

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE

**KVALITATIVNÍ ASPEKTY ADHERENCE K LÉČBĚ  
ANTIRESORPČNÍMI LÉČIVY U ŽEN  
S POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZOU**

(QUALITATIVE ASPECTS OF ADHERENCE TO ANTIRESORPTIVE  
TREATMENT IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS)

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

VEDOUCÍ KATEDRY: **Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.**

ŠKOLITEL: **PharmDr. Magda Vytřísalová, Ph.D.**

HRADEC KRÁLOVÉ 2014

ANETA RAVINGEROVÁ



## **PODĚKOVÁNÍ**

Úvodem bych chtěla poděkovat všem, kteří se podíleli na vzniku mé diplomové práce. V první řadě své školitelce PharmDr. Magdě Vytřísalové, Ph.D. za vedení projektu, trpělivou spolupráci a cenné rady. Dále svým kolegyním z fakulty, které se spolu se mnou podílely na tomto projektu a vždy se mnou ochotně tuto problematiku konzultovaly. V neposlední řadě svým rodičům a partnerovi za trpělivost a podporu během celého studia.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

30. 04. 2014

Aneta Ravingerová

## ABSTRAKT

### KVALITATIVNÍ ASPEKTY ADHERENCE K LÉČBĚ ANTIRESORPČNÍMI LÉČIVY U ŽEN S POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZOU

Autor: Aneta Ravingerová

Vedoucí diplomové práce: Magda Vytřísalová

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

**ÚVOD:** Compliance je takové užívání léčiva, které je ve shodě s doporučeným léčebným režimem. Kvalitativním aspektem compliance je správný způsob užití léku. Nedostatečná compliance významně ovlivňuje výsledek léčby.

**CÍL PRÁCE:** Cílem práce bylo porovnat kvalitativní compliance k léčbě bisfosfonáty (BIS) mezi českými ženami s osteoporózou v běžné klinické praxi.

**METODIKA:** Sběr dat byl proveden formou anonymního dotazníku v pěti osteocentrech České republiky. Šetření probíhalo od listopadu 2012 do března 2013. Byla hodnocena compliance k pěti doporučením, jak správně užívat BIS pro zajištění adekvátní absorpce a omezení nežádoucích účinků na horní část gastrointestinálního traktu.

**VÝSLEDKY:** Do analýzy bylo zařazeno 363 žen (průměrný věk 68,9 let). Pacientky užívaly týdenní formy BIS - alendronát, alendronát + vitamin D ve fixní kombinaci, risedronát (N = 36,6 %) či měsíční formu – ibandronát (N = 63,4 %). Plně compliantních ke všem pěti doporučením bylo 46,6 % pacientek z podskupiny užívající týdenní formu, u pacientek užívajících měsíční formu pouze 41,7 %. Compliance k doporučením pozitivně korelovala se vzděláním (P = 0,009) a negativně s počtem současně užívaných léků vázaných na lékařský předpis (P = 0,010).

**DISKUZE A ZÁVĚR:** Compliance k doporučením nelze považovat za dostatečnou. V klinické praxi lze zejména u měsíční formy – ibandronátu očekávat sníženou biologickou dostupnost. Pozornost by měla být věnována zejména pacientkám s polyfarmakoterapií a nižší úrovní dosaženého vzdělání. Compliance by měla být nadále monitorována.

## ABSTRACT

### QUALITATIVE ASPECTS OF ADHERENCE TO ANTIRESORPTIVE TREATMENT IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Author: Aneta Ravingerová

Supervisor: Magda Vytřísalová

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Department of Social and Clinical Pharmacy

**INTRODUCTION:** Compliance is using of medication in accordance with a prescription drug regimen. Qualitative aspect of compliance represents use of drugs in correct way. Suboptimal compliance significantly affects treatment outcomes.

**AIMS:** The study aim was to assess qualitative compliance with bisphosphonates (BIS) among Czech women with osteoporosis in common clinical practice.

**METHODS:** Data collection was performed using anonymous questionnaire in five outpatient centres in the Czech Republic from November 2012 to March 2013. Compliance with five dosing instructions for safe use and adequate absorption of BIS was evaluated.

**RESULTS:** A total of 363 patients were involved in the analysis (mean age 68.9 years). Patients were treated with once a week dosing forms of BIS - alendronate, alendronate + vitamine D in a fixed combination, risedronate (N = 36.6 %) or once a month dosing form – ibandronate (N = 63.4 %). Only 46.6 % of respondents from weekly subgroup were compliant with all five dosing recommendations and 41.7 % in monthly subgroup. Compliance with dosing instructions (score) correlated positively with education (P = 0.009) and negatively with number of concomitant prescription drugs (P = 0.010).

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** Compliance with dosing instructions is suboptimal. Reduced bioavailability, particularly of monthly ibandronate, can be expected in clinical practice. Compliance should continue to be monitored. Particular attention should be given to patients with polypharmacotherapy and lower education level.

## OBSAH

<b>1. úvod a cíl práce .....</b>	<b>10</b>
<b>2. řešeršní část .....</b>	<b>12</b>
2.1 <i>bisfosfonáty</i> .....	12
2.1.1 úvod .....	12
2.1.2 mechanismus účinku aminobisfosfonátů .....	15
2.1.3 dlouhodobé účinky aminobisfosfonátů .....	16
2.1.4 klinické zkušenosti .....	17
2.1.5 indikace .....	20
2.2 <i>stroncium ranelát</i> .....	22
2.2.1 úvod .....	22
2.2.2 mechanismus účinku .....	23
2.2.3 preklinické studie .....	23
2.2.4 klinické zkušenosti .....	24
2.2.5 indikace .....	27
2.3 <i>selektivní modulátory estrogenních receptorů</i> .....	28
2.3.1 úvod .....	28
2.3.2 raloxifen .....	28
2.3.2.1 mechanismus účinku .....	29
2.3.2.2 účinky raloxifenu na kostní hmotu .....	29
2.3.2.3 klinické zkušenosti .....	30
2.3.2.4 indikace .....	32
<b>3. vlastní výzkum .....</b>	<b>33</b>
3.1 <i>metodika</i> .....	33
3.1.1 uspořádání .....	33
3.1.2 účastníci: .....	33
3.1.3 struktura dotazníku: .....	34
3.1.4 cílové parametry: .....	35
3.1.4.1 adherence založená na OS-MMAS .....	35
3.1.4.2 compliance k doporučením, jak správně užívat bisfosfonáty .....	35
3.1.4.3 postoje k bisfosfonátům („nezbytnost“ vs. „obavy“) s využitím BMQ – specifické škály .....	36
3.1.5 statistická analýza .....	36

3.2	<i>výsledky</i> .....	37
3.2.1	obecné sociodemografické a zdravotní charakteristiky souboru .....	37
3.2.2	charakteristiky specifické pro osteoporózu .....	39
3.2.3	adherence k léčbě bisfosfonáty .....	40
3.2.3.1	compliance k doporučením, jak správně užívat bisfosfonáty .....	40
3.2.3.2	porovnání compliance k doporučením u týdenních a měsíčních forem bisfosfonátů.....	41
3.2.3.3	analýza vztahů mezi kvalitativní compliance a sociodemografickými a zdravotními charakteristikami.....	45
3.3	<i>diskuze</i> .....	46
3.3.1	úvod.....	46
3.3.2	obecné sociodemografické a zdravotní charakteristiky souboru .....	46
3.3.3	adherence k léčbě bisfosfonáty .....	47
3.3.3.1	compliance k doporučením, jak správně užívat bisfosfonáty .....	47
3.3.3.2	porovnání compliance k doporučením u týdenních a měsíčních forem bisfosfonátů.....	49
3.3.3.3	analýza vztahů mezi kvalitativní compliance a sociodemografickými a zdravotními charakteristikami.....	50
<b>4.</b>	<b><i>závěr</i></b> .....	<b>51</b>
<b>5.</b>	<b>seznam použité literatury:</b> .....	<b>52</b>
<b>6.</b>	<b>přílohy</b> .....	<b>57</b>
	<i>DOTAZNÍK PRO PACIENTKY S OSTEOPORÓZOU</i> .....	<b>58</b>



## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ARR	absolute risk reduction; redukce absolutního rizika
BIS	bisfosfonáty
BMD	bone mineral density; kostní denzita
BMQ	Beliefs about Medicines Questionnaire; dotazník důvěry v medikaci
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry; dvouenergiová rentgenová absorpciometrie
EMA	European Medicine Agency; Evropská léková agentura
ER	estrogenové receptory
FDA	Food & drug administration
MMAS	Morisky Medication Adherence Scale; Moriskyho dotazník dodržování farmakoterapie
NBIS	bisfosfonáty obsahující dusík
NNT	number needed to treat; počet nemocných, které je třeba léčit
OR	Odds ratio; poměr šancí
OS-MMAS	Osteoporosis-specific Morisky Medication Adherence Scale; Moriskyho specifický dotazník dodržování farmakoterapie osteoporózy
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulators; Selektivní modulátory estrogenních receptorů
SR	stroncium ranelát
WHO	World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

# 1. ÚVOD A CÍL PRÁCE

Osteoporóza je nejčastějším metabolickým onemocněním skeletu, které je spojené s úbytkem kostní hmoty a sníženou kvalitou kostní tkáně. Toto onemocnění je často po dlouhou dobu asymptomatické. O manifestované osteoporóze mluvíme tehdy, vyskytne-li se jedna nebo více zlomenin v důsledku zvýšené fragility kostí. Incidence osteoporózy stoupá s věkem, primárně se vyskytuje u postmenopauzálních žen, avšak v současné době již není výjimkou ani u mužů. [1, 2]

Osteoporóza představuje velký celosvětový problém nejen z hlediska zdravotnického a sociálního, ale také z hlediska ekonomického. V roce 2011 bylo ve Spojeném království (UK) vynaloženo 6 milionů liber denně na léčbu a sociální péči 230 000 pacientů s osteoporotickou zlomeninou. Podle Národní osteoporotické společnosti UK je odhadováno, že jedna ze dvou žen a jeden z pěti mužů starší padesáti let v UK a přibližně 44 milionů Američanů mají zvýšené riziko osteoporotické zlomeniny. Do roku 2025 se v USA předpokládá nárůst počtu zlomenin na více než tři miliony a vynaložení nákladů ve výši přibližně 25,3 miliard dolarů. [1, 3]

Nejvíce se vyskytujícím typem zlomenin u postmenopauzálních žen jsou vertebrální zlomeniny, za nejzávažnější jsou však považovány zlomeniny proximálního femuru. Přibližně 20 % pacientů se zlomeninou proximálního femuru zemře během následujícího roku. [2]

Výše uvedené údaje naznačují, jak závažným problémem osteoporóza je. Klíčem k jejímu zvládnutí jsou vhodně prováděná preventivní opatření, včasná diagnostika a dlouhodobá terapie, při které bude kladen důraz na dostatečnou adherenci.

Adherencí k léčbě se rozumí míra, do jaké je pacientovo chování (užívání medikace, dodržování dietních a režimových opatření) v souladu s doporučeními zdravotnického pracovníka. V řadě odborných prací je pojem adherence chápán jako synonymum pro pojem compliance. [4]

Cílem rešeršní části této práce bylo popsat roli antiresorpčních léčiv v terapii osteoporózy. Práce se zaměřuje na detailnější popsání mechanismu účinku těchto léčiv a indikací schválených nejen v České republice. Dále se zabývá posouzením účinnosti jednotlivých skupin léčiv na základě údajů, které byly získány především z odborných časopisů s impact faktorem jako Osteoporosis International či Journal of Bone and Mineral Research. Odborné práce byly vyhledávány zejména s pomocí bibliografických databází Medline a Embase a byla využita především tato klíčová slova: osteoporosis, mechanism of action, bisphosphonates, SERMs, raloxifene, strontium ranelate, compliance, non-compliance.

Vlastní výzkum je dílčí analýzou dotazníkového šetření s názvem **Adherence k léčbě perorálními bisfosfonáty**, které bylo provedeno v letech 2012-2013 v osteocentrech České republiky.

Cílem této analýzy bylo:

1. Zjistit compliance k doporučením, jak správně užívat bisfosfonáty (BIS) – kvalitativní aspekty lékové compliance.
2. Porovnat kvalitativní compliance u týdenních a měsíčních forem BIS.
3. Zhodnotit, zda kvalitativní compliance k léčbě souvisí se sociodemografickými a zdravotními charakteristikami.

## 2. REŠERŠNÍ ČÁST

### 2.1 BISFOSFONÁTY

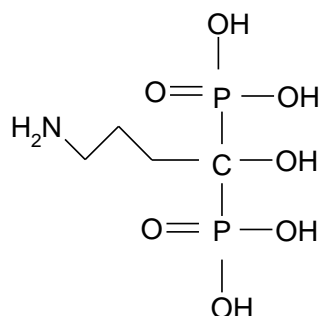
#### 2.1.1 ÚVOD

Bisfosfonáty (BIS) jsou v současné době nejčastěji užívanou skupinou léčiv v terapii osteoporózy. Představují také nejdůležitější třídu anti-resorpčních léčiv užívaných v terapii dalších metabolických onemocnění skeletu, jako je Pagetova choroba, hyperkalcemie, heterotropní osifikace či osteolytické tumory. [1, 5, 6]

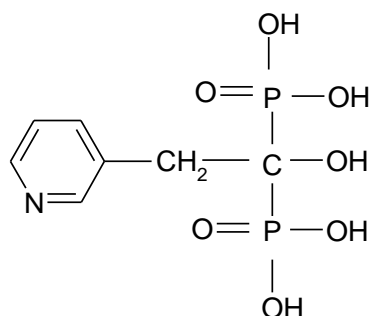
BIS jsou syntetické, nehydrolyzovatelné analogy pyrofosfátů. Dle chemické struktury se dále rozdělují na BIS neobsahující dusík a účinnější BIS obsahující aminoskupinu - dusíkaté BIS. Ve studii, která je součástí této diplomové práce, byly pacientky léčeny alendronátem, risedronátem či ibandronátem, které patří k BIS obsahujícím dusík (NBIS). Proto se v této práci budeme zabývat převážně těmito perorálně podávanými léčivy. [1, 5]

Tyto sloučeniny byly objeveny v polovině 19. století, první syntéza byla provedena v roce 1865. Nejdříve našly uplatnění v různých průmyslových procesech, později však byl objeven jejich vliv na kostní metabolismus. Po provedení randomizovaných, placebem kontrolovaných studií byl v roce 1995 zaveden do praxe alendronát, který byl následován risedronátem (k terapii osteoporózy schválen v Evropě i Americe v roce 2000) a ibandronátem (k terapii osteoporózy schválen v Evropě i Americe v roce 2005). [6, 7]

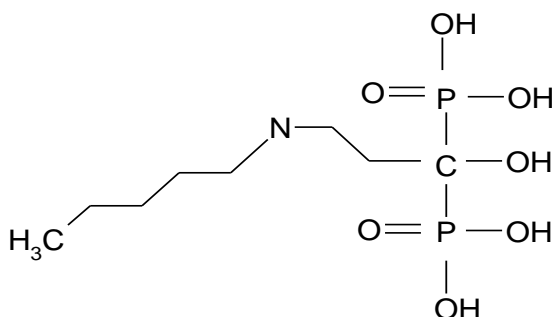
Co se chemické struktury týče, všechny BIS mají kostru tvořenou P-C-P strukturou (fosfor-uhlík-fosfor) a liší se pouze postranními řetězci. U dusíkatých BIS je jeden postranní řetězec (označovaný jako  $R_1$ ) tvořen OH skupinou a druhý postranní řetězec  $R_2$  obsahuje molekulu dusíku, která může být součástí heterocyklické skupiny či připojena k víceuhlíkatému postrannímu řetězci (Obr. 1, 2, 3). P-C-P skupina je odolná vůči enzymatické hydrolyze, díky čemuž nejsou BIS metabolizovány a jsou vylučovány v nezměněné podobě. Díky této skupině se mohou vázat ke krystalům hydroxyapatitu na kostním povrchu (pro tuto schopnost je tato struktura nazývána „kostním háčkem“) zejména v místech kostní remodelace. [1, 6]



