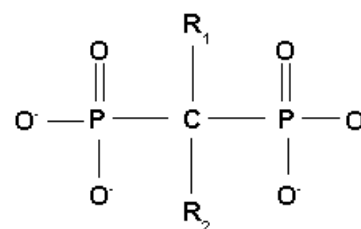
Obr. 2 alendronát



Obr. 3 risedronát

Agent	R ₁ side chain	R ₂ side chain
Etidronate	-OH	-CH ₃
Clodronate	-Cl	-Cl
Tiludronate	-H	-S- -Cl
Pamidronate	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
Neridronate	-OH	-(CH ₂) ₅ -NH ₂
Olpadronate	-OH	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
Alendronate	-OH	-(CH ₂) ₃ -NH ₂
Ibandronate	-OH	-CH ₂ -CH ₂ N
Risedronate	-OH	
Zoledronate	-OH	

Obr. 5 postranní řetězce bisfosfonátů (látka, postranní řetězce R₁ a R₂)



Obr. 4 společná kostra bisfosfonátů

Je možné dělit bisfosfonáty i podle biochemického mechanismu účinku.

- bisfosfonáty obsahující aminoskupinu nebo dusík
 - zasahují do mevalonátové metabolické cesty osteoklastů (alendronát, risedronát, ibandronát)
- bisfosfonáty bez aminoskupiny nebo dusíku
 - zasahují přes inhibici ATP dependentních intracelulárních enzymů (etidronát, clodronát) (27,9)

2.2.2 farmakokinetika

Po perorálním podání se v žaludku a hlavně v tenkém střevě vstřebává jen okolo 1% podané dávky.(27) Resorpce se děje pasivní difuzí paracelulární cestou a je výrazně snížena v přítomnosti potravy. S kalcium a železem tvoří bisfosfonáty neabsorbovatelné sloučeniny.

Plazmatický poločas je jedna hodina a 40 – 80% vstřebané látky se bez metabolizace vylučuje ledvinami – glomerulární filtrací a sekrecí, která ještě není objasněna. Při závažné renální insuficienci je proto třeba opatrnosti při podávání. Nevstřebaná látka odchází beze změn stolicí.

Malá část absorbovaných bisfosfonátů se zabudovává do kostní tkáně, kde má poločas přes 10 let. (9, 29)

2.2.3 farmakodynamika

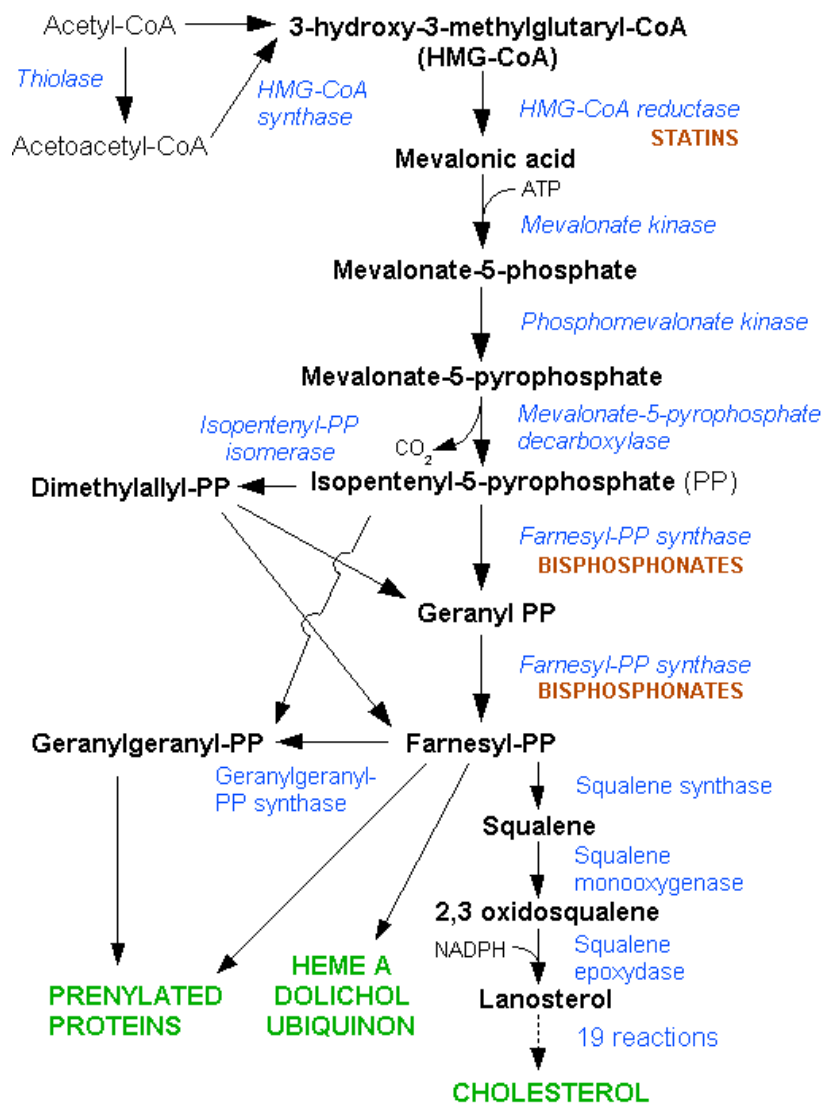
Bisfosfonáty snižují rozpustnost mikrokystalů kostního minerálu a úroveň osteoresorpce. Zvyšují BMD částečně také redukcí počtu míst na kostním povrchu, kde dochází k remodelaci. (39)

Zvyšují délku života osteocytů, která je u osteoporózy zkrácena. (27,29) Inhibují jejich předčasnou apoptózu a pravděpodobně stimulují tvorbu růstových faktorů. (27)

2.2.3.1 vliv na osteoklasty

Během remodelace se osteoklasty přichycují na povrch kosti a začnou ji resorbovat. Přitom vycytávají produkty resorpce (Ca, fosfát atd.) a bisfosfonáty zabudované v kostní hmotě. Dusíkaté bisfosfonáty v nich inhibují

farnesyldifosfátsyntázu, enzym mevalonátové cesty syntézy cholesterolu. (Obr.6) V důsledku této inhibice klesá hladina geranylgeranyl difosfátu potřebného pro isoprenilaci malých GTP-vázajících proteinů, enzymů důležitých pro cytoskeletární organizaci a vesikulární transport v osteoklastu. To způsobí narušení jeho povrchových struktur, takzvaných „ruffled border“, které osteoklast používá k adhezi na kostní tkáň. Osteoklast ztrácí adhezivitu a inaktivuje se. Pokud tyto děje probíhají dostatečně dlouhou dobu, může dojít až k apoptóze osteoklastu jako následku inhibice isoprenilace. (27,29)



Obr. 6 metabolická dráha syntézy cholesterolu v osteoklastu a místa zásahu bisfosfonátů do této syntézy.

Oproti předchozímu mechanismu bezdusíkaté bisfosfonáty indukují apoptózu osteoklastů inkorporací do analogů ATP, které inhibují ATP dependentní intracelulární enzymy a tím působí cytotoxicky. (27,29)

Bisfosfonáty zasahují také do dalších životních pochodů osteoklastů. Snižují jejich glykolýzu, tlumí proteosyntézu, způsobují pokles uvolňování lyzozomálních enzymů, snižují endogenní aktivitu pyrofosfatázy, snižují tvorbu prostanoиду.(39) Také snižují počet osteoklastů zvýšením jejich apoptózy a snížením vzniku a diferenciaci prekurzorů z homopoetických buněk. (27,29)

2.2.3.2 vliv na obrat kostního metabolismu a mineralizaci kosti

Při postmenopauzální osteoporóze je výrazně zvýšen obrat kostního metabolismu. Remodelace kosti probíhá tak rychle, že dochází k přestavbě i na místech, která se po svém vytvoření při předchozí remodelaci ještě nestihla mineralizovat. To způsobuje snížení celkové mineralizace kosti.

Po podání bisfosfonátů se obrat kostního metabolismu (vyjadřující míru remodelace kosti) sníží na premenopauzální hodnoty. Zpomalení remodelace umožňuje dokončit mineralizaci kosti, čímž se zvyšuje BMD.

Také mikroarchitektura kosti se zlepšuje, což dále podporuje zlepšení pevnosti kosti a pokles rizika vzniku fraktury.

Kompletní mechanismus zvýšení BMD není znám. Je možné, že se podílí i vliv bisfosfonátů na apoptózu osteoblastů a osteocytů, kterou v experimentech in vitro snižují. Další možností je návrat BMD do normálu díky snaze centrálního řízení těla udržovat homeostázu. (29)

2.2.3.3 Vysoké dávky bisfosfonátů

Ve vysokých dávkách bisfosfonáty interferují s kostní mineralizací a způsobují osteomalacii. (27) Při terapeutickém použití k léčbě osteoporózy je však používaná dávka mnohonásobně nižší než dávka potřebná k vyvolání osteomalacie. (27,29) I biopsie prováděné během klinických studií bisfosfonátů ukazovaly normální histomorfometrii kostní tkáně, bez známek osteomalacie.

V předklinických studiích byly bisfosfonáty podávány zvířatům v pětinasobku dávek používaných k léčbě. Přes toto zvýšení dávek se experimentálně vyvolané fraktury zvířat hojily normálně.

Žádná studie neprokázala, že by dlouhodobé podávání bisfosfonátů způsobovalo poškození kostí nebo zvyšovalo počet fraktur. (21)

Tyto výsledky dostatečně prokázaly příznivý bezpečnostní profil bisfosfonátů v oblasti kostního metabolismu (29).

2.2.4 indikace

Alendronát a risedronát jsou indikovány především k léčbě a prevenci osteoporózy žen i mužů. Jak osteoporózy primární, tak sekundární vyvolané podáváním glukokortikoidů. (36,3)

Další bisfosfonáty (pamidronát, clodronát) jsou používány k léčbě onemocnění s vysokou hladinou osteoklastické aktivity způsobené malignitami a kostní formou Pagetovi nemoci a k léčbě hyperkalcémií vyvolaných malignitami. (36)

2.2.5 kontraindikace

Alendronát je kontraindikován při přecitlivělosti na alendronát, při neschopnosti pacienta zůstat ve vzpřímené poloze 30 minut po užití léčiva, při onemocnění ovlivňujícím vyprazdňování jícnu, při hypokalcémii a při závažné poruše ledvinných funkcí (clearance kreatininu pod 35 ml/min).

Opatnosti je třeba při podávání pacientům s aktivní vředovou chorobou a esofagitidou, s rizikem vzniku hypokalcémie a hypoparatiroidismem v anamnéze.

Risedronát je kontraindikován při přecitlivělosti na risedronát, při stavech hypokalcémie, při neschopnosti pacienta zůstat ve vzpřímené poloze 30 minut po užití léčiva a při závažné poruše ledvinných funkcí (clearance kreatininu pod 35 ml/min). Opatnosti při podávání je třeba ve stejných případech jako u alendronátu.

Vliv na těhotenství obou bisfosfonátů patří do kategorie C (dle FDA) – riziko zasažení lidského plodu nelze vyloučit, ale potenciální léčebný přínos by měl tato rizika převážit.

Protože bisfosfonáty v terapii osteoporózy jsou podávány ženám po chirurgické nebo přirozené menopauze, rizika související s těhotenstvím a kojením nejsou předmětem této rešerše.

2.3 Risedronát

Risedronát patří do třetí generace bisfosfonátů s atomem dusíku v heterocyklu. Strukturální odlišnost třetí generace má vliv nejen na míru antiresorbčních účinků, která je vyšší než u předchozí generace, ale i na nežádoucí účinky způsobované užíváním risedronátu. Klinická data ukazují, že profil NÚ risedronátu se od předchozích bisfosfonátů odlišuje.(22)

Po perorálním podání se vstřebává jen okolo 0,62% risedronátu. Intraindividuální variabilita je mezi 50 – 80% a souvisí s obtížnou absorpcí. (23)

Risedronát se užívá v dávce 5 mg denně nebo 35 mg týdně. Kvůli zvýšení absorpce a snížení NÚ se užívá ráno, 30 minut před prvním jídlem a dalšími léky, zapíjí se sklenicí čisté vody. Po užití by měl pacient zůstat ve vzpřímené poloze (sedět, stát) až do snídaně. Léčba by měla být doplněna suplementací Ca a vitamínu D.(3)

Risedronát je bisfosfonát účinný při prevenci i léčbě postmenopauzální i glukokortikoidy indukované osteoporózy (8). Významně snižuje riziko obratlových i mimoobratlových fraktur a zvyšuje BMD v lumbální páteři i krčku femuru. (13)

Efektivita risedronátu při denním i týdenním dávkování byla prokázána následujícími studii:

1) Studie publikovaná Borahem a kol. proběhla s částí pacientek účastnících se studie VERT-NA. Zahrnovala celkem 38 žen s postmenopauzální osteoporózou (věk pacientek nebyl uveden), které prodělaly dvě osteoporotické zlomeniny obratlů nebo jednu mimoobratlovou osteoporotickou zlomeninu a jejichž T-skóre bylo -2.5 a méně. Části pacientek bylo tři roky podáváno 5 mg risedronátu denně, kontrolní skupině bylo podáváno placebo. Pacientky užívaly 1000 mg Ca denně a při nízké sérové hladině vitamínu D byl dodáván i tento vitamín. Studie sledovala vliv podání risedronátu na trabekulární architekturu kosti, nárůst BMD a riziko zlomenin. Na začátku a na konci studie byl ženám odebrán vzorek kostní hmoty z pánve. Při počátečním odběru vzorky vykazovaly vlastnosti osteoporózou postižené kosti.

Po třech letech se u risedronátové skupiny T-skóre měřené v lumbální páteři zvýšilo o 7.7% a riziko fraktury obratle se snížilo o více než 65%.

Nárůst BMD byl však odpovědný za méně než 30% efektu snížení zlomenin. Zbytek efektu pravděpodobně vysvětluje ochrana trabekulární

mikroarchitektury kosti naznačená histologií a histomorfometrií kostních vzorků odebraných po léčbě. Riziko fraktur totiž klesalo již v prvním roce léčby, kdy nárůst BDM ještě nebyl tak výrazný, aby pokles rizika uspokojivě vysvětlil.

U skupiny užívající placebo k nárůstu BDM nedošlo, stejně tak změny na architektuře kosti a riziko zlomenin zůstaly vyšší.(8)

2) Randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie VERT-NA publikovaná Harrisem a kol., uskutečněná s 2458 postmenopauzálními pacientkami mladšími 85 let s nejméně jednou obratlovou frakturou, probíhala tři roky. Průměrný věk byl 68 let v placebo skupině a 69 let ve skupině uživatelék risedronátu. Pacientky současně s 2,5 nebo 5 mg risedronátu denně užívaly Ca a vitamín D (pokud ho měly nedostatek). Režim 2,5 mg risedronátu denně byl po roce ukončen. Nejčastěji uváděné důvody pro ukončení účasti ve studii nesouvisely s podáváním léčiv.

Po třech letech terapie se riziko obratlové fraktury v risedronátové skupině snížilo o 41% proti placebo. (Po prvním roce terapie bylo riziko sníženo o 65%) Riziko mimoobratlové fraktury se snížilo o 39% proti placebo. BMD se oproti počátečnímu stavu zvýšila v lumbální páteři o 5.4% a v krčku femuru o 1.6%. V placebo skupině naopak BMD klesala. (19)

3) Studie VERT Multinationale study publikovaná Reginsterem a kol. uskutečněná s 1226 postmenopauzálními pacientkami s nejméně dvěma obratlovými frakturami probíhala tři roky ve stejném režimu jako studie VERT-NA. (Průměrný věk pacientek v této studii byl 71 let) Skupina užívající 2.5 mg risedronátu ukončila studii po dvou letech. Risedronát v dávce 5 mg denně snížil riziko obratlové fraktury o 49% po třech letech léčby. (Po prvním roce terapie bylo riziko sníženo o 61%) Riziko mimoobratlové fraktury se snížilo o 33% proti placebo. (28)

4) Studie publikovaná Sorensenem a kol. navazovala na VERT Multinationale study trvající tři roky. Byly osloveny ženy z center majících více než 10 pacientek. Stejně jako v původní studii jim byl podáván risedronát 5mg denně spolu s 1000mg Ca a 500 UI vitamínu D (pokud ho měly nedostatek), druhá skupina užívala placebo. Studie se účastnilo 265 žen, průměrný věk byl 72,6 roku v placebo skupině a 72,4 roku v risedronátové skupině.