**OBR. 1 CHEMICKÝ STRUKTURNÍ  
VZOREC ALENDRONÁTU**



**OBR. 2 CHEMICKÝ STRUKTURNÍ  
VZOREC RISEDRONÁTU**



**OBR.3 CHEMICKÝ STRUKTURNÍ  
VZOREC IBANDRONÁTU**

(vytvořeno v programu MDL ISIS draw 2.5)

P-C-P struktura také stojí za schopností BIS vázat dvojmocné kationty, jako  $\text{Ca}^{2+}$ . Při perorálním podávání těchto léčiv je tedy nutné užití po delším lačnění, musí být zapity dostatečným množstvím čisté vody a měla by následovat v případě alendronátu a risedronátu půlhodina bez jakéhokoli jídla, v případě ibandronátu pak alespoň hodina. Blíže budou doporučení, jak správně užívat BIS, rozebrány v části vlastního výzkumu. [5, 6]

Přehled přípravků obsahujících výše uvedené BIS, které jsou v současné době k dispozici na území České republiky, je uveden v Tab. 1.

**TAB. 1 PŘEHLED PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH PERORÁLNÍ BISFOSFONÁTY  
REGISTROVANÝCH V ČESKÉ REPUBLICE (S VÝJIMKOU PŘÍPRAVKU ACTONEL).**

ÚČINNÁ LÁTKA	alendronát	risedronát	ibandronát
ORIGINÁLNÍ PŘÍPRAVEK	FOSAMAX® 70MG (podávání jednou týdně)	ACTONEL® 35 MG (podávání jednou týdně)	BONVIVA® 150MG (podávání jednou měsíčně)
GENERICKÉ PŘÍPRAVKY VYSKYTUJÍCÍ SE V CENÍKU POJIŠŤOVNY	ALENDRONATE TEVA ALENDROGEN ALENDRONAT ACTAVIS ALENDRONAT SANDOZ ALENWIN GENDRON SIRANIN TEVABONE* <sup>1</sup> VANTAVO* <sup>2</sup>	MELENOR RISEDRONAT MYLAN RISEDRONAT TEVA RISENDROS RISMYL TEVANEL	IBANDRONAT APOTEX IBANDRONAT MYLAN IBANDRONIC ACID ACTAVIS IBANDRONIC ACID SANDOZ IBANDRONIC ACID STADA IBANDRONIC ACID TEVA IKAMETIN OSAGRAND PHACEBONATE

\*<sup>1</sup>alendronát v kombinaci s alfakalcidolem, který je v organismu transformován na biologicky aktivní formu vitamínu D

\*<sup>2</sup>alendronát v kombinaci s cholekalciferolem

V roce 2009 byla publikována studie porovávající účinnost, bezpečnost a schopnost ovlivňovat BMD u originálních a generických přípravků. Přípravky užívaly postmenopauzální ženy s osteoporózou v režimu jednou týdně. Celkem 186 žen bylo rozděleno do tří skupin. Skupina A užívala po dobu jednoho roku generické přípravky, skupina B léčivý přípravek FOSAMAX a skupina C ACTONEL. Po dvanácti měsících došlo u žen užívajících originální přípravky k vyššímu nárůstu BMD než u těch, které užívaly přípravky generické. Také ve skupinách B a C přerušilo užívání méně pacientek a byl u nich zaznamenán nižší výskyt gastrointestinálních nežádoucích příhod, než tomu bylo ve skupině A. Podle autorů právě gastrointestinální obtíže stojí za menší účinností generických přípravků (nižší compliance pacientek). [9]

V minulém roce Dr. Brown a kol. porovnával s pomocí databáze Medline originální přípravek obsahující alendronát s generickými přípravky. Obsah účinné látky musí být samozřejmě u generik shodný, byly však hlášeny významné rozdíly v čase rozpadnutí tablety. Rychle se rozpadající tablety vykazují vyšší bioadhezi v jícnu a tím i vyšší riziko nežádoucích účinků. U pacientů, kteří byli převedeni z originálního léčiva na generický alendronát, byl zaznamenán vyšší výskyt nežádoucích příhod a snížení BMD. [10]

Generická substituce by tak, dle mého názoru, měla být u těchto léčiv prováděna s větší opatrností.

## 2.1.2 MECHANISMUS ÚČINKU AMINOBISFOSFONÁTŮ

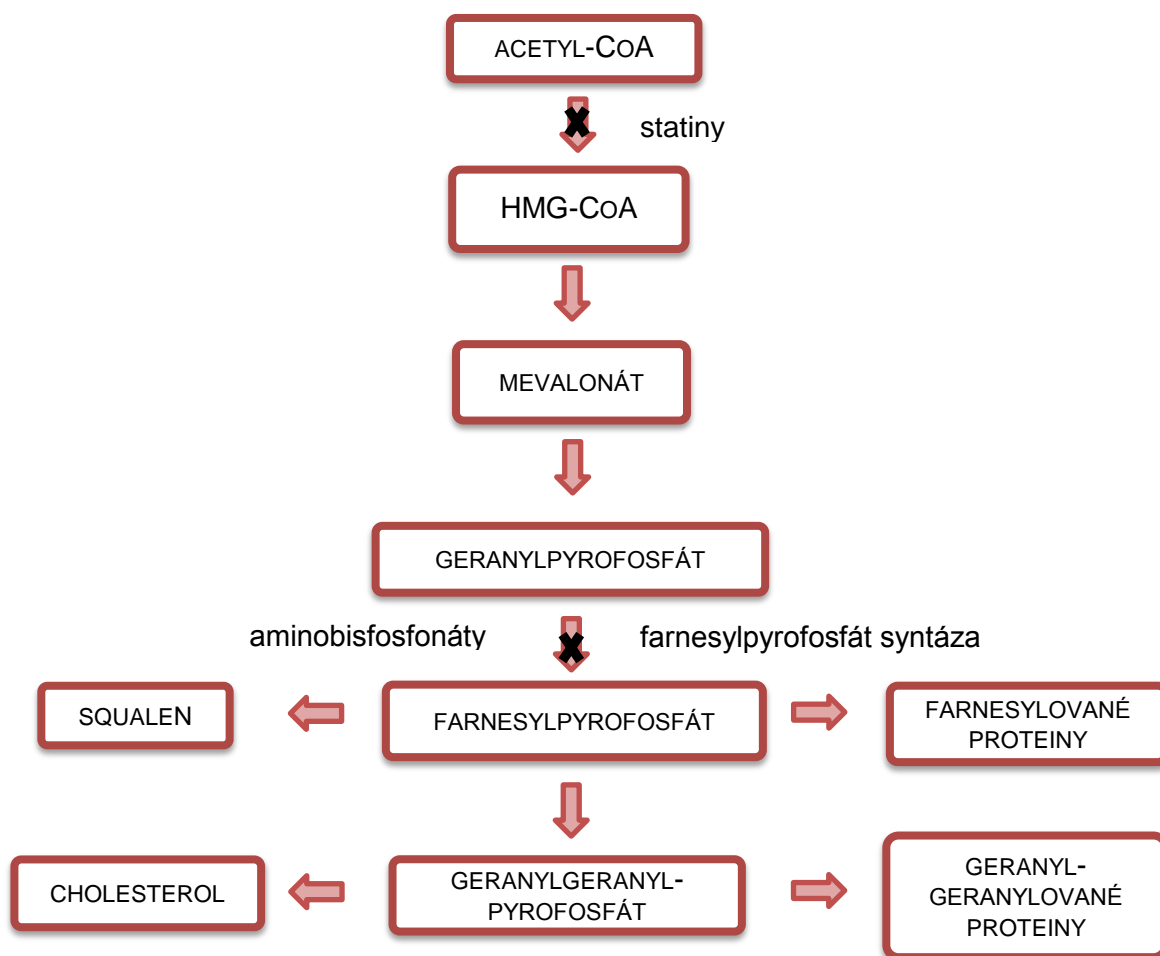
Jak již bylo naznačeno, v účinku BIS hraje klíčovou roli struktura těchto sloučenin. Postranní řetězce ovlivňují vazebnou afinitu ( $R_1$ ) a antiresorpční účinnost ( $R_2$ ). Vazebná afinita klesá v pořadí zoledronát-alendronát-ibandronát-risedronát. BIS s vyšší afinitou se budou ve větší míře vázat na kostní povrch, ale šíření kostí bude pomalejší. Naopak sloučeniny s nižší vazebnou afinitou budou ve větší míře distribuovány do vnitřní části kosti a po ukončení léčby jsou rychleji vyplavovány z kostí. [6]