V této fázi studie prodělalo osteoporotickou obratlovou zlomeninu 28.2% žen v placebo skupině a 13.8% žen ve skupině risedronátu. To znamená, že risedronát snížil riziko incidence nové vertebrální fraktury o 59%. Nevertebrální fraktury se vyskytovaly u 8.5% žen v placebo skupině a 5.2% žen v risedronátové skupině. Snížení rizika vzniku nevertebrálních fraktur nebylo statisticky významné, pravděpodobně kvůli malému počtu těchto fraktur ve studii. BMD v lumbální páteři v průběhu obou studií (za 5 let) vzrostlo o 9.3%, v krčku femuru o 2.2%. Nárůst BMD byl rovnoměrný během celé doby. Také hladiny markerů kostního metabolického obratu výrazně poklesly – přibližně o 50% během prvních tří měsíců léčby (již v VERT Multinationale study) a efekt se udržoval po celou dobu užívání risedronátu. (35)

5) Dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie publikovaná Fogelmanem a kol. (16) zahrnovala 543 postmenopauzálních žen mladších 80 let (průměrný věk v placebo skupině byl 64 let, v risedronátových skupinách 65 let). Pacientky užívaly placebo nebo risedronát (2.5 nebo 5 mg denně). Všechny pacientky užívaly denně 1000 mg Ca. Současné užívání NSAID nebo GIT onemocnění v anamnéze nebyly důvodem k vyřazení ze studie. Část studie zahrnující skupinu pacientek užívajících 2.5 mg risedronátu denně byla předčasně ukončena, zbytek běžel dva roky.

BDM po dvou letech léčby 5 mg risedronátu vzrostla v lumbální páteři o 4% a v krčku femuru o 1%. U placebo skupiny BMD naopak poklesla. (16)

6) Randomizovaná, dvojitě slepá studie publikovaná Harrisem a kol. zahrnovala 1456 postmenopauzálních žen, průměrného věku 64 let v placebo skupině a 65 let v léčené skupině. T- skóre bylo -2.5 a nižší nebo T-skóre -2.0 a méně spolu s alespoň jednou obratlovou frakturou. Ženy užívaly 5 mg risedronátu denně, a nebo 35 mg nebo 50 mg risedronátu týdně. Současně bylo podáváno 1000 mg Ca denně. GIT onemocnění v anamnéze nepatřilo mezi kritéria pro vyloučení ze studie. Mezi skupinami nebyl statisticky významný rozdíl v počtu obratlových fraktur, snížení obratu kostního metabolismu a nárůstu BMD v krčku femuru. (18)

2.4 nežádoucí účinky bisfosfonátů

Bisfosfonáty používané k prevenci a léčbě osteoporózy jsou pacientům podávány dlouhodobě, vzhledem k vyššímu věku pacientů často s dalšími léčivými, takže mají mnoho příležitostí projevit nežádoucí účinky. Proto je třeba faktory přispívající ke vzniku nežádoucích účinků poznat, abychom mohli jejich výskytu předejít.

Za rizikové faktory podporující vznik NÚ (nežádoucích účinků) se považuje poškození GIT (např. vřed) v anamnéze, současné užívání léčiv která ohrožují sliznici GIT (např. NSAID), vyšší věk. (1)

Přestože jsou NÚ nejčastějším důvodem přerušení terapie alendronátem (5,38) a je jim proto věnována značná pozornost, metaanalýzy klinických studií prokázaly, že výskyt nežádoucích účinků u alendronátu i risedronátu je srovnatelný s výskytem nežádoucích účinků ve srovnávacích skupinách užívajících placebo (21). Studie věnující se problematice nežádoucích účinků bisfosfonátů v praxi však prokázaly, že při běžném způsobu použití je výskyt NÚ u některých bisfosfonátů mnohem vyšší (15, 22).

2.4.1 nežádoucí účinky alendronátu

Nejvýznamnější nežádoucí účinky, z hlediska závažnosti a četnosti ukončení terapie alendronátem, jsou spojeny GIT toxicitou. Projevují se nejčastěji jako abdominální bolest, nevolnost, dyspepsie, zácpa nebo průjem. Z poškození sliznice jsou nejčastější esofageální vředy a gastritida. Výskyt NÚ při užívání alendronátu je podle metaanalýzy srovnatelný s výskytem při užívání placebo (21). Studie sledující výskyt NÚ při běžném podávání však naznačují, že riziko NÚ je mnohem vyšší (15, 22).

Nežádoucími účinky alendronátu se zabývaly následující studie:

1) Metaanalýza jedenácti randomizovaných, placebem kontrolovaných studií zahrnující 12855 žen prokázala, že míra výskytu NÚ se pohybuje přibližně na stejné výši jako míra NÚ vyskytující se při podávání placebo. Mezi výskytem NÚ při týdenním a denním podáváním alendronátu nebyl významný rozdíl. (21)

2) Studie publikovaná Biswasem a kol. provedená jako dotazníkové šetření u lékařů o 11916 pacientech (mužích i ženách) prokázala podezření na NÚ rozpoznány lékařem u 2.8% pacientů. Průměrný věk pacientů byl 69,2 roku. 6.3%

pacientů skončila s terapií kvůli výskytu NÚ, nejčastěji kvůli dispeptickým potížím (esofagitida, gastroduodenální reflux, dyspepsie), pálení žáhy, duodenitidě, gastritidě, nauze/zvracení a abdominální bolesti. Další pacienti (3%) nebyli schopni dodržovat podmínky užívání a proto také ukončili terapii (5).

3) Telefonický výzkum probíhající 4 až 6 měsíců po zahájení léčby u 956 (alendronát užívalo 366 z nich) osteoporotických a osteopenických žen starších 45 let, zaměřený na nežádoucí účinky při léčbě osteoporózy. Užívání alendronátu předčasně ukončilo 19% pacientek, nejčastěji pro GIT NÚ (71% předčasně ukončujících) (38).

2.4.1.1 závislost NÚ na věku, compliance, GIT onemocnění v anamnéze a další medikaci pacientů

V praxi se ukázalo, že výskyt nežádoucích účinků při podávání alendronátu v intervenčních klinických hodnoceních je nižší než při běžném podávání. Pravděpodobnou příčinou je obvyklé vyloučení pacientů užívajících další léčiva s možným rizikem pro GIT sliznici a pacientů s onemocněním GIT v anamnéze ze studií. Také pacienti nad určitou věkovou hranicí bývají vyloučeni. Ale pacienti s výše zmíněnými rizikovými faktory bisfosfonáty také užívají. Kromě toho v praxi nejsou tak přísně dodržovány podmínky správného užívání.

Následující studie se věnovali vlivu rizikových faktorů na výskyt nežádoucích účinků:

1) Byla provedena retrospektivní analýza užívání alendronátu s cílem stanovit frekvenci návštěv lékaře kvůli NÚ při léčbě a příčinu těchto NÚ. Zahrnovala i pacientky užívající NSAID a/nebo H2 blokátory a průměrný věk byl 68,7 roku. Pacientky nalezené v databázi jako uživatelky alendronátu byly dále dotazovány telefonicky, což mohlo ovlivnit výsledky studie. Šetření probíhalo 10 měsíců a zahrnovalo 980 pacientek, během této doby předčasně ukončilo terapii 46.1% pacientek.

NÚ se vyskytly u 32.7% pacientek, které užívaly alendronát podle pokynů a u 33.0% pacientek, které dělaly při užívání chyby. Rozdíl nebyl statisticky významný.

Výskyt NÚ roste lineárně s věkem – ženy mladší 65 let mají 15.1 NÚ na 100 pacientů při jednom roce léčby, mezi 65 a 69 lety je to 19.2 NÚ, mezi 70 a 74 roky už 22.1 NÚ a nad 75 let 22.2 NÚ na 100 pacientů při jednom roce léčby.

Užívání NSAID také zvyšuje výskyt NÚ, relativní riziko je 1.7 proti srovnávací skupině, která NSAID neužívala.

Diagnóza GIT potíží v anamnéze znamená relativní riziko vzniku NÚ 3.0 proti srovnávací skupině. 26.9% pacientek s diagnózou GIT potíží v anamnéze vyhledalo péči lékaře kvůli NÚ, z těch co tuto anamnézu neměly to bylo pouze 10,8%.

Výsledky této studie potvrdily vyšší věk, současné užívání NSAID a GIT potíže v anamnéze jako rizikové faktory pro výskyt NÚ při užívání alendronátu. Naproti tomu vliv chyb v užívání na výskyt NÚ se ukázal jako nevýznamný. (Dodržování všech doporučení bylo hodnoceno dohromady.)(15)

2) Retrospektivní analýza vybraných dotazníků získaných v International Kaiser Study. Byly zahrnuty dotazníky 759 žen mladších 80 let (průměrný věk byl 62,6 roku), užívajících alendronát. Vyřazeny byly dotazníky žen s anamnézou signifikantního krvácení nebo operativního zákroku v GIT. Vředová choroba a refluxní esofagitida důvodem k vyřazení nebyly.

Nežádoucí účinky hlásilo 20,8% pacientek, nejčastější byla nauzea (37.9%) a epigastrická bolest (35.1%). Z pacientek postižených NÚ 20.2% ukončilo terapii. Výrazně vyšší výskyt NÚ byl u pacientek trpících onemocněním GIT (resp. užívajících H2 blokátory, antacida, IPP) (2).

2.4.1.2 vliv dávkování (jednou týdně nebo jednou denně)

Vliv dávkovacího režimu na výskyt NÚ nebyl, kromě jedné studie uvedené níže, pozorován. Profil výskytu NÚ se v dávkovacích režimech 10 mg alendronátu jednou denně a 70 mg alendronátu jednou týdně nelišil (21,22, 34).

Studie publikovaná Blümelem a kol. provedená na 75 pacientkách porovnávající tři možnosti podávání alendronátu – alendronát jednou týdně (a), jednou denně (b) a enterosolventní tableta jednou týdně (c). Studie byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, tříměsíční a účastnily se pouze ženy trpící osteoporózou (věk 45 – 78 let). Všechny užívaly také 500mg Ca denně. Nejčastějším NÚ bylo pálení žáhy, které uvádělo 28% pacientek ve skupině (b),

12% ve skupině (a) a 8% ve skupině (c). Studie prokázala, že týdenní podávání alendronátu vede k statisticky významně nižšímu výskytu NÚ než podání denní. Podání enterosolventní tablety nepřineslo statisticky významný pokles NÚ. Pro potvrzení nebo vyvrácení hypotézy, že enterosolventní tableta má nižší výskyt NÚ než tableta bez této vlastnosti by bylo třeba většího souboru pacientek. (6)

2.4.2 nežádoucí účinky risedronátu

Nejčastějšími NÚ risedronátu jsou podobně jako u alendronátu GIT NÚ. Metaanalýza 8 studií s celkem 14 832 pacienty prokázala, že bezpečnostní profil risedronátu je srovnatelný s bezpečnostním profilem placeba, pokud je užíván podle pokynů. (21)

Nežádoucím účinkům risedronátu se věnovaly následující studie:

1) Při podávání 5 mg risedronátu denně v první studii VERT-NA publikované Harrisem a kol. byl výskyt GIT NÚ v risedronátové skupině 30% a ve skupině placeba 27%. Byla podobná jak míra výskytu NÚ tak jejich charakter včetně GIT NÚ. I počet pacientů předčasně ukončujících terapii je téměř stejný 16.7% v placebo skupině a 17% ve skupině užívající risedronát. Pokud pacienti ukončili terapii kvůli NÚ, byly to nejčastěji GIT NÚ v obou skupinách. Nález i počet pacientů, kteří kvůli NÚ podstoupili endoskopii byl opět v obou skupinách srovnatelný. (19)

2) Ve studii VERT publikované Reginsterem a kol. byl profil a výskyt NÚ včetně GIT srovnatelný v risedronátové (všechny NÚ u 28%, GIT NÚ 27% pacientek) i placebo skupině (všechny NÚ 32%, GIT NÚ 26% pacientek). (28)

3) Ve studii publikované Sorensenem a kol. navazující na VERT Multinationale study trvající tři roky byl výskyt GIT NÚ srovnatelný ve skupině užívající placebo (30% pacientů) a risedronát (24.4% pacientů). Nejčastěji se vyskytovala dispepsie a abdominální bolest. (35)

4) Ve studii publikované Fogelmanem a kol. (podrobnosti 2.3) Byl výskyt charakter NÚ srovnatelný ve skupině užívající 5 mg risedronátu denně (23% pacientů GIT NÚ) a ve skupině placeba (26% pacientů GIT NÚ). (16)

2.4.2.1 závislost NÚ na compliance, GIT onemocnění v anamnéze a další medikaci pacientů

Vlivem rizikových faktorů a compliance na výskyt nežádoucích účinků se zabývaly následující studie:

1) Dotazníková studie publikovaná Hamiltonem a kol. sledovala výskyt NÚ při používání risedronátu v běžné praxi u 219 žen, průměrného věku 65 let, docházejících na osteoporotickou kliniku.

38% pacientek zaznamenalo během léčby risedronátem NÚ, nejčastěji nauzeu (v 15%). Většina pacientek, pokud pociťovaly NÚ, trpěla více než jedním NÚ. GIT potíže v anamnéze významně zvyšovaly výskyt NÚ – pacientky mající v anamnéze GIT obtíže trpěly GIT NÚ ve 32%, pacientky bez této anamnézy jen v 11%. Terapii definitivně ukončilo 19% pacientek, nejčastěji kvůli GIT NÚ (76% ukončení). Rozdíl v nežádoucích účincích mezi pacientkami užívajícími léčivo podle pokynů a pacientkami dělajícími chyby nebyl významný, kromě těch, které nezůstávaly po užití tablety ve vzpřímené poloze (u těch se vyskytovalo významně vyšší množství GIT NÚ). (17)

2) Ve studii publikované Adalachim a kol. (podrobnosti 2.4.3) rizikové faktory jako současné užívání NSAID a/nebo H2 blokátorů výskyt NÚ nijak neovlivnily. (1)

3) Ve studii publikované Fogelmanem a kol. (podrobnosti 2.3) nebyl výskyt NÚ při léčbě 5 mg risedronátu denně ovlivněn současným užíváním NSAID, GIT onemocněním v anamnéze, kouřením nebo požíváním alkoholu. (16)

4) Ve studii publikované Harrisem a kol. (podrobnosti 2.3) nebyl výskyt NÚ při podávání 5mg risedronátu denně nebo 35 mg risedronátu týdně zvýšen přítomností GIT onemocnění v anamnéze. (18)

2.4.2.2 vliv dávkování (jednou týdně nebo jednou denně)

Randomizované, dvojité slepé studie prokázaly, že dávkovací schéma (5mg risedronátu jednou denně nebo 35mg jednou týdně) nemá na výskyt NÚ při terapii risedronátem vliv, v obou případech je výskyt NÚ srovnatelný. (18)

2.4.3 porovnání NÚ a tolerability alendronátu a risedronátu.

2.4.3.1 neintervenční hodnocení a hodnocení při změně medikace

Porovnání nežádoucích účinků alendronátu a risedronátu ukázalo, že risedronát je pacienty lépe tolerován (22). I pacienti, kteří musely kvůli NÚ ukončit léčbu alendronátem, mohli v 80 % případů pokračovat v léčbě risedronátem (1). Protože nejčastějším důvodem přerušení terapie jsou právě nežádoucí účinky, je důležité si uvědomit, že po přerušení léčby kvůli NÚ je vhodné pokusit se pokračovat v terapii stejným (v případě risedronátu) nebo jiným (v případě alendronátu) bisfosfonátem.

Studie, které prokázaly výše zmíněná tvrzení:

1) Dotazníková studie publikovaná Hamiltonem a kol. (podrobnosti 2.4.2.1) ukázala, že 38% z pacientek, které přerušily terapii risedronátem, se pokusilo znovu začít a téměř 50% mohlo úspěšně pokračovat v terapii. Pokud by se o další terapii po přerušení pokusilo více pacientek, mohl by počet těch, co jsou nuceni pro NÚ ukončit léčbu, výrazně poklesnout. (17)

2) Retrospektivní observační studie databáze (administrative claims database) publikovaná Millerem a kol. porovnávala NÚ alendronátu (5255 užívajících pacientů) a risedronátu (865 užívajících pacientů) při dávkování jednou denně i jednou týdně. Převažovaly ženy, které představovaly 93% účastníků studie. V obou skupinách se vyskytoval srovnatelný počet pacientů užívajících NSAID, H2 blokátory, PPI.

Během prvních 4 měsíců terapie se vyskytly NÚ u 8.2% pacientů alendronátové skupiny a 5.5% risedronátové skupiny. Při zahrnutí faktorů jako věk, další medikace, předchozí GIT onemocnění apod. bylo riziko GIT NÚ vyšší u alendronátu o 34% než u risedronátu. U pacientů, kteří neměli v anamnéze GIT potíže, bylo riziko výskytu GIT NÚ při užívání alendronátu vyšší o 49% než při užívání risedronátu, u pacientů s GIT obtížemi v anamnéze o 57%. Z výsledků vyplývá, že ve studiích má sice alendronát podobný výskyt NÚ jako placebo, ale při běžném používání je toto riziko významně vyšší. Risedronát má v praxi významně méně NÚ než alendronát. (22)

3) Randomizované, dvojitě slepé studie publikovaná Adachim a kol. se účastnilo 66 žen, které vysadily alendronát (10 mg denně) během prvních 3

měsíců léčby kvůli nežádoucím účinkům. Průměrný věk pacientek byl 62,8 roku v placebo skupině a 65,2 roku v risedronátové skupině. Po minimálně jednom a maximálně čtrnácti měsících začaly užívat risedronát 5mg denně.

Výskyt NÚ byl srovnatelný ve skupině užívající placebo (19.4% pacientek) a skupině užívající risedronát (20,0% pacientek). Rizikové faktory jako současné užívání NSAID a/nebo H2 blokátorů výskyt NÚ nijak neovlivnily. Pokud byla terapie opět předčasně ukončena, bylo to obvykle během prvního měsíce léčby. Počet pacientek předčasně končících terapii byl opět srovnatelný v placebo skupině (16.1%) a risedronátové skupině (11.4%).

80% pacientek, které musely ukončit terapii alendronátem kvůli NÚ a pokusily se o užívání risedronátu, bylo schopno užívat risedronát. (1)

2.4.3.2 porovnání NÚ při týdenním dávkování

Kvůli přímému srovnání efektivity a snášenlivosti 70 mg alendronátu týdně a 35 mg risedronátu týdně byla provedena studie FACT – jednoletá, dvojitě slepá, randomizovaná multicentrická studie. Zahrnovala 1053 osteoporotických pacientek starších 40 let. Onemocnění GIT, kromě nemocí ovlivňujících vyprazdňování jícnu, nebyly důvodem k vyloučení ze studie. NSAID, H2 blokátory ani IPP ze studie nevyklučovaly. Compliance pacientek podporovalo povinné vyplňování záznamů o užívání tablet. Pacientky užívaly denně 1000mg Ca a 400 UI vitamínu D.

Výskyt GIT NÚ i ukončení terapie kvůli NÚ se v obou skupinách statistický významně neodlišovaly. (31,30)

Výše zmíněná studie přinesla údaje potvrzující srovnatelnost NÚ při podávání alendronátu a risedronátu v týdenním režimu. Je to jediná studie s těmito výsledky, ale také je to jediná studie porovnávací pouze týdenní dávkovací režimy, což je možným důvodem pro tyto výsledky.

2.4.4 Méně obvyklé NÚ

Byly popsány sluchové halucinace a zrakové poruchy indukované alendronátem. Běloška (79 let) užívala 10 mg alendronátu denně po dva roky při terapii osteoporózy bez zvláštních potíží. Krátce po přechodu na dávkovací režim 70mg alendronátu jednou týdně začala slyšet hlasy v hlavě a měla červeně zbarvené zrakové poruchy. Vyskytovaly se několik hodin po užití léčiva. Žádnými

bolestmi hlavy nebo uší pacientka netrpěla. V předchozí anamnéze neměla halucinace nebo zrakové poruchy, užívání drog ani nadužívání alkoholu. Ani při očním vyšetření nebyly nalezeny abnormality. Alendronát užívala podle návodu k užití, současně užívala také celecoxib, metoprolol, amlodipin, pravastatin, levotyroxin, furosemid, docusate. Po vysazení alendronátu halucinace i zrakové poruchy ustaly. Při hledání příčin těchto zvláštních NÚ byly v literatuře ještě objeveny zmínky a zmatenosti po podání etidronátu a halucinacích po i.v. podání pamidronátu, k vysvětlení příčin vzniku NÚ to však nestačilo a tak jejich původ zůstal nejasný. (10)

2.5 Compliance

Při prevenci i léčbě osteoporózy je důležitá spolupráce pacienta, protože se jedná o dlouhodobý, prakticky doživotní proces zahrnující úpravu životního stylu a jeho přizpůsobení změněným nárokům. Je nezbytné přijímat dostatek Ca, vitamínu D a vhodně se pohybovat.

Osteoporóza se obvykle (z hlediska pacienta) nijak nápadně neprojevuje. Obvykle ani nebolí nebo si pacient bolest nespojuje s tímto onemocněním. Osteoporotické zlomeniny obratlů často nejsou diagnostikovány a pacient trpí „bolestmi zad“. Z těchto důvodů mu nic nepřipomíná nutnost spolupráce a je pro něj obtížné pochopit důležitost dodržování všech pravidel souvisejících s prevencí nebo s terapií osteoporózy.

Pokud jsou k prevenci nebo léčbě použity bisfosfonáty, je spolupráce pacientů ještě významnější. Bisfosfonáty mají velmi nízkou absorpci, výrazně ovlivněnou přítomností potravy i dalších látek (kalcium, železo) v zažívacím traktu. Proto je nutné užívat je ráno, půl hodiny před prvním jídlem a zapíjet je pouze čistou vodou. Kvůli omezení vzniku nežádoucích účinků je po požití nutné zůstat půl hodiny ve vzpřímené poloze. Bisfosfonáty je nutno zapíjet nejméně plnou sklenicí vody. Pokud pacient tato doporučení nedodrží, významně snižuje efekt léčby (40) a zbytečně zvyšuje rizika související s terapií (17).

Compliance pacientů se zabývaly následující studie:

1) Studie publikovaná Papaioannovou a kol. porovnávala adherenci pacientů k léčbě osteoporózy alendronátem a jinými antiosteoporotiky. Data byla získána z databáze CANDOO (Canadian Database of Osteoporosis and

Osteopenia), alendronát jednou denně užívalo 477 mužů a žen, průměrný věk byl 66,3 roku.

V průběhu času klesal počet pacientů pokračujících v terapii, po roce léčby pokračovalo 85.7% pacientů, po dvou letech 77.2% a po třech letech 69.6%. Hlavním důvodem ukončení terapie byly NÚ. Jako další významný důvod k ukončení terapie uváděli pacienti složitý postup užívání (uvedlo 30% pacientů ukončujících léčbu předčasně).

Adherence k terapii rostla s věkem pacientů a prodělanou mimoobratlovou frakturou. Pacienti při vstupu do studie si dostatečně neuvědomovali riziko vzniku zlomeniny, pokud pak prodělali mimoobratlovou zlomeninu, jejich uvědomění výrazně vzrostlo a s ním vzrostla i adherence k terapii.(26)

2) Studie publikovaná Hamiltonem a kol. uvádí údaje o dodržování doporučení k užívání při terapii risedronátem . (Podrobnosti o studii viz 2.4.2.1) Všechny pacientky obdržely ústní instrukce a leták týkající se správného postupu užívání risedronátu.

Přes tato opatření 15% pacientek používalo k zapití léčiva příliš malé množství vody, 7% pacientek snídalo příliš brzy po užití léčiva a 3% pacientek nezůstala ve vzpřímené poloze alespoň 30 minut po užití léčiva. Také 3% pacientek užívala s risedronátem současně další léčiva. Všechna doporučení dodržovalo 73% pacientek. (17)

2.5.1 závislost compliance na dávkovacím režimu bisfosfonátů

Pacienti považují způsob správného užívání bisfosfonátů za složitý a někteří z nich kvůli němu předčasně ukončují terapii (26). Pokud frekvenci tohoto užívání snížíme z denní na týdenní, můžeme se domnívat, že pacienti se nebudou cítit tolik omezováni a bude pro ně snadnější vytrvat v léčbě.

Tyto předpoklady u alendronátu potvrzují následující studie, u risedronátu na toto téma není zatím žádná studie dostupná:

1) Studie publikovaná Simonem a kol. proběhla jako multicentrická, randomizovaná a nezaslepená. Účastnilo se jí 288 žen s postmenopauzální a postchirurgickou osteoporózou průměrného věku 64,8 roku, které byly randomizovány do dvou skupin. Jedna skupina užívala alendronát jednou týdně a druhá jednou denně po dobu čtyř týdnů. Po týdenní pauze se dávkovací režim na

další čtyři týdny vyměnil. V závěru studie pacientky vyplňovaly dotazníky ohledně jejich preference dávkovacího režimu.

Počet patientek preferujících užívání alendronátu jednou týdně (86,0% patientek) byl statisticky významně vyšší než počet patientek preferujících denní užívání (9,2% patientek). Podobně i počet patientek domnívajících se, že týdenní režim je uživatelsky příjemnější (89,0% patientek) byl významně vyšší, než počet patientek, které považovaly za příjemnější denní užívání. 87.5% patientek věří, že při dávkovacím režimu jednou týdně, by pro ně bylo snazší pokračovat v terapii po dlouhou dobu. (34)

2) Studie publikovaná Cramerem a kol. se zabývala compliance při týdenním a denním podávání bisfosfonátů. Data do studie byla získána z „administrative claims database“ v USA. Zahrnovala celkem 2741 osteoporotických žen starších 45 let, 2010 z nich užívalo alendronát nebo risedronát denně, 731 užívalo alendronát týdně. (Risedronát pro týdenní užití nebyl ve zkoumaném časovém úseku k dispozici.)

Doba setrvání v terapii byla významně delší u patientek s týdenním režimem užívání. Nejvýznamnějším faktorem ovlivňujícím délku trvání terapie byl právě dávkovací režim. Dalším významným faktorem byl počet současně užívaných léčiv, věk a počet onemocnění pacienta se ukázaly jako nevýznamné. (11)

2.5.2 vliv compliance na účinnost léčby

Compliance pacienta se u všech typů terapie podílí na výsledku. Při léčbě osteoporózy je tento vliv zvýšen farmakokinetickými vlastnostmi bisfosfonátů. Pro dostatečné vstřebávání bisfosfonátů je nutné dodržovat správný postup užívání, compliance pacienta je tedy podmínkou úspěšnosti léčby, ne možností, jak úspěšnost léčby zvýšit. Vlivem compliance na efektivitu terapie se zabývala následující studie:

Studie publikovaná Yodem a kol. definovala compliance jako procento času mezi počátečním a konečným měřením BMD (doba mezi dvěma měřeními byla přibližně jeden rok), na které si pacienti v lékárně vyzvedli léčiva. Údaje byly získány z databází a telefonických rozhovorů s pacienty. Bisfosfonáty užívalo 93

pacientů průměrného věku 63 let, 94% z nich alendronát 10 mg denně a zbytek etidronát.

Compliance byla 70.7%. Nárůst BMD v páteři po 590 dnech léčby byl 3.8% v případě compliance vyšší než 66%, při nižší compliance byl 2.1%. Nárůst BMD významně závisel na míře compliance pacientů. (40)

2.5.3 vliv compliance na bezpečnost léčby

Studie publikovaná Hamiltonem a kol. (podrobnosti viz 2.4.2.1) se zabývala compliance pacientek k správnému užívání risedronátu.

Přestože pacientky dostaly ústní instrukce a leták informující o správném užívání risedronátu, 26% z nich instrukce nedodržovalo. Rozdíl v nežádoucích účincích mezi pacientkami užívajícími léčivo podle pokynů a pacientkami dělajícími chyby nebyl významný, kromě těch, které nezůstávaly po užití tablety ve vzpřímené poloze (u těch se vyskytovalo významně vyšší množství GIT NÚ). Podíl těchto pacientek byl velmi malý. Nedodržení ostatních doporučení (zapíjení čistou vodou a užívání mimo jídlo) na bezpečnost nemělo vliv, tato doporučení jsou významná pro absorpci a tedy efektivitu terapie. (17)

2.6 použití bisfosfonátů u starších pacientů

Velká část studií zabývajících se terapií osteoporózy pomocí bisfosfonátů vylučuje pacienty nad předem určenou věkovou hranicí. Bohužel osteoporóza je onemocněním starších pacientů a bez léčby se stav skeletu časem zhoršuje. S tím souvisí vyšší riziko obratlových i mimoobratlových osteoporotických zlomenin ve vyšším věku.

Nejčastější osteoporotickou komplikací je zlomenina obratle. Ve skupině žen ve věku 50 – 54 let utrpí tuto zlomeninu 5-10 % z nich, ve skupině žen mezi 80 až 89 let tato čísla vzrostou až na 45-55%. Přestože nejzávažnější z hlediska úmrtnosti i dalších faktorů je zlomenina krčku kosti stehenní, obratlové zlomeniny také vedou k mnoha následkům – k bolesti zad, ztrátě výšky a kifóze. Obratlové zlomeniny také vyžadují hospitalizaci a často hospitalizaci uskutečněnou z jiného důvodu prodlužují, obzvláště u starších pacientů.

Přes závažnost osteoporotických fraktur a jejich zdravotní i ekonomické dopady, jen velmi malé procento osteoporotických žen je léčeno a toto procento klesá s věkem.

Studie publikovaná Bonenem a kol. se zaměřila na terapii osteoporózy risedronátem právě u osmdesátiletých a starších pacientek. Analyzovala data ze tří randomizovaných, dvojitě slepých, placebem kontrolovaných, multicentrických studií třetí fáze klinických zkoušek. Jednalo se o studie VERT-NA, VERT-MN a HIP. Současné užívání dalších léčiv (kromě léčiv zasahujících do kostního metabolismu) nebylo důvodem k vyloučení ze studie. Získaná data se týkala 1338 pacientek.

Během jednoho roku se nová obratlová fraktura vyskytla u 2.5% pacientek léčených 5mg risedronátu denně, v placebo skupině byl výskyt 10.9%. To znamená snížení rizika nové obratlové fraktury o 81%. Po třech letech léčby byl celkový výskyt nové vertebrální fraktury 18.2% u pacientek risedronátové skupiny a 24.6% a placebo skupiny. To je snížení rizika o 44% při užívání risedronátu.

Snížení rizika mimoobratlových fraktur nebylo ve skupině risedronátu proti skupině placebo významné. Dřívější studie však potvrdily snížení rizika obratlových fraktur při užívání risedronátu u mladších pacientek. Proto je možné, že efekt risedronátu byl v tomto případě skryt pod vlivem množství pádů v této skupině, kde je vyšší než u mladších pacientek.

Risedronát významně snižoval obrat kostního metabolismu a BMD byla také významně ovlivněna.

Profil NÚ byl srovnatelný ve skupině užívající risedronát i placebo, ani současné užívání NSAID nebo aktivní GIT onemocnění nemělo na výskyt NÚ vliv.

(7)

2.7 porovnání efektu léčby bisfosfonáty a dalšími antiosteoporotiky

K prevenci a léčbě osteoporózy bylo a je používáno mnoho různých látek s různým úspěchem. Pro snadnější orientaci Cranneyová a kol. a Häuselmann a Rizzoli provedli metaanalýzy klinických studií a srovnali efektivitu terapie různými látkami. Z nich vyplynulo, že alendronát a risedronát jsou jediná antiosteoporotika

s prokázaným snížením rizika obratlových i mimoobratlových zlomenin v prevenci i léčbě osteoporózy (12,20). (Srovnání proběhlo v roce 2003.)