Účinky NBIS jsou popsány na třech úrovních: tkáňové, buněčné a molekulární. Na tkáňové úrovni se zdá být působení všech NBIS obdobné, především způsobují snížení kostního obratu. Důkazem toho je pokles jak kostní resorpce, tak i formace. Pokles kostní resorpce však není bezprostředně následován poklesem formace. BIS účinně snižují resorpční parametry, jako je rozsah aktivní resorpční plochy a hloubka eroze. Jak u zvířat, tak i u lidí byl zaznamenán nárůst kostní hmoty vlivem BIS. [7]

Na buněčné úrovni jsou hlavním místem působení NBIS osteoklasty. Inhibují osteoklasty zprostředkovanou kostní resorpci na několika úrovních. Mohou mít vliv na formaci osteoklastu nebo na jejich aktivitu. Ke snížení počtu osteoklastů může dojít buď přímým působením na prekursorů osteoklastů, nebo nepřímo stimulací tvorby inhibitorů formace osteoklastů. Kromě toho NBIS zkracují životnost osteoklastů. [7]

Na molekulární úrovni aminobisfosfonáty inhibují farnesylypyrofosfát syntázu, klíčový enzym mevalonátové cesty syntézy cholesterolu (Obr. 4). Schopnost inhibovat tento enzym klesá v pořadí zoledronát-risedronát-ibandronát-alendronát. Zde se uplatňuje vliv postranního řetězce  $R_2$ , kdy jsou NBIS obsahující heterocykl potentnější než ty, u nichž je  $R_2$  tvořen alkylem. Enzym je inhibován nanomolárními koncentracemi NBIS. Tyto sloučeniny se vážou na vazebné místo enzymu pro geranylpyrofosfát. Tím kompetují o vazbu s přirozenými substráty tohoto enzymu, geranylpyrofosfátem a dimethylallylpyrofosfátem. [5, 6]

Inhibicí farnesylypyrofosfát syntázy dojde k zablokování syntézy farnesylypyrofosfátu a jeho následného metabolitu geranylgeranylpyrofosfátu. Tyto isoprenoidní lipidy jsou nejen stavebními kameny dalších metabolitů, ale jsou také potřebné pro post-translační modifikaci malých proteinů (prenylaci). Při tomto ději dojde k navázání patnácti až dvaceti uhlíkatých postranních řetězců (převážně geranylgeranylaci), které ukotvují GTP-vazebné proteiny k buněčné membráně osteoklastů. Zablokováním tohoto děje však nedojde k prenylaci malých GTPáz. Právě prenylované malé GTPázy jsou důležitými signálními proteiny, které regulují řadu buněčných procesů důležitých pro funkci osteoklastů. Důsledkem toho dojde k ztrátě tzv. „ruffler border“, což je aktivní část osteoklastu, dále k narušení aktinového cytoskeletu a indukci apoptózy osteoklastu. [5, 6, 11]



**OBR. 4 MEVALONÁTOVÁ CESTA SYNTÉZY CHOLESTEROLU S VYZNAČENÍM MÍSTA ÚČINKU BISFOSFONÁTŮ A STATINŮ;** volně podle [5] – Roelofs AJ, et al. 2006.

### 2.1.3 DLOUHODOBÉ ÚČINKY AMINOBISFOSFONÁTŮ

NBIS mají schopnost akumulovat se v kostech a vytvářet rezervoár, což vede k uvolňování těchto sloučenin po měsíce až roky po přerušení léčby. Studie s risedronátem a alendronátem naznačují, že pokud se léčba přeruší po třech až pěti letech podávání, snížení rizika zlomenin přetrvává alespoň po dobu jednoho až dvou let. Z tohoto důvodu se začalo uvažovat nad tím, jak dlouho má být terapie BIS prováděna. Podle Wattse a Diaba by měla po pěti až desetiletém podávání BIS následovat pauza. Doba trvání léčby a následná délka pauzy by měla být založena na posouzení rizika zlomenin a vlastnostech daného léčiva. U pacientů s mírným rizikem by měla být léčba přerušena po pěti letech a znovu nasazena v případě, že hodnota BMD přestane být stabilní nebo dojde u pacienta ke zlomenině. U pacientů s vyšším rizikem by měla být léčba prováděna po dobu deseti let a přerušení by nemělo být delší než dva roky.



Je nutno také brát zřetel na potenciální rizika, která hrozí s dlouhodobou terapií. S širokým klinickým užitím těchto léčiv se objevily méně časté nežádoucí příhody. Jedná se o osteonekrózu čelisti, která často následuje po vytržení zubu či jiném stomatologickém zákroku. Častěji byl tento nežádoucí účinek zaznamenán u onkologických pacientů, kteří dostávali vysoké dávky BIS intravenózně. S dlouhodobým užíváním BIS je také spojen výskyt atypických zlomenin v oblasti femuru. Tento jev je dáván do spojitosti s dlouhodobým potlačením kostního obratu, což vede k poruše kostní remodelace, nahromadění mikropoškození kostí a zvýšené fragilitě kostí. Také již bylo zaznamenáno několik případů vzniku karcinomu jícnu v souvislosti s užíváním perorálních BIS. Výše popsané vzácné nežádoucí účinky však nemusí být v přímém spojení s terapií BIS a u naprosté většiny pacientů přínos léčby převažuje nad riziky. [1, 6]

#### **2.1.4 KLINICKÉ ZKUŠENOSTI**

Výsledky registračních a postregistračních studií již byly shrnuty v diplomových pracích, které se tímto tématem zabývaly, proto se zaměřím na metaanalýzy a systematické přehledy publikované v nedávné době.

V roce 2011 byla publikována práce, jejíž primárním cílem bylo porovnat účinnost BIS v prevenci zlomenin vertebrálních, nevertebrálních a zlomenin kyčle u postmenopauzálních žen s osteoporózou. Pomocí Bayesovské statistiky bylo vyhodnoceno osm randomizovaných, placebem kontrolovaných studií, které se zabývaly účinky zoledronátu, alendronátu, ibandronátu, risedronátu a etidronátu. Celkově studie zahrnovaly více než 20 000 pacientek, jejichž průměrný věk byl 70 let. Dle výsledků této práce je 79% pravděpodobnost, že zoledronát je nejúčinnější alternativou pro prevenci vertebrálních zlomenin. Co se týče zlomenin v oblasti kyčle, byla zjištěna 47% pravděpodobnost, že zoledronát bude vykazovat největší snížení rizika zlomenin, následován alendronátem (37 %) a risedronátem (11 %). Možným vysvětlením nižší účinnosti perorálně podávaných BIS je jejich špatná gastrointestinální absorpce. Kromě toho, u perorálně podávaných léčiv compliance nikdy není 100%, avšak u intravenózně podávaného zoledronátu tomu tak být může. Na rozdíl od výše zmíněných údajů, největší pravděpodobnost snížení rizika nevertebrálních zlomenin (nezahrnující zlomeniny kyčle) vykazuje risedronát (87% pravděpodobnost). Toto zjištění naznačuje, že se kromě gastrointestinální absorpce a compliance uplatňují i jiné faktory. [12]