Porovnáváním efektivity jednotlivých způsobů terapie se zabývaly dále zmíněná studie a review:

1) Porovnáním efektu devíti různých možností terapie osteoporózy se zabývala metaanalýza publikovaná Cranneyovou a kol. Srovnáváno bylo snížení rizika obratlových i mimoobratlových zlomenin a nárůst BMD při terapii následujícími látkami: Ca, vitamín D, HRT, alendronát, risedronát, raloxifen, kalcitonin, etidronát, flouridy. Byly zařazeny pouze randomizované studie.

- *Vliv na zlomeniny obratlů při preventivním a terapeutickém podání:* Statisticky významně snížila riziko vzniku mimoobratlové zlomeniny terapie vitamínem D, alendronátem, risedronátem, raloxifenem a kalcitoninem. U Ca a HRT nebyl pokles dostatečně statisticky významný. Nejvíce, přibližně o třetinu až polovinu, snížily riziko zlomeniny alendronát a kalcitonin. Výsledky při podávání alendronátu v denním a týdenním dávkovacím režimu se nelišily. Vitamín D, risedronát a raloxifen snížily riziko zlomeniny přibližně o čtvrtinu až třetinu. Výsledky alendronátu a risedronátu byly ve všech zahrnutých studiích velmi podobné.
- *Vliv na mimoobratlové zlomeniny při preventivním a terapeutickém podání:* Pouze alendronát a risedronát prokazatelně snižují riziko vzniku mimoobratlových zlomenin při terapeutickém podání. Alendronát snižuje relativní riziko zlomeniny o 31 – 50%, risedronát o 13 – 25%. Výsledky byly srovnatelné ve všech studiích zahrnutých do metaanalýzy. Vliv alendronátu a risedronátu na prevenci mimoobratlových zlomenin není možné dokázat spolehlivě, protože v zahrnutých studiích k tomuto průkazu není dostatek údajů.
- *Vliv na BMD (měřeno v lumbální páteři) při preventivním a terapeutickém podání:* Nejvyšší nárůst BMD vykazoval alendronát a HRT, střední zvýšení vykazoval etidronát a risedronát. Delší doba trvání terapie u alendronátu, risedronátu, raloxifenu a HRT znamenala vyšší zvýšení BMD, u Ca vitamínu D a kalcitoninu tento efekt nebyl pozorován. (12)

2) Porovnáním různých druhů terapie se zabýval také Häuselmann a Rizzoli. Zahrnuli randomizované, dvojitě slepé a placebem kontrolované studie. Účastnily se jich ženy s primární osteoporózou, celkem s dvanácti terapeutickými režimy: Alendronátem, alfa-calcidolem, Ca, Ca společně s vitamínem D₃, etidronátem, fluoridy, HRT, kalcitoninem, kalcitriolem, raloxifenem, risedronátem a vitamínem D₃.

Největší nárůst BMD v páteřní oblasti prokázaly fluoridy (narozdíl od ostatních režimů, hodnocených na konci jejich studií, byly fluoridy hodnoceny po jednom roce terapie) a alendronát s risedronátem. V krčku femuru vykazuje největší nárůst BMD alendronát a raloxifen.

Vliv na snížení rizika obratlové fraktury byl prokázán u alendronátu, risedronátu a raloxifenu. Vliv na snížení zlomeniny v krčku femuru prokázal alendronát a risedronát. U žen s nedostatkem Ca a vitamínu D podávání těchto látek také snížilo riziko fraktury krčku femuru. (20)

3 PRAKTICKÁ ČÁST

3.1 metodika

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

Cíle 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 noncompliance u jednotlivých skupin antiresorpčních léčiv

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

Uspořádání: Retrospektivní průřezová studie

Sběr dat: Formou anonymního dotazníku.

Dotazník byl předkládán ženám v době čekání 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 devíti ambulancích České republiky, ve kterých jsou léčeny pacientky s osteoporózou. Byla to dvě místa v Praze, čtyři v Hradci Králové a po jednom v Kralupech nad Vltavou, Pardubicích a Jihlavě. Počet pacientek v jednotlivých pracovištích uvádí Tab. 1.

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)

Tab. 1 Zastoupení účastnic studie podle jednotlivých center (PP- poradenská pracoviště. AOL – ambulance odborných lékařů)

centrum	počet účastnic	procenta
Praha Revmatologický ústav (PP)	144	30,4
Praha (AOL)	34	7,2
Kralupy (AOL)	5	1,1
HK FN (PP)	105	22,5
HK (AOL1)	12	2,5
HK (AOL2)	9	1,9
HK (AOL 3)	11	2,3
Pardubice – Krajská nemocnice	96	20,3
Jihlava (AOL)	58	12,2
celkem	474	100,0

Účastníci:

Účastníky studie byly 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 následující požadavky:

- diagnostikovaná osteoporóza nebo osteopenie (údaj uvedl lékař na obálku, do které byl vložen vyplněný dotazník)
- minimálně druhá návštěva PP, AOL

- farmakologická léčba osteoporózy (včetně samotné suplementace kalcíem a/nebo vitamínem D)
2. SKUPINA „kontrolní“ – pacientky přicházející na PP, AOL poprvé nebo ženy přicházející na denzitometrické vyšetření, které pro osteoporózu léčeny dosud nebyly

Statistické hodnocení:

Deskriptivní statistika

Pro kategoriální proměnné uvádíme četnosti (počty pacientek) a validní procenta (kromě hodnocení compliance k doporučením k užívání, kde jsou chybějící údaje hodnoceny jako špatná odpověď) jak pro jednotlivé podskupiny základního souboru tak i pro základní soubor. 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 (například mezi vynecháváním dávek léčiva a věkem), použili jsme následující statistické testy:

- poměr šancí (OR – odds ratio) včetně 95% konfidenčního intervalu (95% CI) pro 2 dichotomické proměnné
- Mann-Whitney test – pro dichotomickou a spojitou (ordinální) proměnnou
- neparametrické korelace - pro 2 spojité (někdy i ordinální) proměnné
K odhadu síly asociace jsme použili korelační koeficient Kendall's tau.

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

3.1.1 Struktura dotazníků:

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

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

- 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 (přicházející poprvé)

- základní údaje
- znalosti o osteoporóze

Příprava dotazníků:

Při přípravě dotazníků byly vzaty v úvahu následující aspekty:

1) *aspekty farmakoterapeutické*

- dotazník byl vyvíjen na základě předchozího dotazníkového šetření, provedeného u 120 pacientů (39) a strukturovaného rozhovoru s osteoporotickými pacientkami (cca 15 žen)
- navržená verze byla zaslána lékařům zúčastněných center k připomínkování
- následně byla provedena pilotáž dotazníku (u 20 pacientek)

2) *test o osteoporóze* – dotazník testového typu byl přeložen z anglického originálu (25)

- originální dotazník byl vyvinut za účelem měření hloubky znalostí o osteoporóze a podroben psychometrické analýze. Je složen z dvaceti 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“.
- překlad: hlavní snahou bylo co nejdříveji 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 výsledky

3.2.1 výběr základního souboru

Do naší studie byly zařazeny všechny pacientky splňující kritéria uvedená v metodické části.

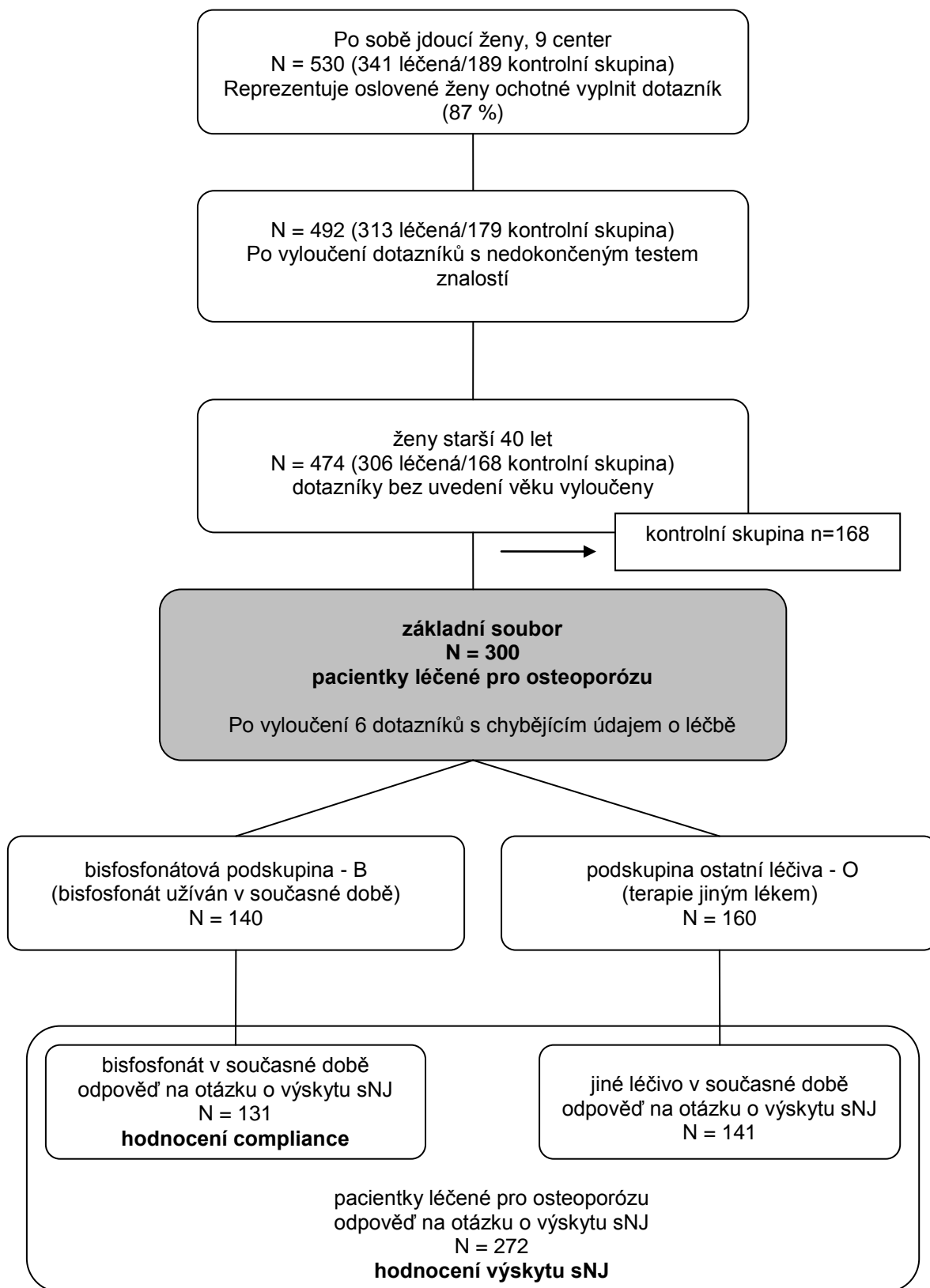
Získali jsme celkem 530 vyplněných nebo částečně vyplněných dotazníků (které reprezentují pacientky ochotné účastnit se sledování - 87% oslovených žen). Po vyřazení dotazníků s nedokončeným testem znalostí o osteoporóze (chybělo více než pět odpovědí) jsme získali soubor 492 dotazníků. Dále jsme vyloučili ženy mladší 40 let (a pacientky, které údaj o věku neuvedly), zůstalo 474 dotazníků. V naší analýze hodnotíme pouze ženy léčené pro osteoporózu (306 dotazníků). Ostatní pacientky představovaly kontrolní skupinu, kterou jsme v této práci neanalyzovali.

Po vyloučení dotazníků s chybějícím údajem o současné léčbě (6 dotazníků) jsme získali 300 dotazníků reprezentujících pacientky, které byly (v době sběru dotazníku) léčeny pro osteoporózu. Právě skupina pacientek léčených pro osteoporózu představovala náš základní soubor, na který jsme se zaměřili v této práci. 140 pacientek bylo v době sběru dotazníku léčeno bisfosfonáty, 160 pacientek bylo léčeno jiným způsobem. Podskupina B reprezentuje pacientky užívající bisfosfonáty v době sběru dotazníku, podskupina O zahrnuje pacientky léčené jinými léky.

Výskyt sNJ (subjektivně vnímaných nežádoucích jevů) jsme hodnotily u pacientek základního souboru, které odpověděly na otázku Vyvolal u Vás některý lék na osteoporózu obtíže? ano – ne. Těchto pacientek bylo 272.

Při hodnocení compliance k léčbě bisfosfonáty nás zajímal její vliv na výskyt sNJ, proto byla hodnocena pouze u pacientek, které užívaly bisfosfonáty v době sběru dotazníku a současně odpověděly na otázku ohledně výskytu sNJ.

Způsob výběru dotazníků pro základní soubor a výběr pacientek pro hodnocení výskytu sNJ a compliance popisuje Obr.7 .



Obr. 7 výběr pacientek do hodnoceného souboru
sNJ (subjektivně vnímané nežádoucí jevy)

3.2.2 základní charakteristiky souboru

Z našeho dotazníku jsme získali základní demografické údaje (věk pacientek, dosažené vzdělání) i další údaje vztahující se k onemocnění osteoporózou a její terapii. Jedná se o výskyt zlomenin, bolesti a užívání antiosteoporotik.

Podrobnější charakteristika souboru (věk, vzdělání, výskyt zlomenin, délka léčby, užívání Ca a vitamínu D) přináší tabulky Tab. 2-5.

Obě podskupiny (bisfosfonátová i ostatní léčiva) se statisticky významně liší pouze ve následujících dvou charakteristikách. Při osteoporóze jsou bisfosfonáty užívány častěji než při osteopenii (OR 3,6; 95%; CI:1,49-8,71) a při chirurgické menopauze jsou častěji užívána jiná léčiva než bisfosfonáty (OR 0,6; 95%; CI:0,32-0,99).

Protože některé pacientky neodpověděly na všechny otázky, je tabulkách vždy uvedeno (ve formátu n=počet pacientek), kolik pacientek danou otázku zodpovědělo, procenta jsou počítána pouze ze zodpovězených otázek (validní procenta).

Průměrný věk pacientek byl 65,8 roku u bisfosfonátové skupiny a 63,7 roku u skupiny ostatní léčiva. Průměr a medián věku u obou podskupin uvádí Tab. 2.

Tab. 2 věk pacientek v letech u podskupiny B (bisfosfonátové) a O (ostatní léčiva)

věk pacientky	podskupina B (n=140)	podskupina O (n=160)
průměr	65,8	63,7
medián	66,0	64,0

Nejčastější vzdělání pacientek bylo středoškolské (podskupina B 47,1%, podskupina O 54,7%), následovalo základní a vyučen. Tři pacientky své vzdělání neuvěděly. Frekvenční analýzu dosaženého vzdělání popisuje Tab. 3.

Tab. 3 frekvenční analýza dosaženého vzdělání patientek v podskupině B (bisfosfonátové) a O (ostatní léčiva), (v % patientek)

vzdělání	podskupina B (n = 138)	podskupina O (n = 159)
základní	20,3	17,0
vyučen	22,5	17,0
středoškolské	47,1	54,7
vysokoškolské	10,1	11,3

Další údaje již souvisí s osteoporózou a její terapií. Protože výskyt osteoporotické zlomeniny v anamnéze znamená zvýšení rizika další zlomeniny, zajímalo nás, jak často se zlomeniny v našem souboru vyskytovaly. (Vzhledem k dotazníkovému způsobu reprezentuje naše hodnota počet zlomenin uvedených patientkami.) Minimálně jednu zlomeninu utrpělo 37,0% patientek podskupiny B a 27,7% patientek podskupiny O. 6 patientek na tuto otázku neodpovědělo. Rozdíl mezi podskupinami nebyl statisticky významný. Výskyt zlomenin popisuje Tab. 4.