Vztahem mezi adherencí a účinností terapie osteoporózy se v posledních letech zabývala práce, která byla publikována v odborném časopisu Osteoporosis International. Tato práce zkoumala vliv nedostatečné adherence k léčbě BIS na riziko zlomenin. Z celkem patnácti studií byly provedeny tři metaanalýzy. První provedená metaanalýza,

kteřá zahrnovala 293 540 pacientek, poskytla údaje týkající se perzistence (nepřetržité trvání léčby po předepsanou dobu – od počátku do konce terapie). Z 365 sledovaných dní byly pacientky perzistentní v průměru 184 dní. Další metaanalýza zahrnovala 234 737 pacientek, které byly rovněž sledovány po dobu jednoho roku. Byla zjištěna hodnota MPR (medication possession ratio), což je poměr mezi počtem užitých dávek léčiva během určitého období a počtem dávek, které měly být v tomto období užity. Ta činila 66,93 %. Poslední provedená metaanalýza zahrnovala soubor 171 063 pacientek. U non-compliantních pacientek došlo ke zvýšení rizika fraktur o 46 % ve srovnání s compliantními pacientkami. [13, 14]

Metaanalýza z roku 2011 zahrnovala prospektivní a retrospektivní observační studie s pacientkami s osteoporózou užívající BIS, SERM či teriparatid. Z této metaanalýzy vyplývá, že se u non-compliantních pacientek zvýšilo riziko zlomeniny o přibližně 30 %. U non-persistentních pacientek to pak bylo o 30-40 %. [15]

Byl také zkoumán vztah mezi dávkou a změnou BMD v oblasti páteře u tří perorálně podávaných BIS, alendronátu, risedronátu a ibandronátu. Metaanalýza byla provedena na základě dat z 21 placebem kontrolovaných studií, které zahrnovaly více než 13 000 pacientů užívajících BIS a přes 8000 pacientů v placebo skupině. Studie provedené v devadesátých letech na zvířecích modelech ukázaly, že ibandronát je dvakrát silnější než risedronát a desetkrát silnější než alendronát. Schválené denní dávky pro terapii BIS odpovídají těmto údajům, tedy 2,5 mg/den pro ibandronát, 5 mg/den pro risedronát a 10 mg/den pro alendronát. Je však třeba zmínit, že ve studii provedené na potkanech byly BIS aplikovány převážně subkutánně. Po perorálním podání se zdá být účinnost těchto tří BIS obdobná. Výsledkem této metaanalýzy bylo zjištění, že každému zdvojnásobení dávky alendronátu odpovídal 1% nárůst BMD v oblasti páteře (platí pro rozmezí 1-20 mg/den). Pro risedronát a ibandronát platí přibližně stejná závislost. [16, 17]

Zajímavé je také porovnání antiosteoporotických léčiv z hlediska NNT (počet pacientů, kteří musí být léčeni, aby alespoň u jednoho z nich došlo k požadovanému účinku). Autoři hodnotili placebem kontrolované, randomizované, dvojitě zaslepené studie III. fáze s cílem vypočítat NNT, vztahující se ke zlomeninám v oblasti páteře a kyčle. Byla posuzována účinnost dostupných antiosteoporotických léčiv po tříletém podávání. Hodnoty byly počítány jako převrácená hodnota ARR (redukce absolutního rizika). Nejnižší NNT k zabránění vertebrální zlomeniny vykazuje po SR (9) zoledronát (14). Hodnoty pro ostatní léčiva jsou uvedeny v Tab. 2. [18]

V práci byly rovněž uvedeny hodnoty NNT, které se vztahovaly k zabránění zlomenině kyčle, zde však byly výsledky méně příznivé. Pro SR činí hodnota NNT 48, pro alendronát, risedronát a zoledronát je to pak shodně po 91. Tato analýza tedy ukazuje, že SR vykazuje nejnižší NNT pro prevenci jak vertebrálních zlomenin, tak zlomenin kyčle. [18]

**TAB. 2 HODNOTY ARR (ABSOLUTE RISK REDUCTION) A NTT (NUMBER NEEDED TO TREAT) PRO VERTEBRÁLNÍ ZLOMENINY.** Vypočítáno ze studií III. fáze po třiletém podávání antiosteoporotických léčiv (SR hodnocen po 21 měsících); volně podle [18] – Ringe JD, Doherty JG. 2010.

Antiosteoporotické léčivo	Studie	ARR	NTT
stroncium ranelát	SOTI	0,119	9
teriparatid	Neer et al.	0,090	12
zoledronát	HORIZON	0,076	14
alendronát	FIT	0,070	15
raloxifen	MORE	0,065	16
risedronát	VERT-NA	0,050	20
ibandronát	BONE	0,049	21

Další práce se zabývala porovnáním antiosteoporotických léčiv z hlediska účinnosti, s jakou snižují riziko osteoporotických zlomenin. Do metaanalýzy bylo zahrnuto 116 studií o celkovém počtu 139 647 pacientů (86 % ženy). Ti byli průměrně sledováni po dobu jednoho roku. Byla porovnáována následující léčiva: BIS (alendronát, risedronát, ibandronát, zoledronát), SERM ( raloxifen, bazedoxifen), teriparatid, denosumab, kalcium a vitamin D. SR, pamidronát, etidronát a lasofoxifen nebyly do práce zahrnuty, protože nejsou schváleny americkou FDA pro terapii osteoporózy. Kalcitonin byl rovněž vyloučen, vzhledem k tomu, že jeho vliv na prevenci zlomenin není výrazný a není užíván v dlouhodobé preventivní terapii. Zpracováním 40 studií byly získány výsledky, které porovnávaly výše zmíněná léčiva z hlediska snížení rizika zlomenin kyčle. Dle výsledků je 42% pravděpodobnost, že je nejúčinnějším léčivem teriparatid (hodnoceno Bayesovskou statistikou). Hodnota OR (odds ratio) byla pro tento rekombinantní fragment lidského parathormonu stanovena na 0,42. Tato hodnota udává, že riziko výskytu zlomenin kyčle je 0,42x menší než riziko, že se vyskytne ve skupině užívající placebo. Sestupné pořadí

podle hodnot OR ve srovnání s placebem bylo následovné: alendronát-risedronát-ibandronát-zoledronát-denosumab-vitamin D+kalcium-raloxifen-vitamin D. Dále bylo zpracováno 67 studií k porovnání léčiv z hlediska snížení rizika zlomenin vertebrálních. Teriparatid byl rovněž vyhodnocen jako neúčinnější (pravděpodobnost 49 %) a vykázal největší pravděpodobnost snížení rizika zlomenin (OR=0,30). Stejně tak ve vyhodnocení snížení rizika nevertebrálních zlomenin se ukázal neúčinnějším teriparatid (pravděpodobnost 79 %, OR=0,50). Je však také potřeba mít na paměti, že u studií s novou látkou se můžeme setkat s nadhodnocením velikosti léčebného účinku s několika prvními studiemi, čímž může být ovlivněno pořadí upřednostňující denosumab a teriparatid. Závěrem nutno také říci, že ačkoli výsledky metaanalýzy řadí do popředí teriparatid, bisfosfonáty a denosumab, rozdíly v účinnosti léčiv jsou velmi malé. [19]

Nejnovější metaanalýza pomocí Bayesovské statistiky porovnávala alendronát, risedronát, ibandronát, zoledronát a denosumab v prevenci osteoporotických vertebrálních zlomenin. V práci bylo hodnoceno 9 randomizovaných klinických studií. Ve srovnání s placebem vykazuje zoledronát největší pravděpodobnost toho, že bude neúčinnějším léčivem (52 %), následován denosumabem (46 %) a ibandronátem (1 %). V práci byly rovněž uvedeny hodnoty OR, které jsou shrnuty v Tab. 3. [20]

**TAB. 3 SROVNÁNÍ ÚČINNOSTI ANTIRESORPČNÍCH LÉČIV V PREVENCI VERTEBRÁLNÍCH**

**ZLOMENIN PODLE HODNOT OR.** Je-li  $OR < 1$ , pak riziko, že k vertebrální zlomenině dojde po podání léčiva uvedeného v řádku je menší než riziko, že k tomu dojde po podání látky uvedené ve sloupci. Je-li  $OR > 1$ , pak riziko, že k vertebrální zlomenině dojde po podání léčiva uvedeného v řádku je větší než riziko, že k tomu dojde po podání látky uvedené ve sloupci; volně podle [20] – Migliore A, et al. 2013.