Tab. 4 Výskyt zlomenin v podskupině B (bisfosfonátové) a O (ostatní léčiva), (v % patientek)

zlomenina	podskupina B (n = 135)	podskupina O (n = 159)
žádná zlomenina	63,0	72,3
alespoň jedna zlomenina	37,0	27,7

Protože současné užívání Ca a vitamínu D při terapii osteoporózy ovlivňuje výsledky této terapie, zajímalo nás, jak často tyto látky patientky užívají. Obě podskupiny jsou opět srovnatelné, viz Tab. 5.

Tab. 5 Počet pacientek užívajících vápník a vitamín D v podskupině B (bisfosfonátové) a O (ostatní léčiva), (v % pacientek)

užívání Ca a D	podskupina B	podskupina O
užívá Ca	(n = 133) 75,9	(n = 157) 80,3
užívá vitamin D	(n = 133) 62,4	(n = 155) 65,8

Dále nás zajímala délka léčby osteoporózy. Frekvenční analýzu získaných údajů shrnuje Tab. 6.

Tab. 6 Frekvenční analýza délky léčby pacientek v podskupině B (bisfosfonátové) a O (ostatní léčiva), (v % pacientek)

délka léčby osteoporózy	podskupina B (n = 139)	podskupina O (n = 157)
do 1 roku	10,8	17,2
1 – 2 roky	20,9	19,7
2 – 5 let	36,9	36,3
více než 5 let	32,4	26,8

Zajímavým údajem je také zlepšení bolesti způsobované osteoporózou během terapie. Jednalo se o subjektivní hodnocení pacientek, uváděly bolest před léčbou a během léčby na pětibodové stupnici (žádná bolest až silná bolest). Stupnice je uvedena v příloha 1. Bolest se zlepšila průměrně o 0,71 bodu u podskupiny B a 0,52 bodu u podskupiny O. Zlepšení bolesti během terapie popisuje Tab. 7.

Tab. 7 Zlepšení bolesti během terapie v podskupině B (bisfosfonátové) a O (ostatní léčiva). (V počtu bodů na pětibodové stupnici hodnocení bolesti v dotazníku pro pacientky s osteoporózou. Uvedena v příloha 1)

zlepšení bolesti	podskupina B (n = 128)	podskupina O (n = 141)
průměr	0,71	0,52
medián	0,5	0

Míru změny bolesti působené osteoporózou během terapie vyjadřuje Tab. 8. Slovní vyjádření změny odpovídá počtu bodů na pětibodové stupnici hodnocení bolesti o které se bolest zlepšila nebo zhoršila během terapie.

Tab. 8 Frekvenční analýza míry změny bolesti během terapie v podskupině B (bisfosfonátové) a O (ostatní léčiva), v procentech pacientek. Počet bodů pětibodové stupnice hodnocení bolesti, o který se bolest během terapie změnila, je uveden v závorce vedle slovního hodnocení změny bolesti - záporné hodnoty znamenají zhoršení bolesti, kladné zlepšení.

změna bolesti	podskupina B (n = 128)	podskupina O (n = 141)
zhoršení (-2)	4,7	2,1
mírné zhoršení (-1)	2,3	5,0
žádná změna (0)	43,0	50,4
mírné zlepšení (1)	26,6	26,2
zlepšení (2)	17,2	14,2
výrazné zlepšení (3)	3,1	2,1
velmi výrazné zlepšení (4)	3,1	0

Pokud shrneme výše uvedené údaje o základním souboru, průměrný věk pacientky se pohybuje kolem 65 let a polovina z nich dosáhla alespoň středoškolského vzdělání. Jedna třetina pacientek utrpěla zlomeninu, většina při terapii užívá Ca a vitamín D a léčí se déle než dva roky.

3.2.3 subjektivně vnímané nežádoucí jevy

Na nežádoucí účinky vyskytující se při léčbě osteoporózy byla zaměřena otázka dvanáct DOTAZNÍKU 1 (přesné znění otázky je uvedeno v dotazníku 1 v příloha 1):

Protože se jednalo o subjektivní hodnocení pacientek, není možné rozpoznat, jestli popsaná skutečnost byla nežádoucím účinkem či nežádoucí příhodou. Proto budeme pro všechny pacientkami popisované obtíže dále používat termín subjektivně vnímané nežádoucí jevy (sNJ).

Obtíže pacientek jsme opět hodnotili u podskupiny základního souboru (Obr. 7). Pacientky, které otázku o výskytu obtíží nevyplnily, byly z hodnocení

vyloučeny, takže jsme se zabývali sNJ u 272 pacientek. Pokud pacientky neodpověděly na některou z podotázek, nebyly do výsledků této podotázky zahrnuty. (Kromě podotázky Vedly tyto obtíže k úplnému vysazení léku?, kde jsme považovali za důležité zahrnout do výsledcích i pacientky, které na otázku neodpověděly.)

3.2.3.1 prevalence sNJ u různých antiosteoporotik

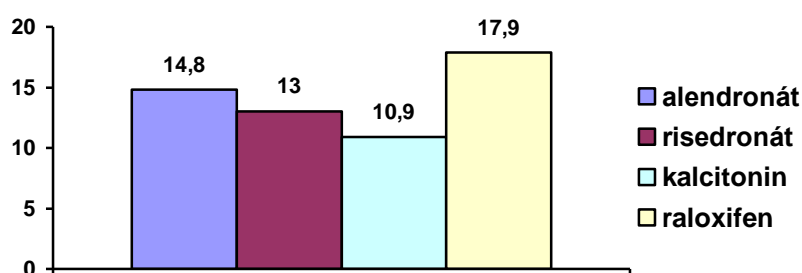
Při léčbě antiosteoporotiky se vyskytují NÚ. Bisfosfonáty jsou podezřívány z velkého množství především gastrointestinálních nežádoucích účinků (GIT NÚ). Abychom mohli porovnat četnost výskytu sNJ u jednotlivých typů terapie, zajímalo nás, jak často se sNJ vyskytovaly u pacientek v našem hodnocení při terapii různými typy uváděných antiosteoporotik.

•Vyvolal u Vás některý lék na osteoporózu obtíže? ano – ne

•Jaký lék?

14,8% pacientek majících zkušenost s alendronátem (užívalo nebo v současné době užívá alendronát k léčbě osteoporózy) zaznamenalo při léčbě sNJ, u pacientek se zkušeností s risedronátem to bylo 13,0%. Podobnou míru výskytu sNJ uvádějí i pacientky užívající raloxifen (17,9%) a kalcitonin (10,9).

Graf 1 Prevalence subjektivně vnímaných nežádoucích jevů při léčbě alendronátem, risedronátem, kalcitoninem a raloxifenem. (Zkušenost s alendronátem mělo 115 pacientek, s risedronátem 54 pacientek, s kalcitoninem 55 pacientek a s raloxifenem 39 pacientek.)



3.2.3.2 sNJ při užívání alendronátu

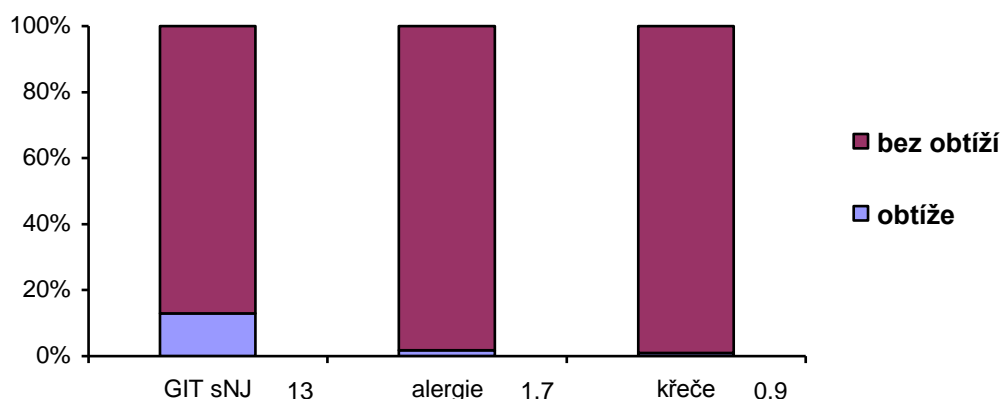
S alendronátem mělo zkušenost 115 pacientek, 81 pacientek jej užívalo v době vyplňování dotazníku. 14,8% pacientek majících zkušenost s alendronátem zaznamenalo při léčbě sNJ.

Pokud pacientky uvedly obtíže, následovaly doplňující otázky.

•Jaké obtíže? žaludeční – návaly – alergie – křeče nohou – jiné

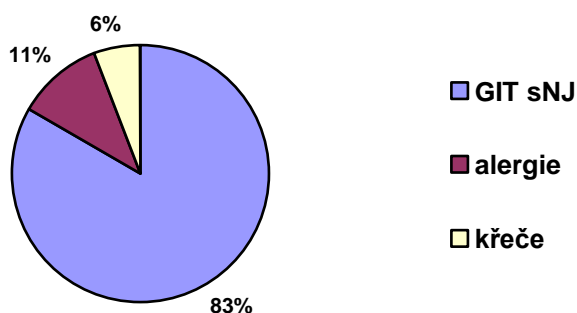
Nejčastějšími sNJ při užívání alendronátu jsou GIT sNJ, v našem dotazníku popsané jako žaludeční, zažívací obtíže, které se vyskytovaly celkem u 15 patientek (13,0%) majících zkušenost s alendronátem (Jednou z toho v kombinaci s alergií a jednou s křečemi nohou.). Dále se vyskytla alergie u 1 pacientky. Procento patientek trpících sNJ při užívání alendronátu uvádí Graf 2.

Graf 2 Počet patientek trpících jednotlivými typy sNJ (subjektivně vnímaných nežádoucích jevů). Uváděno v procentech patientek majících zkušenost s alendronátem (n=115), které daný sNJ uvedly. (Na otázku odpovědělo všech 115 patientek.)



Nejčastěji uváděnými sNJ jsou GIT sNJ (83,3% ze všech uváděných sNJ), dále alergie a křeče. Výskyt jednotlivých typů sNJ znázorňuje Graf 3.

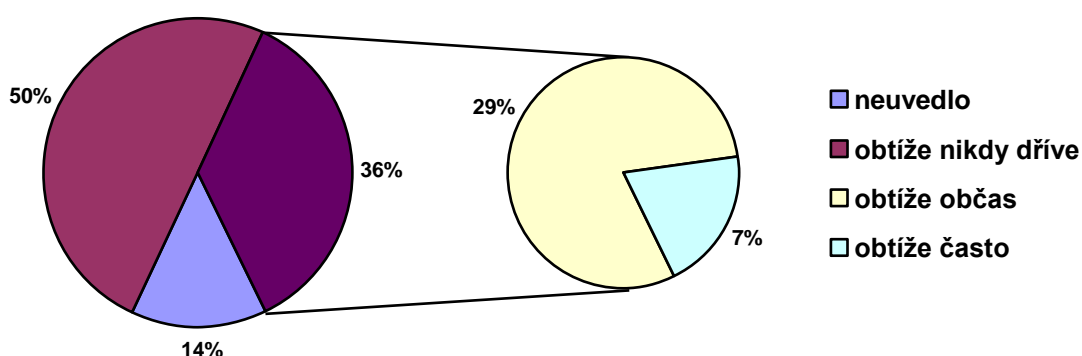
Graf 3 Zastoupení jednotlivých typů sNJ (subjektivně vnímaných nežádoucích jevů) popisovaných uživatelkami alendronátu. Výskyt je uveden v procentech výskytu jevu z celkového počtu výskytů sNJ. (Na otázku odpovědělo 14 z 16 patientek trpících při léčbě alendronátem sNJ.)



•Mívala jste obdobné obtíže než jste začala lék užívat (z jiného důvodu)?
nikdy – výjimečně – občas – často

Předchozí onemocnění GIT je rizikovým faktorem pro výskyt GIT NÚ při léčbě alendronátem (15,2). Z pacientek majících zkušenost s alendronátem mělo obtíže s GIT 13,0% pacientek. Z toho 35,7% pacientek trpělo těmito obtížemi v různé intenzitě již před léčbou. Přehledné zobrazení uvádí Graf 4. Pokud provedeme podobné srovnání pro všechny sNJ, podobné obtíže jako při léčbě mělo v minulosti 40,0% pacientek.

Graf 4 Výskyt GIT obtíží před začátkem terapie u pacientek trpících GIT obtížemi při terapii osteoporózy alendronátem. (Na otázku odpovědělo 14 z 15 pacientek trpících při léčbě alendronátem GIT sNJ.)



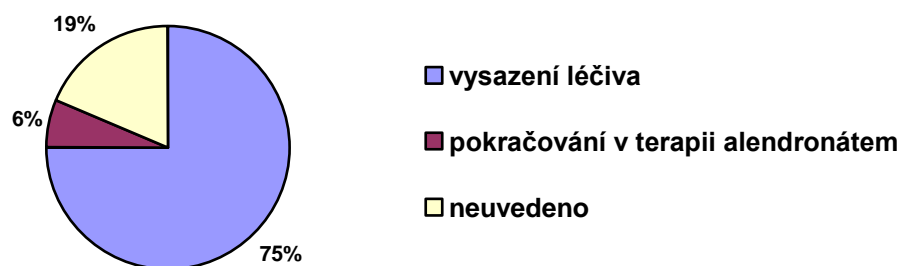
•Navštívila jste kvůli těmto problémům lékaře?

Kvůli výskytu sNJ navštívilo lékaře 62,5% pacientek uvádějících sNJ při užívání alendronátu, ostatní na otázku neodpověděly.

•Vedly tyto obtíže k úplnému vysazení léku?

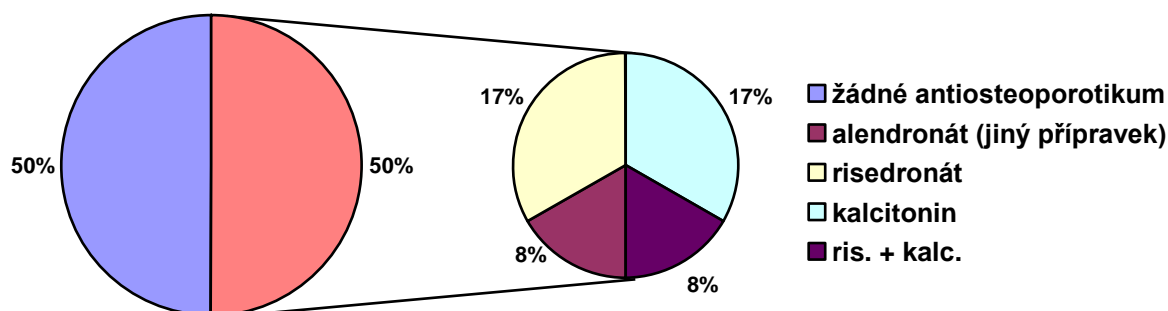
Zajímal nás počet pacientek užívajících alendronát, které byly nuceny kvůli sNJ definitivně ukončit užívání léčiva. Bylo to 75,0% pacientek uvádějících sNJ. Naopak 6,25% pacientek pokračovalo v terapii původním léčivem. 18,25% pacientek na otázku neodpovědělo. Chování pacientek po výskytu sNJ znázorňuje Graf 5.

Graf 5 Chování patientek po výskytu sNJ (subjektivně vnímaných nežádoucích jevů) při užívání alendronátu. (Na otázku odpovědělo 13 z 16 patientek trpících při léčbě alendronátem sNJ. Patientky, které na otázku neodpověděly, jsou reprezentovány výšečí neuvedeno.)



○ Protože patientky uváděly do dotazníku léčivo, které užívají v současnosti, i léčivo, které užívaly před ním (pokud takové bylo), měli jsme možnost zjistit, jakým léčivem pokračovaly po vysazení alendronátu kvůli sNJ. 50,0% patientek přestalo s terapií antiosteoporotiky úplně, 8,3% užívalo alendronát (pokračovali v terapii jiným léčivým přípravkem se stejnou účinnou látkou), 16,7% přešlo na risedronát a 16,7% na kalcitonin. Názorné zobrazení poskytuje Graf 6.

Graf 6 Léčiva užívaná patientkami po vysazení alendronátu kvůli výskytu sNJ (subjektivně vnímaných nežádoucích jevů). (Na otázku odpovědělo 12 z 12 patientek, které ukončily terapii alendronátem kvůli výskytu sNJ.)