	placebo	denosumab	zoledronát	ibandronát (denní forma)	risedronát
alendronát	0,50	1,63	1,65	1,04	0,89
risedronát	0,57	1,84	1,85	1,17	
ibandronát (denní forma)	0,48	1,57	1,58		
zoledronát	0,30	1,01			
denosumab	0,30				

### 2.1.5 INDIKACE

V České republice jsou přípravky obsahující alendronát, risedronát, ibandronát a zoledronát indikovány k léčbě postmenopauzální osteoporózy, ke snížení rizika vertebrálních fraktur. Alendronát, risedronát i zoledronát jsou indikováni i ke snížení rizika fraktur proximálního femuru. Risedronát a zoledronát (v množství 5 mg/100 ml) jsou jako jediní indikováni k léčbě osteoporózy u mužů s vysokým rizikem fraktur. Zoledronát je také indikován k léčbě glukokortikoidy-indukované osteoporózy a Pagetovy choroby. [8]

Alendronát, risedronát a zoledronát (5 mg/100 ml) jsou schváleny FDA k léčbě a prevenci osteoporózy u postmenopauzálních žen, k léčbě nedostatečného množství kostní hmoty u mužů, k léčbě glukokortikoidy-indukované osteoporózy u mužů i žen a k terapii Pagetovy choroby u mužů i žen. Ibandronát je schválen FDA pouze k prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy. [2]

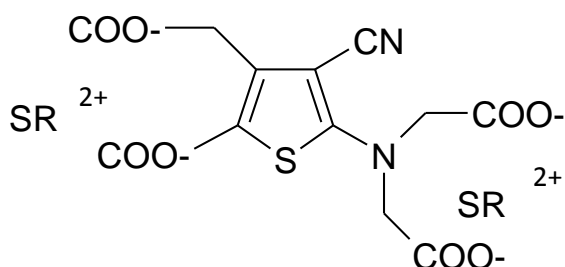
## 2.2 STRONCIUM RANELÁT

### 2.2.1 ÚVOD

Stroncium ranelát (SR) je účinné antiosteoporotikum, které je unikátní svým duálním mechanismem účinku. Toto léčivo působí na kost jak antiresorpčním, tak osteoanabolickým efektem. SR zvyšuje BMD a redukuje riziko vertebrálních a nevertebrálních zlomenin. [1, 21]

Stroncium, které je řazeno mezi stopové prvky, bylo objeveno ve Skotsku ke konci 18. století. V polovině století minulého bylo zjištěno, že po podání malého množství stabilního stroncia došlo k nárůstu kostní hmoty u pacientek s osteoporózou. Experimenty prováděné na zvířatech prokázaly, že soli stroncia snižují kostní resorpci za současného zvýšení kostní formace. V 90. letech pak byla připravena sloučenina stroncium ranelát, která zajišťuje uspokojivou biologickou dostupnost (25 %) po perorálním podání. [22, 23]

Chemicky se jedná o sůl kyseliny ranelové, která obsahuje 2 atomy stroncia v mocenství  $\text{Sr}^{2+}$ . Konkrétně distroncium-5-[bis(karboxymethyl)amino]-4-cyano-3-(karboxymethyl)thiofen-2-karboxylát (Obr. 5).



**OBR. 5 STRUKTURNÍ CHEMICKÝ VZOREC  
STRONCIUM RANELÁTU**

(vytvořeno v programu MDL ISIS draw 2.5)

SR není schválen americkou FDA, ale od roku 2004 je licencován pověřeným orgánem EU, European Medicines Agency (EMA). Od téhož roku je zaregistrován v České republice pod názvy PROTELOS<sup>®</sup> a OSSEOR<sup>®</sup>. V současné době je v ceníku pojišťovny pouze přípravek PROTELOS<sup>®</sup> 2G. [8]

V květnu roku 2013 vydala EMA doporučení omezit užívání přípravku PROTELOS/OSSEOR na základě posouzení dat, která ukazují riziko závažných srdečních obtíží. Rovněž zahájila celoevropské přehodnocení přípravků s obsahem SR. Dle tohoto doporučení by měly být tyto přípravky předepisovány pouze k léčbě závažné osteoporózy

u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem fraktur a k terapii závažné osteoporózy u mužů s vysokým rizikem fraktur. Rovněž se léčba stává kontraindikovanou pro pacienty se současnou nebo prodělanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen, cerebrovaskulárním onemocněním či s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí. [24]

V lednu tohoto roku pak Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik (PRAC) Evropské lékové agentury doporučil pozastavení registrace přípravků PROTELOS/OSSEOR a jejich používání. Po dalším přezkoumání Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP) však nebylo zrušení registrace těchto přípravků podpořeno. [25]

### **2.2.2 MECHANISMUS ÚČINKU**

Zcela přesný mechanismus účinku tohoto antiosteoporotického léčiva není doposud znám. Existuje velké množství důkazů podporujících teorii duálního mechanismu účinku SR. Pro vysvětlení jeho antiresorpčního efektu máme důkazy o tom, že snižuje diferenciaci a aktivitu osteoklastů a zároveň zvyšuje jejich apoptózu. Co se týče osteoanabolického účinku, je známo, že SR zvyšuje diferenciaci osteoblastů z progenitorů, podporuje jejich aktivitu a reguluje osteoblasty indukovanou osteoblastogenezi. Dále zvyšuje syntézu kolagenu. Bylo také objeveno, že SR působí v některých typech buněk agonisticky na kalciový receptor (CaSR), čímž aktivuje syntézu inositoltrifosfátu a signalizaci proteinkinázou. K tomuto receptoru má však nižší afinitu než je tomu u iontů vápenatých, proto ovlivňuje činnost tohoto receptoru pouze v kostní tkáni. [21, 22, 26]

### **2.2.3 PREKLINICKÉ STUDIE**

V rámci preklinického hodnocení byly jeho účinky zkoumány na zvířecích modelech. U zdravých dospělých myší došlo po podání SR ke zvýšení kostní formace a k nárůstu kostní hmoty. U zdravých potkanů vedl SR k nárůstu kostní hmoty v oblasti lumbální páteře a femuru. Tento efekt byl spojen s nárůstem počtu trámčů a s jejich zesílením, což naznačilo, že SR má příznivý vliv na kostní mikroarchitekturu. Rovněž došlo ke zvýšení pevnosti kostí. Dále byl zkoumán vliv SR na dospělé opice, u kterých se projevuje kostní remodelace jako u lidí. Byl zkoumán vliv tohoto léčiva na alveolární kost (výběžek čelisti) a bylo zjištěno, že SR snižuje kostní resorpci a zvyšuje mineralizaci povrchu kosti. [22, 23, 26, 27, 28]

Na základě dat získaných studiem zdravých zvířat se očekávalo, že SR by mohl být účinný v prevenci úbytku kostní hmoty u zvířat s osteoporózou. Proto byly podrobeny

zkoumání ovarektomované křisy, u kterých dochází k úbytku kostní hmoty v důsledku deficitu estrogenů. SR byl podáván těmto krysám preventivně, což zabránilo úbytku kostní tkáně. U ovarektomovaných krys s úbytkem kostní tkáně SR omezil redukci kostního minerálu a vedl k nárůstu kostní tkáně. V jiném modelu bylo prokázáno, že SR zabránil zvýšené kostní resorpci u imobilizovaných potkanů. [23, 27]

Pro vysvětlení duálního mechanismu účinku byly také provedeny in vitro studie. V tkáňových kulturách kostní tkáně myši SR inhiboval kostní resorpci o přibližně 30 % a snižoval aktivitu osteoklastů o zhruba 30 %. Další in vitro studie ukazuje, že SR má pozitivní vliv na kostní formaci. U tkáňových kultur izolovaných z potkanů došlo vlivem tohoto léčiva ke zvýšení replikace preosteoblastických buněk. [22]

#### **2.2.4 KLINICKÉ ZKUŠENOSTI**

V posledních letech byla provedena řada klinických studií II. a III. fáze u postmenopauzálních žen.