3.2.3.3 sNJ při užívání risedronátu

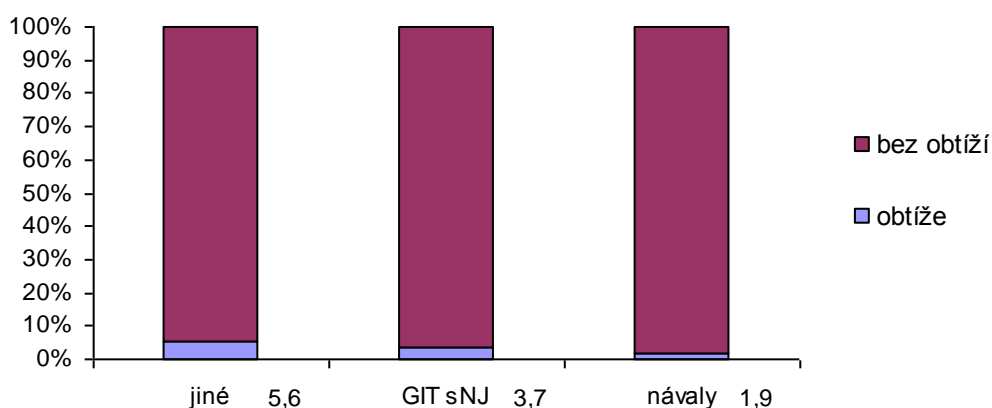
S risedronátem mělo zkušenost 54 patientek, 48 ho užívalo v době vyplňování dotazníku. 13 % patientek majících zkušenost s risedronátem

zaznamenalo při léčbě sNJ. Tento poměrně malý počet musíme brát v úvahu při hodnocení relevantnosti výsledků.

•Jaké obtíže? žaludeční – návaly – alergie – křeče nohou – jiné

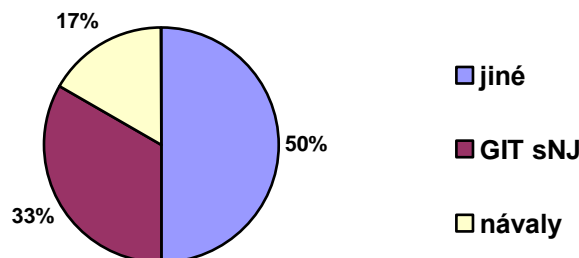
Nejčastěji spadaly sNJ uživatelky risedronátu do kategorie jiné, těmito obtížemi trpělo 5,6% pacientek se zkušeností s risedronátem. Následovala kategorie žaludeční, zažívací obtíže a návaly. Grafické znázornění uvádí Graf 7.

Graf 7 Počet pacientek trpících jednotlivými typy sNJ (subjektivně vnímaných nežádoucích jevů). Uváděno v procentech pacientek majících zkušenost s risedronátem, které daný sNJ uvedly. (Na otázku odpovědělo všech 54 pacientek majících zkušenost s risedronátem.)



Jiné obtíže představují 50,0% všech obtíží uváděných pacientkami majícími zkušenost s risedronátem. Dále pacientky uváděly GIT sNJ (33,0%) a návaly (17,0%). Grafické zobrazení těchto výsledků uvádí Graf 8.

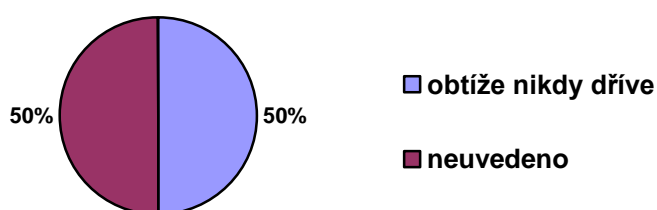
Graf 8 Zastoupení jednotlivých typů sNJ (subjektivně vnímaných nežádoucích jevů) popisovaných užívatelkami risedronátu. Výskyt je uveden v procentech výskytu jevu z celkového počtu výskytů sNJ. (Na otázku odpovědělo všech 6 pacientek trpících při léčbě risedronátem sNJ.)



•Mívala jste obdobné obtíže než jste začala lék užívat (z jiného důvodu)?
nikdy – výjimečně – občas – často

V našem souboru mělo obtíže s GIT 33,0% patientek uvádějících sNJ při užívání risedronátu, z toho 50,0% patientek nemělo podobné obtíže před začátkem léčby a 50% na otázku neodpovědělo. Přehledné zobrazení uvádí Graf 9. Pokud provedeme podobné srovnání pro všechny sNJ, podobné obtíže jako při léčbě mělo v minulosti 33,3% patientek.

Graf 9 Výskyt GIT obtíží před začátkem terapie osteoporózy risedronátem. (Na otázku odpověděla 1 ze 2 patientek trpících při léčbě risedronátem GIT sNJ.)



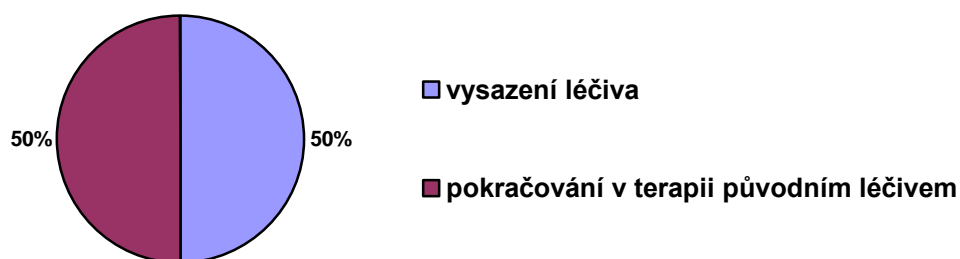
•Navštívila jste kvůli těmto problémům lékaře?

Kvůli výskytu sNJ navštívilo lékaře 50,0% patientek uvádějících sNJ při užívání risedronátu, 33,3% patientek lékaře nenavštívilo a ostatní na otázku neodpověděly.

•Vedly tyto obtíže k úplnému vysazení léku?

50% patientek uvádějících sNJ při užívání risedronátu ukončilo užívání léčiva, 50% patientek v terapii stejným léčivem pokračovalo. Chování patientek po výskytu sNJ znázorňuje Graf 10.

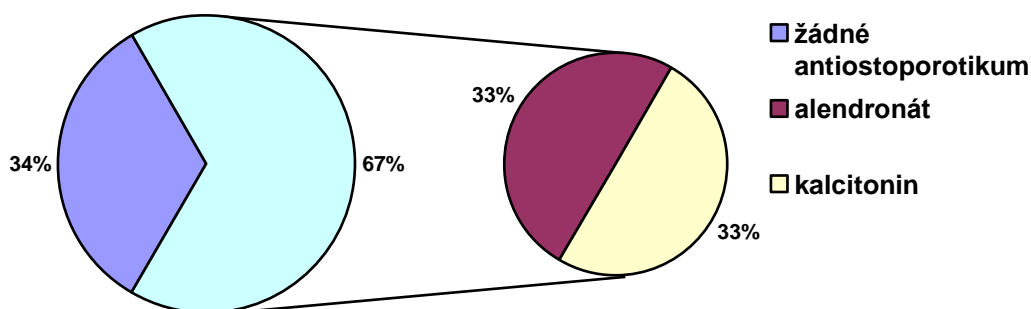
Graf 10 Chování patientek po výskytu sNJ (subjektivně vnímaných nežádoucích jevů) při užívání risedronátu. (Na otázku odpovědělo 6 z 6 patientek trpících při léčbě risedronátem sNJ.)



○ Po vysazení risedronátu kvůli sNJ pokračovalo 33,3% patientek (1 pacientka) v léčbě alendronátem, 33,3% (1 pacientka) užívalo kalcitonin a 33,3%

(1 pacientka) ukončilo terapii antiostoporotiky. Názorné zobrazení poskytuje Graf 11.

Graf 11 Léčiva užívaná pacientkami po vysazení risedronátu. (Na otázku odpověděly 3 ze 3 pacientek, které ukončily terapii risedronátem kvůli výskytu sNJ (subjektivně vnímaných nežádoucích jevů).)



3.2.4 compliance

Ve sledování compliance při užívání bisfosfonátů jsme hodnotili pacientky z podskupiny B (pacientky užívající bisfosfonáty v současnosti). Protože nás zajímaly vztahy sNJ a compliance, zahrnuli jsme do hodnocení pouze pacientky, které odpověděly na otázku o výskytu sNJ (Vyvolal u Vás některý lék na osteoporózu obtíže? ano – ne), těchto pacientek bylo 131. Uváděná procenta jsou počítána jako počet pacientek, které odpověděly správně, dělený celkovým počtem pacientek (pacientky, které neodpověděly, byly zahrnuty pod nesprávnou odpověď).

Compliance jsme v našem případě chápali jako dodržování dispenzačních doporučení a užívání léčiva (nevynechávání dávek), každá tato oblast byla hodnocena samostatně.

Většina našich pacientek užívala týdenní formu léčiva, proto nebyl počet pacientek s denní formou dost velký na to, aby umožnil provést srovnání compliance pacientek s různými dávkovacími režimy.

3.2.4.1 dodržování dispenzačních doporučení

Pacientky odpovídaly na otázky ohledně dodržování doporučení k užívání bisfosfonátů formou vyplnění tabulky. (Přesné znění otázek viz DOTAZNÍK 1, přílohy), graficky jsou výsledky znázorněny v Graf 12.

•Jakou tekutinou lék zapijíte?

Správnou odpovědí je v tomto případě voda (nejlépe čistá voda). Toto doporučení dodržuje 90,1% patientek.

•Jakým množstvím?

Bisfosfonáty by měly být zapíjeny alespoň 200 ml vody v případě alendronátu a 120 ml vody v případě risedronátu(36). Toto a vyšší množství vody uvedlo 86,3% patientek.

•Jak dlouho poté zůstanete ve vzpřímené poloze? (minut)

Pacientky by měli zůstat ve vzpřímené poloze alespoň 30 minut po užití léčiva. Tímto doporučením se řídí 92,4% patientek.

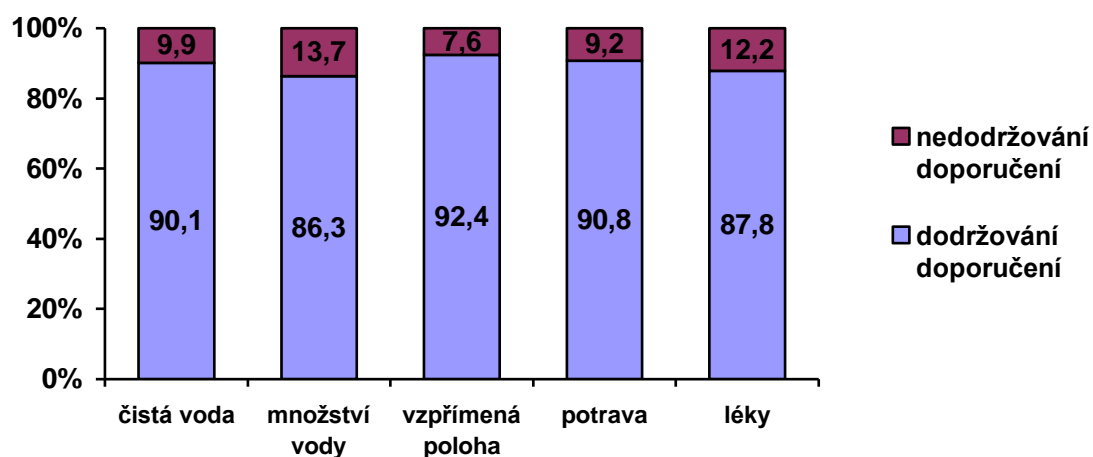
•Jak dlouho poté snídáte (najíte se)? (minut)

Minimální doporučený odstup snídane od užití léčiva je 30 minut. Compliance k tomuto doporučením je u 90,8% patientek.

•Zapijíte s tímto lékem jiné léky? ano-ne

Správná odpověď je v tomto případě ne, což uvedlo 87,8% patientek.

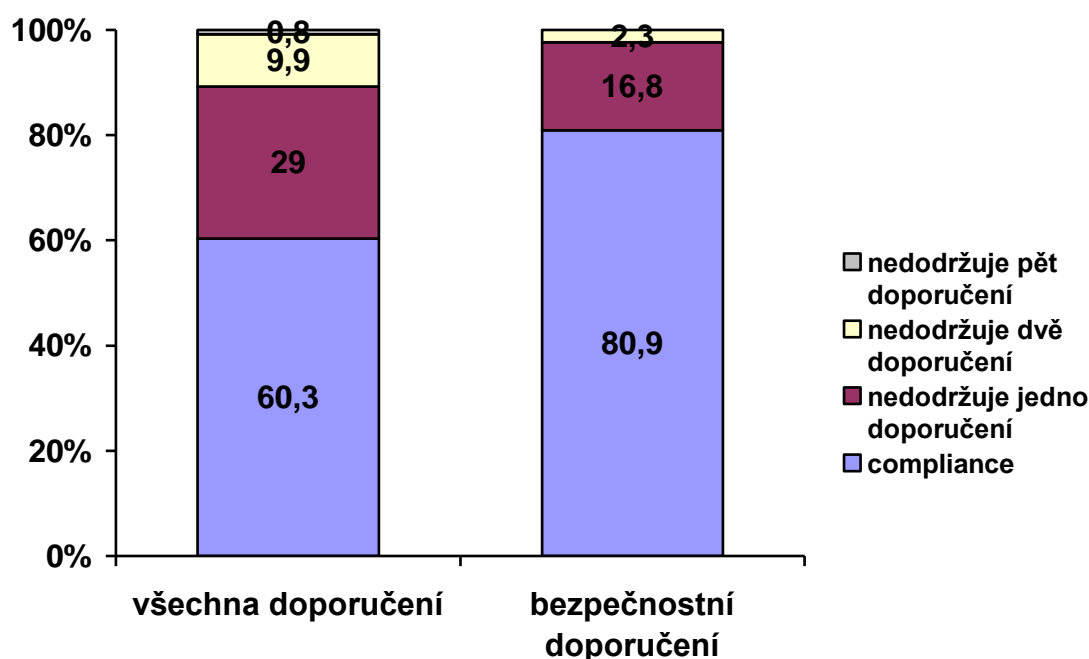
Graf 12 Počet patientek dodržujících jednotlivá doporučení k užívání bisfosfonátů v procentech, nezodpovězení otázky znamená špatnou odpověď. (Na otázky odpověděl následující počet patientek z celkového počtu 131: čistá voda 130, množství vody 129, vzpřímená poloha 127, potrava 126, léky 129.)



Všech pět doporučení dodržovalo 60,3% pacientek, jedno doporučení opomíjí 29,0% pacientek a dvě doporučení 9,9% pacientek. Jedna pacientka 0,8% nedodrží žádné z pěti doporučení (neodpověděla na žádnou z otázek).

Pokud nás zajímají množství pacientek, které dodržují doporučení určená k omezení výskytu NÚ – „bezpečnostní doporučení“ (množství vody k zapití léčiva a setrvání ve vzpřímené poloze), jedná se o 80,9% pacientek. Jedno bezpečnostní doporučení nedodrží 16,8% pacientek, obě dvě 2,3%.

Graf 13 Dodržování doporučení k užívání bisfosfonátů pacientkami (v procentech pacientek). Nezodpovězení otázky znamenalo špatnou odpověď – nedodržení doporučení.



3.2.4.2 vynechávání dávek léčiva

Pacientky odpovídaly také na otázky týkající se počtu vynechání léčiva za poslední měsíc a důvodů těchto vynechání. Přesné znění otázek je uvedeno v DOTAZNÍKU 1 v příloha 1. U pacientek užívajících bisfosfonáty jednou týdně se vynechání jedné tablety počítalo jako vynechání sedmi tablet, kvůli srovnatelnosti výsledků s pacientkami užívajícími každý den.

•Kolikrát asi jste za poslední měsíc (30 dní) vynechala lék na osteoporózu?