V rámci II. fáze klinického hodnocení SR byla publikována studie STRATOS (STrontium Ranelate for Treatment of OSteoporosis). Cílem této studie bylo zjistit bezpečnost a účinnost různých dávek SR a určit jeho optimální léčebnou dávku. Jednalo se o randomizovanou, multicentrickou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii. Do této studie bylo zařazeno celkem 353 postmenopauzálních žen, jejichž průměrný věk byl mezi 45-47 lety. U těchto žen byla prokázána osteoporóza a již prodělaly alespoň jednu zlomeninu v oblasti páteře (T-skóre lumbální páteře < -2,4). Pacientky byly náhodně rozděleny do čtyř skupin. Bylo jim podáváno buď placebo nebo SR v denních dávkách 0,5 g/d, 1 g/d či 2 g/d. [29]

Primárním cílem této studie bylo zjišťování změn BMD v oblasti lumbální páteře, sekundárně byly hodnoceny změny BMD v oblasti femuru, výskyt nových vertebrálních deformit a hodnocení biochemických markerů. Všechny pacientky byly po celou dobu studie suplementovány vápníkem v dávce 500 mg/d a vitamínem D 800 IU/d. Po dvou letech byly hodnoceny změny BMD lumbální páteře, přičemž se došlo k závěru, že se zvyšovala v závislosti na dávce. Ve skupině SR 2 g/d došlo k nárůstu BMD v oblasti lumbální páteře o 7,3 %, v oblasti krčku kosti stehenní pak BMD vzrostlo o 3,1 % za 12 měsíců. Analýza biochemických markerů kostní formace a resorpce ukázala, že ve skupinách dostávajících SR došlo k vzestupu alkalické fosfatázy (ukazatel kostní formace) a naopak k poklesu vylučování N-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu (marker kostní resorpce). Nebyly zaznamenány statisticky významné změny v sérovém osteocalcinu a prokolagenu. S ohledem na účinnost a bezpečnost byla jako optimální terapeutická dávka vybrána dávka 2 g/d. [29]



V průběhu dalších let pak byly provedeny studie III. fáze klinického hodnocení. Těmto studiím předcházela pilotní studie FIRST (Fracture International Run-in for Strontium ranelate Trial), jejímž cílem bylo normalizovat hladiny vápníku a vitamínu D u více než 9000 pacientek. [21]

Studie SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) hodnotila vliv SR na prevenci vertebrálních zlomenin. Do studie bylo zařazeno 1649 postmenopauzálních žen starších padesáti let s alespoň jednou osteoporotickou zlomeninou v oblasti páteře. Pacientky byly na základě randomizace rozděleny do skupiny užívající SR 2 g/d a do skupiny s placebem. Na konci prvního roku léčby se ve skupině užívající SR snížilo riziko nových vertebrálních zlomenin o 49 %. Po celé tři roky trvání studie bylo u pacientek se SR nižší riziko nových zlomenin v oblasti páteře o 41 % oproti placebo. Na základě těchto dat byla stanovena hodnota NNT SR na 9, což znamená, že 9 pacientek musí být léčeno tímto léčivem po dobu tří let, aby se zabránilo alespoň u jedné z nich vertebrální zlomenině. Od počátku studie vzrostla BMD po tříletém podávání SR o 12,7 % v oblasti lumbální páteře, o 7,2 % v oblasti krčku kosti stehenní a o 8,6 % v oblasti kyčle.

Při hodnocení markerů kostního obrátu se dospělo ke stejnému zjištění jako v předchozích studiích, tedy že koncentrace alkalické fosfatázy byly vyšší ve skupině užívající SR oproti placebo skupině a naopak koncentrace C-terminálního telopeptidu byly u skupiny se SR nižší. U 20 pacientek byla také odebrána biopsie a na základě histomorfometrických vyšetření nebyly zjištěny žádné známky osteomalacie. [30]

Tato studie byla následně prodloužena o další dva roky. Po čtyřech letech léčby byla polovina pacientek užívajících SR převedena na placebo (N = 284) a druhá polovina pokračovala v užívání SR (N = 288), zatímco všechny pacientky užívající během prvních 4 let placebo byly převedeny na SR (N = 577). Po čtyřech letech léčby došlo k poklesu rizika vertebrálních zlomenin o 33 % a u pacientů se dvěma či více prevalentními vertebrálními zlomeninami až o 36 %. Dále byla stanovena hodnota NNT SR na 11 pro čtyřletou terapii. Celkový počet nových vertebrálních zlomenin byl významně nižší ve skupině užívající SR oproti placebo skupině. Během pátého roku byl u skupiny, ve které se pokračovalo v podávání SR, pozorován další nárůst BMD v oblasti lumbální páteře. Naopak ve skupině, která byla převedena ze SR na placebo, došlo k poklesu BMD o  $-3,2 \% \pm 5,8 \%$ , nicméně hodnoty byly na konci šedesátého měsíce vyšší oproti bazálním hodnotám. U třetí skupiny, kde byly převedeny pacientky z placebo na SR, došlo během posledních dvanácti měsíců k nárůstu BMD o  $5,3 \% \pm 7,3 \%$ . V rámci této studie byla také provedena analýza kvality života u 1250 pacientek. Byl využit dotazník SF-36<sup>®</sup> a dále QUALIOST<sup>®</sup>. Po čtyřleté terapii SR došlo u pacientek k zlepšení mentálního i fyzického skóre. [31]

K vyhodnocení vlivu SR na periferní skelet byla provedena studie TROPOS (TReatment Of Peripheral Osteoporosis). Do studie bylo zařazeno 5091 žen, jejichž BMD v oblasti krčku kosti stehenní odpovídala T-skóre  $< -2,5$  SD a které byly starší 74 let nebo ve věku mezi 70 – 74 let s jedním dalším rizikovým faktorem. Pacientky byly náhodně rozděleny do skupiny užívající SR v dávce 2 g/d po dobu pěti let nebo do skupiny užívající placebo. Hlavní statistická analýza byla provedena po 3 letech. Výsledkem této analýzy bylo zjištění, že u pacientů užívajících SR došlo k snížení rizika všech nevertebrálních zlomenin o 16 % oproti placebo. U hlavních nevertebrálních fraktur (krček kosti stehenní, zápěstí, pánev a kost křížová, žebra a kost hrudní, klíční kost, pažní kost) došlo k poklesu rizika zlomenin o 19 %. U nejrizikovější skupiny žen (starších 74 let a s T-skóre v oblasti krčku kosti stehenní  $\leq -3$  SD) došlo ke snížení rizika zlomeniny krčku kosti stehenní až o 36 %. Hodnoty BMD dosahovaly v oblasti krčku kosti stehenní po tříleté terapii nárůstu o 8,2 %, v oblasti celé kyčle pak dokonce 9,8 %. Ve všech předchozích studiích nebyly zaznamenány významné nežádoucí účinky terapie SR. V rámci této studie byl zaznamenán výskyt nauzei, průjmu, bolesti hlavy, dermatitidy a ekzému během prvních tří měsíců léčby. Po třech měsících nebyl zaznamenán žádný rozdíl mezi skupinami, co se týče nauzei a průjmu. [32]

Spojením údajů ze studií SOTI a TROPOS byla provedena metaanalýza vlivu SR na riziko vertebrálních a nevertebrálních zlomenin. Po vyhodnocení bylo zjištěno, že léčba SR byla spojena s 31% snížením všech klinických osteoporotických zlomenin a s 40% snížením vertebrálních fraktur. [33]