- zapomněla užít _____ krát
- kvůli obtížím neužila _____ krát
- jiný důvod _____ krát

95,9% pacientek během posledního měsíce podle vlastního sdělení nezapomnělo užít ani jednu dávku bisfosfonátu. 0,8% pacientek zapomnělo užít jednu dávku a stejné množství pacientek zapomnělo užít pět dávek. Sedm dávek zapomnělo užít 2,5% pacientek.

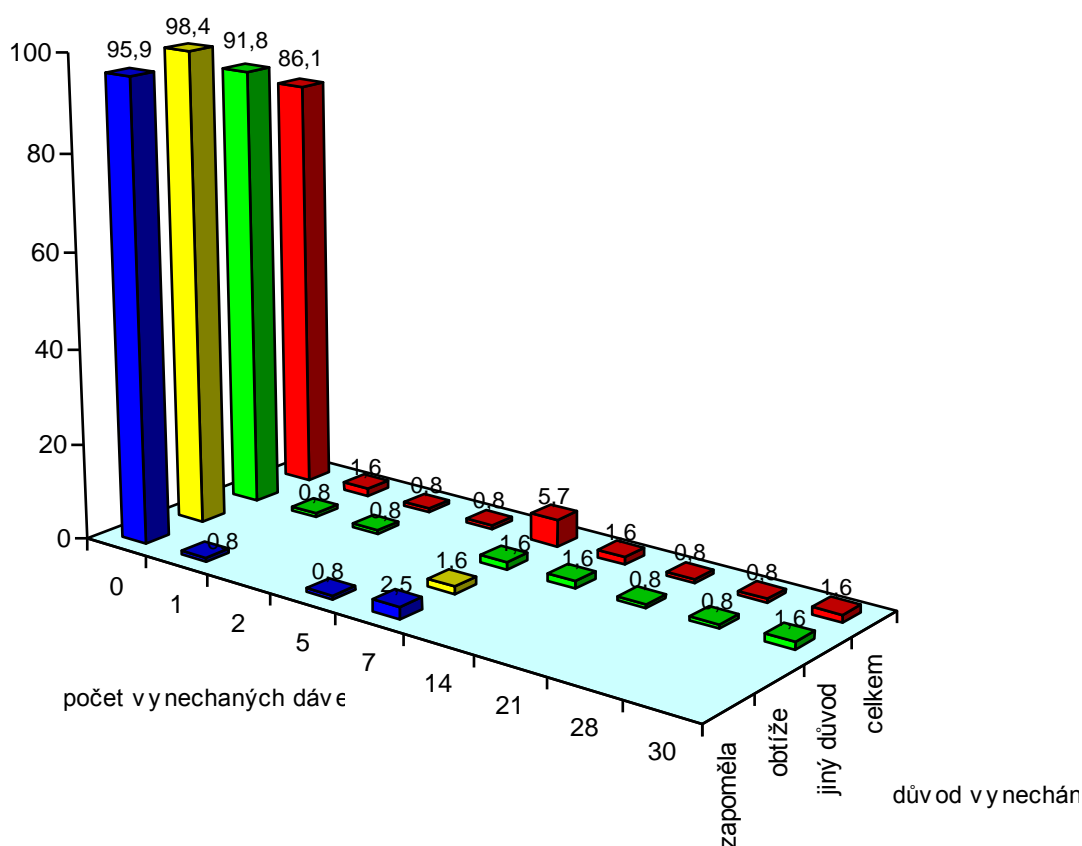
Kvůli obtížím vynechalo v posledních třiceti dnech sedm dávek 1,6% pacientek, zbytek pacientek nebyl kvůli obtížím nucen vynechávat žádné dávky.

Z jiného důvodu vynechalo jednu dávku 0,8% pacientek, stejné množství pacientek vynechalo také dvě, dvacetjedna a dvacetosm dávek. 1,6% pacientek vynechalo sedm, čtrnáct a třicet dávek.

Pokud budeme hodnotit množství vynechaných dávek bez ohledu na příčinu vynechání, užilo všechny dávky 86,1% pacientek. Jednu dávku zapomnělo 1,6% pacientek, dvě dávky 0,8%. Pět dávek vynechalo 0,8% sedm dávek 5,7%, čtrnáct dávek 1,6%, dvacetjedna dávek 0,8%, dvacetosm dávek 0,8% a třicet dávek 1,6% pacientek.

Počet neužitých dávek a důvod znázorňuje Graf 14, včetně celkového procenta pacientek, které určitý počet dávek neužilo.

Graf 14 Procento pacientek, které dle vlastního sdělení vynechalo dávku (dávky) léčiva a důvod tohoto vynechání, včetně celkového procenta pacientek, které určitý počet dávek neužilo. (Na otázku odpovědělo 122 ze 131 pacientek.)



3.2.5 faktory ovlivňující compliance

3.2.5.1 ovlivnění compliance k doporučením k užívání

Zajímal nás vztah mezi mírou compliance pacientek k doporučení k užívání a faktory, které by ji mohly ovlivnit. Zaměřili jsme se na vzdělání, subjektivní hodnocení zdravotního stavu, zlepšení bolesti a pohyblivosti, počet uvedených zlomenin, znalosti o osteoporóze, délku léčby, počet vystřídanych antiresorpčních léčiv, počet dalších užívaných léčiv a počet zdrojů, ze kterého pacientky čerpaly informace o osteoporóze a její terapii a výskyt sNJ při léčbě. Žádný z těchto faktorů compliance k doporučením k užívání pacientek v našem hodnocení statisticky významně neovlivnil.

Jediným významným faktorem ovlivňujícím compliance k doporučení se ukázal věk. S rostoucím věkem klesala compliance pacientek k dodržování všech doporučení k užívání ($P < 0,001$). Pokud se zaměříme pouze na bezpečnostní doporučení, určená ke snížení rizika výskytu NÚ při užívání bisfosfonátů, compliance se s věkem také snižuje ($P = 0,005$), při hodnocení doporučení určených k zajištění absorpce je výsledek podobný ($P = 0,017$).

3.2.5.2 ovlivnění compliance ve smyslu užívání léčiva

Vynechávání dávek léčiva je častější u pacientek, které uvádějí výskyt sNJ při užívání bisfosfonátů ($P = 0,012$). Faktory jako vzdělání, subjektivní hodnocení zdravotního stavu, zlepšení bolesti a pohyblivosti, počet uvedených zlomenin, znalosti o osteoporóze, délka léčby, počet vystřídanych antiresorpčních léčiv, počet dalších užívaných léčiv a počet zdrojů, ze kterého pacientky čerpaly informace o osteoporóze a její terapii neměl na compliance ve smyslu užívání dávek léčiva statisticky významný vliv.

3.3 diskuze

3.3.1 úvod

Osteoporóza je chronické onemocnění, které se (z hlediska pacienta) obvykle nijak nápadně neprojevuje. Pacient nepocítuje bolest nebo si ji s tímto onemocněním nespojuje. Nic mu proto nepřipomíná nutnost aktivně se podílet na prevenci i léčbě. Proto jsme náš dotazník směřovali právě na pacienty, abychom získali informace o jejich schopnostech a zájmu aktivně se podílet na prevenci a léčbě a ovlivňovat tak jejich výsledky.

Zajímali jsme se především o lékovou compliance a obtíže s léky na osteoporózu. Pacientky samostatně odpovídaly na otázky ohledně počtu zapomenutých dávek a způsobu užití léčiva. Přestože bylo hodnocení anonymní, je možné, že údaje o compliance pacientů jsou mírně nadhodnocené, protože pacientky nepřiznaly svá opomenutí.

Dotazníky získané od pacientek nám nemohou poskytnou objektivní údaje o nárůstu BMD apod., můžeme však získat údaje o subjektivně hodnotitelných změnách, jako je např. snížení bolesti. Také pacientkami poskytnuté informace o výskytu obtíží při užívání léčiva nejsou dostatečné k tomu, abychom mohli rozhodnout, zda se jedná o nežádoucí účinek či o nežádoucí příhodu. Závažnost nežádoucího účinku/příhody nejsme schopni zhodnotit. Proto jsme všechny obtíže vyskytující se při léčbě byli nuceni hodnotit dohromady, jako subjektivně vnímané nežádoucí jevy (sNJ).

Reprezentativnost vzorku pacientů může ovlivňovat fakt, že účast na studii byla podmíněna aktivní účastí pacienta při vyplnění dotazníku. Je možné, že pacient ochotný vyplnit několikastránkový dotazník je také ochotnější aktivně se účastnit své terapie. 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 (4). Studii porovnávající compliance pacientů ochotných a neochotných účastnit se studií bohužel není možné porovnat (compliance pacienta, ve smyslu dodržování dispenzačních doporučení a užívání dávek léčiva,

odmítajícího se účast studií není možné zjistit, protože tento údaj by musel poskytnout sám a to neudělá, protože se odmítá účastnit studie)

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

3.3.2 základní charakteristiky souboru

Skupina léčených pacientek, na jejíž sledování jsme se zaměřili, zahrnovala 300 žen, 140 z nich užívalo během hodnocení bisfosfonáty. Takto velký soubor pacientek neumožňoval provést některá sledování (např. sledování vlivu dávkovacího režimu na compliance), protože pro statistické hodnocení nebyl dostatečně rozsáhlý.

Obě podskupiny pacientek (podskupina pacientek léčených bisfosfonáty a podskupina pacientek léčených jinými léčivými) se statisticky významně neodlišovaly v žádné ze sledovaných charakteristik, kromě následujících dvou: Bisfosfonáty byly častěji užívány k léčbě pacientek trpících osteoporózou než osteopénií a při chirurgicky navozené menopauze jsou častěji než bisfosfonáty používána k prevenci a terapii osteoporózy jiná léčiva. Odlišnost těchto charakteristik je možno očekávat, protože tento způsob užívání bisfosfonátů je v souladu se strategií léčby osteoporózy (37).

Průměrný věk našich pacientek (65,8 roku v podskupině B a 63,7 roku v podskupině O) je srovnatelný s věkem pacientek zařazených do studií zaměřujících se na hodnocení bisfosfonátů v terapii osteoporózy, jako jsou např. studie VERT-MA (28), VERT-NA (19) nebo studie publikovaná Ettingerem a kol. (15), Papaioannovou a kol. (26), Simonem a kol. (34).

Většina pacientek (47,1% podskupiny B a 54,7% podskupiny O) měla středoškolské vzdělání, následovaly pacientky vyučené (22,5% podskupiny B a 17,0% podskupiny O) a nejméně bylo vysokošolaček (10,1% podskupiny B a 11,3% podskupiny O). Předpokládali jsme, že vyšší vzdělání zvýší compliance ve smyslu dodržování doporučení o užití bisfosfonátů a tento předpoklad se nám potvrdil (s pravděpodobností 95%).

Alespoň jednu zlomeninu utrpělo před vstupem do studie 37,0% pacientek podskupiny B a 27,7% v podskupině O (rozdíl není statisticky významný). Studie

zabývající se risedronátem zahrnuté v naší rešerši, u kterých byly uvedeny údaje o počtu fraktur před vstupem do studie, zahrnovaly pouze pacientky s alespoň jednou vertebrální frakturou. U studií zaměřených na compliance a NÚ bisfosfonátů se počtem fraktur u sledovaného souboru autoři nezabývali. Proto s těmito studii nemůžeme tento parametr hodnoceného souboru porovnat. Studie publikovaná Eismanem a kol., která se zabývala výskytem fraktur u žen starších 60 let v Austrálii uvádí, že 29% těchto žen popisuje po menopauze alespoň jednu frakturu způsobenou v důsledku malého traumatu (14). Z toho vyplývá, že obě naše podskupiny se v počtu fraktur nijak neodlišovaly od běžné populace.

Většina patientek našeho souboru užívala při léčbě Ca a vitamín D. Ca užívalo 75,9% patientek podskupiny B, 80,3% patientek podskupiny O a vitamín D užívalo 62,4% patientek podskupiny B a 65,8% patientek podskupiny O. Také porovnání tohoto parametru s dalšími studii nebylo možné, protože autoři neintervenčních studií zabývajících se bisfosfonáty užívání Ca a vitamínu D u skupin patientek zahrnutých do studií neuvádějí a u intervenčních studií je užívání nebo neužívání těchto látek předem dáno pro celou skupinu.

3.3.3 subjektivně vnímané nežádoucí jevy (sNJ)

3.3.3.1 prevalence sNJ u různých antiosteoporotik

14,8% patientek majících zkušenost s alendronátem (užívalo nebo v současné době užívá alendronát k léčbě osteoporózy) zaznamenalo během užívání této látky nějaký sNJ. Tento počet sNJ uváděný patientkami při užívání alendronátu v našem dotazníkovém sledování je nižší, než při studii publikované Ettingerem a kol., kde byla data získávána od patientek během telefonického rozhovoru. Ettinger a kol. uvádí výskyt NÚ u 32,7% patientek užívajících alendronát bezchybně a u 33,0% patientek, které dělají při užívání nějakou chybu (15). Také dotazníková studie publikovaná Akim a kol. uvádí vyšší výskyt NÚ při užívání alendronátu (20,8% patientek) než naše výsledky (22).

Při užívání risedronátu se sNJ vyskytly u 13,0% patientek. Dotazníková studie publikovaná Hamiltonem a kol. uvádí NÚ u 38% patientek (17), intervenční studie publikovaná Adachim a kol. s patientkami intolerantními k alendronátu uvádí výskyt NÚ u 20,0% (1). Další neintervenční studie hodnotící výskyt NÚ u

risedronátu jsme v době zpracovávání této práce nenašli. Počet pacientek uvádějících sNJ v našem hodnocení je nižší než ve srovnávaných studiích, což může být způsobeno menším počtem uživatelů risedronátu v naší skupině.

Při porovnání míry výskytu sNJ u uživatelů alendronátu (14,8%), risedronátu (13,0%), kalcitoninu (10,9%) a raloxifenu (17,9%) jsou všechny hodnoty podobné, bisfosfonáty nejeví tendenci k vyššímu výskytu sNJ. (Statistické hodnocení srovnatelnosti hodnot nebylo provedeno.)

3.3.3.2 charakteristika sNJ při užívání alendronátu

Nejčastější uváděné sNj jsou GIT sNJ (83,3% sNJ ze všech uváděných sNJ), vyskytující se u 13,0% pacientek majících zkušenost s alendronátem. Tyto NÚ uvádí jako nejčastější také studie Biswase a kol. (5), Tostesona a kol. (38), Akiho a kol. (2).

Jedním z nejčastějších důvodů k ukončení terapie jsou NÚ. 75,0% pacientek uvádějících výskyt sNJ při užívání alendronátu ukončilo užívání léčiva. Z těchto pacientek pokračovalo v terapii bisfosfonáty (risedronátem nebo alendronátem v jiném léčivém přípravku) 25,0%. Celkem 50% pacientek po výskytu sNJ při užívání alendronátu pokračovalo v léčbě osteoporózy jiným přípravkem, 50% ukončilo léčbu úplně. Studie provedená Adachim a kol. uvádí, že 80% pacientek intolerantních k alendronátu je schopno užívat risedronát (1). Z výše uvedených údajů vyplývá, že pokud je pacientka nucena ukončit terapii kvůli výskytu sNJ, je vhodné pokusit se o pokračování terapie, protože je možné, že jiný přípravek obsahující bisfosfonát bude pacientka tolerovat.

3.3.3.3 sNJ při užívání risedronátu

Uživatelky risedronátu uváděli nejčastěji sNJ spadající do kategorie jiné (50,0%), které se vyskytly u 5,6% pacientek. Obtíže GIT byly na druhém místě (33,0%). 50% pacientek trpělo GIT obtížemi již před užíváním léčiva a také 50% pacientek přerušilo kvůli sNJ léčbu. Vliv výskytu GIT obtíží v anamnéze na riziko výskytu těchto obtíží při léčbě risedronátem nebylo z důvodů malého počtu pacientek v našem souboru možno zjistit. Z pacientek, které léčbu přerušily, pokračovalo v terapii jiným léčivem 67%.

Neintervenčním hodnocením NÚ risedronátu v běžné praxi se zabýval Hamilton a kol., který uvádí jako nejčastější nežádoucí účinky risedronátu GIT NÚ (17). Tato studie také uvádí, na rozdíl od ostatních dostupných studií (které však byly intervenční), že GIT obtíže v anamnéze zvyšují riziko výskytu těchto obtíží při léčbě (17).

Výsledky týkající se sNJ při užívání risedronátu je nutné hodnotit s vědomím, že soubor pacientek pro toto hodnocení byl velmi malý, a proto nemusí být v souladu s výsledky větších studií. Neintervenčních studií zabývajících se risedronátem bylo s době zpracovávání této práce velmi málo, proto nebylo možné porovnat naše výsledky s větším počtem studií.

3.3.4 compliance

Při výpočtu procent u hodnocení compliance k užívání dávek léčiva jsme jako 100% uvažovali počet pacientek, které odpověděli na otázku. Výsledky tedy mohou být v porovnání se skutečným stavem mírně nadhodnoceny, protože pacientka, která odpoví na dotaz, může mít vyšší compliance v porovnání s pacientkou, která odpovědět odmítne. Předpokládáme totiž, že pacientka spíše nechce přiznat svou chybu a tak na otázku neodpoví, než že by nechtěla uvést, že užívá správně. U výpočtu procent v hodnocení compliance k dodržování doporučení jsme ze stejného důvodu (nechuti pacientek přiznat své chyby) nezodpovězení otázky považovali za špatnou odpověď, a procento pacientek užívajících správně je počítáno jako počet správných odpovědí dělený celkovým počtem pacientek.

Tyto vlivy jsou však malé, protože průměrné procento pacientek, které na otázku ohledně compliance neodpověděli bylo 2,1% u otázek týkajících se dodržování doporučení o užívání a 6,8% u otázek zabývajících se vynecháváním léčiva.

Výsledky také může pozitivně ovlivnit fakt, že pacientky odpovídaly na otázky, aniž bychom mohli pravdivost jejich odpovědí ověřit. A tak je možné, že některé z nich svou compliance nadhodnotily.

3.3.4.1 dodržování doporučení o užívání bisfosfonátů

Pro účinnost a bezpečnost při užívání bisfosfonátů je důležité dodržovat doporučení týkající se jejich správného užívání. Je nutné užívat je ráno, půl hodiny před prvním jídlem nebo dalšími léky a zapíjet je plnou sklenicí čisté vody. Po požití je doporučeno zůstat půl hodiny ve vzpřímené poloze. Pokud pacient tato doporučení nedodržuje, významně snižuje efekt léčby (40) a zbytečně zvyšuje rizika související s terapií (17).

Všechna doporučení dodržovalo 60,3% pacientek zahrnutých v naší analýze. Doporučení týkající se bezpečnosti (zapíjení plnou sklenicí a setrvání ve vzpřímené poloze) dodržovalo 80,9% pacientek. Námi získané údaje je možné porovnat s dotazníkovou studií Hamiltona a kol., která sice probíhala s užívatelkami risedronátu, ale doporučení týkající se správného užívání alendronátu a risedronátu se (kromě množství vody nutného k zapíjení, které je u alendronátu 200 ml a risedronátu 120 ml) nijak neliší. V této studii vyplňovaly pacientky docházející na osteoporotickou kliniku dotazník týkající se doby a způsobu užívání risedronátu. Hamilton a kol. uvádí, že „compliantní“ se všemi doporučeními (množství vody, odstup od jídla a dalších léčiv, setrvání ve vzpřímené poloze) o správném užívání risedronátu, bylo 73% pacientek. Do compliance zahrnoval i nevynechávání dávek léčiva (17).

Procenta pacientek v našem hodnocení dodržujících jednotlivá doporučení jsou následující: 90,1% zapíjí léčivo čistou vodou, 86,3% (Hamilton a kol. uvádí 85%) dostatečným množstvím. Ve vzpřímené poloze setrvá 92,4% pacientek (Hamilton a kol. 97%), 90,8% (Hamilton a kol. 93%) jí až po dostatečné době a 87,8% (Hamilton a kol. 97%) pacientek neužívá společně s bisfosfonátem žádné další léčivo (17).

3.3.4.2 vynechání dávek léčiva

Protože v našem hodnocení byly zahrnuty pacientky užívající bisfosfonáty jednou denně i jednou týdně, chtěli jsme zjistit, při kterém dávkovacím režimu zapomínají pacientky častěji. Soubor pacientek však nebyl dostatečně rozsáhlý na to, aby umožnil toto statistické zhodnocení.

Kvůli společnému hodnocení pacientek s rozdílnými dávkovacími režimy jsme vynechání jedné dávky týdně užívaného bisfosfonátu počítali jako vynechání

sedmi dávek denně užívaného bisfosfonátu. Ze stejného důvodu jsou výsledky přepočteny a uváděny pro denní užívání. Pacientky, které ukončily užívání léčiva, do tohoto počtu nejsou zahrnuty, protože zde se zajímáme o vynechání dávky, ne ukončení terapie.

Všechny dávky léčiva během posledního měsíce užilo 86,1% pacientek, pokud nějakou dávku vynechaly, bylo to nejčastěji z důvodu specifikovaného jako jiný. To znamená, že na užití léku nezapomněly ani ho nevynechaly kvůli sNJ. Nejčastější bylo vynechání sedmi dávek, což odpovídá vynechání jedné dávky při týdenním užívání. Nejméně časté je vynechání léčiva kvůli sNJ.

Nejbližší našemu hodnocení compliance a způsobu získávání údajů je studie Yoda a kol., která uvádí, že pacienti si vyzvedli předepsaná léčiva na 70,7% času, na který byla léčiva předepsána (40). Na rozdíl od této studie jsme sledovali compliance v kratším časovém úseku. Naše otázky byly zaměřeny na jeden měsíc před vyplňováním dotazníku, Yoda a kol. sledovali časový usek jednoho roku. Údaje jsme získávali od pacientek, zatímco Yoda a kol. získali údaje z databáze obsahující informace o vyzvednutí léčiva na lékařský předpis. Tyto rozdíly v délce sledování a způsobu získávání údajů jsou možnou příčinou vyšší compliance uváděné našimi pacientkami.

3.3.5 Faktory ovlivňující compliance

3.3.5.1 ovlivnění compliance k doporučením k užívání

Z námi sledovaných faktorů (věk, vzdělání, subjektivní hodnocení zdravotního stavu, zlepšení bolesti a pohyblivosti, počet uvedených zlomenin, znalosti o osteoporóze, délka léčby, počet vystřídáných antiresorpčních léčiv, počet dalších užívaných léčiv a počet zdrojů, ze kterého pacientky čerpaly informace o osteoporóze a její terapii a výskyt sNJ při léčbě) ovlivňoval statisticky významně compliance k doporučením k užívání pouze věk, s rostoucím věkem klesala compliance ($P < 0,001$). Na rozdíl od následujícího hodnocení vztahu sNJ a vynechávání dávek léčiva se vztah sNJ a compliance k doporučením neprokázal. Žádná studie sledující vliv uvedených faktorů na míru compliance k dodržování doporučení při užívání bisfosfonátů nebyla v době zpracování tohoto hodnocení pro porovnání výsledků dostupná.

3.3.5.2 ovlivnění compliance ve smyslu užívání léčiva

Z výše uvedených faktorů ovlivňoval v našem hodnocení compliance ve smyslu užívání dávek léčiva pouze výskyt sNJ. Pacientky uvádějící výskyt sNJ vynechávaly dávky léčiva častěji než ostatní pacientky ($P=0,012$). Přesto jako důvod vynechání byl nejčastěji uváděn jiný důvod. Z toho vyplývá, že sNJ sice nejsou nejčastějším důvodem k vynechání dávky léčiva, ale pokud se vyskytnou, zvyšují riziko tohoto vynechání. Věk se při tomto hodnocení neprokázal jako statisticky významný faktor, stejně jako délka trvání terapie.

Cramer a kol. (11) zabývající se compliance při užívání bisfosfonátů (databázová studie zahrnovala 2741 žen) uvádí, že na délku setrvání v terapii má vliv užívání dalších léčiv, což se v našem hodnocení neprojevalo. V souladu s našimi výsledky uvádí věk jako nevýznamný faktor. Studie publikovaná Papaioannounovou a kol.(26) (databázová studie zahrnující 477 osob) uvádí, že s věkem a prodělanou mimoobratlovou frakturou roste compliance, a že doba trvání terapie compliance snižuje. V našem hodnocení se tyto faktory ukázaly jako nevýznamné, zlomeniny jsme však nerozdělovali na obratlové a mimoobratlové, hodnotily jsme jejich vliv společně.

4 **ZÁVĚR**

V této práci jsme se pokusili zpracovat problematiku používání alendronátu a risedronátu při léčbě postmenopauzální osteopenie a osteoporózy u pacientek poradenských pracovišť - osteocenter a u pacientek ambulantních lékařů – revmatologů a ortopedů.

Z našich výsledků jsme vyvodili následující závěry:

- Při používání risedronátu, v běžné praxi ve výše uvedených zařízeních, je míra výskytu gastrointestinálních subjektivně vnímaných nežádoucích jevů (GIT sNJ) nižší než u alendronátu.
- Výskyt sNJ snižuje compliance pacientek k užívání léčiva, ale není hlavním důvodem noncompliance.
- Některé z pacientek, které přeruší léčbu kvůli výskytu sNJ, tolerují terapii jiným léčivým přípravkem, který obsahuje stejnou nebo odlišnou léčivou látku ze skupiny bisfosfonátů.
- Je třeba motivovat pacientky k dodržování doporučení k užívání bisfosfonátů (zejména starší pacientky) a pravidelnému užívání léčiva, compliance nedosahuje optimálních hodnot.

5 LITERATURA

1. Adachi J, Adami S, Miller P, et al. Tolerability of risedronate in postmenopausal women intolerant of alendronate. *Aging Clin Exp Res*. 2001; 13: 347-354
2. Aki S, Eskiyurt N, Akarirmak Ü, et al. Gastrointestinal Side Effect profile Due to the Use of Alendronate in the Treatment of Osteoporosis. *Yonsei Med J*. 2003; 44: 961-967
3. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocrine Practice*. 2003; 9: 544-564
4. Beard C, Lane A, O'Fallon M, et al. Comparison of Respondents and Nonrespondents in an Osteoporosis Study. *AEP* 1994; 4: 398-403
5. Biswas P, Wilton L, Shakir S. Pharmacovigilance study of alendronate in England. *Osteoporos Int*. 2003; 14: 507-514
6. Blümel JE, Castelo-Blanco B, De La Cuadra G. et al. Alendronate daily, weekly in conventional tablets and weekly in enteric tablets: preliminary study on the effects in bone turnover markers and incidence of side effects. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2003; 23: 278-281
7. Boonen S, McClung M, Eastell R, et al. Safety and Efficacy of Risedronate in Reducing Fracture Risk in Osteoporotic Women Aged 80 and Older: Implications for the Use of Antiresorptive Agents in the Old and Oldest Old. *JAGS*. 2004; 52: 1832-1839
8. Borah B, Dufresne T, Paula A, et al. Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Bone*. 2004; 34: 736-746
9. Broulík P. Terapeutická účinnost natrium alendronátu v léčbě osteoporózy. *Interní medicína pro praxi*. 2003; 5: 218-221
10. Coleman C, Perkerson K, Lewis A. Alendronate-Induced Auditory Hallucinations and Visual Disturbances. *Pharmacotherapy*. 2004; 24: 799-802
11. Cramer J, Amonkar M, Hebborn A, et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among woman with postmenopausal osteoporosis. *Current Medical Research and Opinion*. 2005; 21: 1453-1460
12. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Summary of Meta-Analyses of Therapies for Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Reviews*. 2002; 23: 570-578
13. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. Meta-Analysis of Risedronate for the Treatment of Postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002; 23: 517-523
14. 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: 1969-1975
15. Ettinger B, Pressman A, Schrein J. Clinic Visits and Hospital Admissions for Care of Acid-Related Upper Gastrointestinal Disorders in Women Using Alendronate for Osteoporosis. *Am J Manag Care*. 1998; 4: 1377-1382

16. Fogelman I, Ribot C, Smith R, et al. Risedronate Reverse Bone Loss in postmenopausal Women with Low Bone Mass: Results From a Multinational, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1895-1900
17. Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2003; 14: 259-262
18. Harris S, Watts N, Li Z, et al. Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Current Medical Research and Opinion.* 2004; 20: 757-764
19. Harris S, Watts N, Genant H, et al. Effect of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal osteoporosis. *JAMA.* 1999; 282(14): 1344-1352
20. Häuselmann J, Rizolli R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2003;14: 2-12
21. Kherani R, Papaioannou A, Adachi J. Long-Term Tolerability of the Bisphosphonates in Postmenopausal Osteoporosis. *Drug Safety.* 2002; 25: 781-790
22. Miller R, Bolognese M, Worley K, et al. Incidence of Gastrointestinal Events Among Bisphosphonate Patients in an Observational Setting. *Am J Manag Care.* 2004; 10: 207-215
23. Mitchell D, Barr W, Eusebio R, et al. Risedronate Pharmacokinetics and Intra – and Inter-Subject Variability upon Single-Dose Intravenous and Oral Administration. *Pharmaceutical Research.* 2001; 18: 166-170
24. Mokrošová K. Kortikosteroidy a osteoporóza. Diplomová práce. Katedra sociální a klinické farmacie, Univezita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové 2000
25. Pande KC et al. Development of a questionnaire to assess patient's knowledge about osteoporosis. *Maturitas.* 2000; 37: 75-81.
26. Papaioannou A, Ioannidis G, Adachi JD, et al. Adherence to bisphosphonates and hormon replacement therapy in a tertiary care setting of patiens in the CANDOO database. *Osteoporos Int.* 2003; 14: 808-813
27. Pérez-López F. Postmenopausal osteoporosis and alendronate. *Maturitas.* 2004; 48: 179-192
28. Reginster J, Minne H, Sorensen O, et al. Randomized trial of the effect of risedronate on vertebral fractures in women with established posmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 83-91
29. Rodan G, Reszka A, Golub E, et al. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment. *Current Medical Research and Opinion.* 2004; 20: 1291-1300
30. Rosen C, Hochberg M, Bonnick S, et al. Treatment With Once-Weekly Alendronate 70 mg Compared With Once-Weekly Risedronate 35mg in Woman With Postmenopausal Osteoporosis: A Randomised Double-Blind Study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 141-151
31. Sebba A, Bonnick S, Kagan R, et al. Response to therapy with once-weekly alendronate 70 mg compared once-weekly risedronate 35 mg in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Current Medical Research and Opinion.* 2004; 20: 2031-2041
32. Schumock G. A Medication Use Evaluation of Alendronate: Compliance with Administration Guidelines. *Pharm Pract Manage Q.* 1999; 18: 50-58

33. Schwenkglenks M, Lippuner K, Häuselmann H, et al. A model of osteoporosis impact in Switzerland 2000-2020. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 659-671
34. Simon A, Lewiecki M, Smith M, et al. Patient Preference for Once-Weekly Alendronate 70 mg Versus Once-Daily Alendronate 10 mg : A multicenter, Randomized, Open-Label, Crossover Study. *Clinical Therapeutics.* 2002; 24: 1871-1884
35. Sorensen O, Crawford G, Mulder H, et al. Long-term efficacy of risedronate : a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone.* 2003; 32: 120-126
36. Souhrn údajů o přípravku (Fosamax 70 mg 1x týdně, Actonel 35mg, Aredia). SÚKL, 2003-4
37. Štěpán J. Algoritmus diagnostiky a léčby osteoporózy, *Farmakoterapie.* 2005; 5: 485-494
38. Tosteson A, Grove M, Hammond C, et al. Early Discontinuation of Treatment for Osteoporosis. *Am J Med.* 2003; 115: 209-216
39. Vytřísalová M. Analýza vztahu pacientů k léčbě osteoporózy I. Diplomová práce. Katedra sociální a klinické farmacie, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, 2003
40. Yood R, Emani S, Reed J, et al. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2003;14: 965-968

6 PŘÍLOHY

6.1 příloha 1

příloha 1 DOTAZNÍK 1 – dotazník pro pacientky s osteoporózou

6.2 příloha 2

příloha 2 DOTAZNÍK 2 – dotazník o osteoporóze