Skupina kolem doktora Reckera se rozhodla porovnat vliv teriparatidu (syntetický rekombinantní fragment lidského parathormonu) a SR na kostní biopsie a biochemické markery kostního obratu u postmenopauzálních žen s osteoporózou. Hodnotili vliv na kostní remodelaci a histomorfometrické vlastnosti po subkutánním podání teriparatidu (N = 29) a perorálním podání SR (N = 22) po šesti měsících léčby. V rámci této studie došli k výsledkům, že teriparatid vyvolal výrazný nárůst markerů kostní formace a resorpce, čímž byla potvrzena osteoanabolická aktivita teriparatidu, nikoli však SR. Vliv SR na kostní remodelaci a buněčnou aktivitu byl mírnější. Toto zjištění vede k domněnkám, že vliv SR na redukci zlomenin může být zprostředkovaný jiným mechanismem účinku, než jaký je pozorován u osteoanabolických nebo silnějších antiresorpčních látek. [34]

V roce 2010 byl také porovnáván vliv na kostní formaci mezi SR a alendronátem, což je nejčastěji užívaný BIS. Byla prováděna párování biopsií, které byly získány celkem od 268 postmenopauzálních žen s osteoporózou, které byly léčeny jedním z těchto dvou léčiv. Porovnávání bylo prováděno na základě plochy mineralizovaných povrchů. Ta byla stanovena po půl roce léčby a následně po jednom roce. Výrazně vyšší byla u pacientek

léčených SR než u těch, jež dostávaly alendronát (4,91 % ve srovnání s 0,28 % po jednom roce léčby). [35]

Jelikož BIS jsou ve Velké Británii často léčivem první volby, byla zde provedena studie zkoumající vliv předchozí terapie BIS na účinnost terapie SR. Do studie bylo přijato 60 žen bez předchozí terapie BIS a 60 žen, u nichž byly BIS podávány po dobu delší než 1 rok, jež ukončily léčbu během posledního měsíce v důsledku nedostatečné odpovědi nebo nežádoucích účinků. Po 12 měsících podávání SR došlo ve skupině bez předchozí terapie BIS k nárůstu BMD v oblasti páteře o 5,6 % a o 3,4 % v oblasti proximálního femuru. Pro porovnání, u skupiny s předchozí terapií BIS došlo k nárůstu BMD v oblasti lumbální páteře pouze o 2,1 % beze změn BMD v oblasti proximálního femuru. U obou sledovaných skupin však došlo po dvouletém podávání k nárůstu BMD, z čehož lze vyvodit závěry, že u pacientek bez předchozí terapie BIS došlo k rychlejšímu nárůstu BMD. [36]

### **2.2.5 INDIKACE**

Antiosteoporotikum SR je v současné době indikován k léčbě závažné osteoporózy u žen po menopauze s vysokým rizikem zlomeniny ke snížení rizika vertebrálních a kyčelních fraktur. Rovněž pak k léčbě závažné osteoporózy u dospělých mužů se zvýšeným rizikem fraktury. [8]

## 2.3 SELEKTIVNÍ MODULÁTORY ESTROGENNÍCH RECEPTORŮ

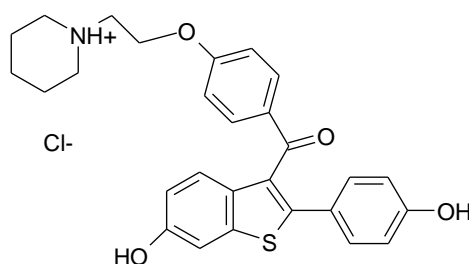
### 2.3.1 ÚVOD

Selektivní modulátory estrogenních receptorů (Selective Estrogen Receptor Modulators – SERM) představují skupinu léčiv, která vykazuje selektivní agonistické nebo antagonistické účinky v tkáních citlivých na působení estrogenů. Dle ATC klasifikace tato skupina zahrnuje raloxifen, bazedoxifen, lasofoxifen, což jsou zástupci druhé generace SERM a ormeloxifen, který je zástupcem třetí generace SERM. V České republice je v současné době v indikaci léčby a prevence OP na trhu pouze raloxifen, proto se jím v práci budu podrobně zabývat. [8]

### 2.3.2 RALOXIFEN

Raloxifen je nesteroidní syntetická látka, která je díky své terciální struktuře schopna vazby na estrogenové receptory (ER). Působí jako antagonistu estrogenu v tkáni prsu i endometria, avšak v kostní tkáni jsou zachovány agonistické účinky estrogenu. Mimo to i příznivě ovlivňuje metabolismus lipoproteinů, bylo prokázáno výrazné snížení hladin LDL cholesterolu i celkového cholesterolu, avšak koncentrace HDL cholesterolu a triacylglycerolů nebyly ovlivněny. [37, 40, 41]

Z chemického hlediska se jedná o benzothiofenový derivát, konkrétně [6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-benzothiofen-3-yl]-{4-[2-(1-piperidyl)ethoxy]fenyl}-methanon (Obr.6). V současné době je jediným preparátem na českém trhu EVISTA<sup>®</sup> 60MG, která je v ceníku pojišťovny. [8]



OBR.6 STRUKTURNÍ CHEMICKÝ

VZOREC RALOXIFENU

(vytvořeno v programu MDL ISIS draw 2.5)

### 2.3.2.1 MECHANISMUS ÚČINKU

Základem účinku estrogenů a strukturně obdobných molekul, především 17 $\beta$ -estradiolu (E2), je jejich vazba na ER. Tyto receptory patří do třídy tzv. nukleárních receptorů.

Rozlišujeme dva druhy ER. ER $\alpha$ , které většinou plní roli aktivátorů, a ER $\beta$ , jež mohou naopak inhibovat ER $\alpha$  tím, že s ním vytvoří heterodimer. Obě isoformy se nachází v celé řadě tkání. ER $\alpha$  jsou lokalizovány např. v uteru, prostatě (stroma), varlately (Leydigovy buňky), nadvarlately, kostech, prsu, játrech a tukové tkáni. ER $\beta$  se nachází v tlustém střevě, prostatě (epitel), varlately, kostní dřeni, slinných žlázách nebo cévách. Estrogenové receptory  $\alpha$  i  $\beta$  jsou v buňkách theca ovariálních folikulů nebo folikulárních buňkách ovarií a v centrálním nervovém systému. [38, 39, 40]

K aktivaci receptoru je nutné navázání agonisty. Stejně tak jako u ostatních receptorů pro steroidní hormony, i ER musí vytvářet dimery, prostřednictvím nichž pak ovlivňují transkripci genů. Je-li přítomný vhodný ligand, dochází ke změně fyzikálně chemických vlastností ER. V důsledku těchto změn pak receptor může vytvořit komplex ER-ligand. Tyto komplexy vytváří dimery a následně interagují se specifickou oblastí DNA, estrogen responzivní jednotkou (ERE). Díky této interakci je jak pozitivně, tak negativně ovlivňována transkripce estrogeny regulovaných genů. Ty jsou pak překládány do struktury proteinů, které jsou zodpovědné za estrogení vliv na cílové tkáni. [39, 40, 41]

Smíšené farmakologické účinky SERM jsou dány jednak rozdílnou expresí ER v různých tkáních, dále rozdílnou konformací ER po navázání ligandu a rozdílnou expresí koregulačních proteinů. Více jak 20 koregulačních proteinů ovlivňuje transkripci. Jednak ji mohou stimulovat (koaktivátory) a jednak inhibovat (korepresory). [41]

Je také známo, že ER nemají jednoduché vazebné místo, ale že mají dvě různé domény. Jedna je pro estrogení typ ligandů a druhá pro antiestrogení typ ligandů a SERM. Z toho plyne, že o tom, zda ligand bude mít čistě agonistický účinek, částečně agonistický účinek či čistě antagonistický účinek rozhoduje také to, na jakou stranu ER se ligand naváže. [40]

### 2.3.2.2 ÚČINKY RALOXIFENU NA KOSTNÍ HMOTU

Estrogen a jeho receptory hrají důležitou roli v regulaci kostního metabolismu a deficit tohoto hormonu u postmenopauzálních žen je hlavní příčinou vzniku osteoporózy.

Kostní buňky obsahují obě isoformy ER, ale je známo, že koncentrace ER $\beta$  jsou vyšší ve spongiózní tkáni, zatímco ER $\alpha$  se vyskytují více v tkáni kompaktní. Raloxifen se váže na ER a s pomocí několika proteinů může aktivovat specifickou sekvenci DNA známou jako raloxifen responzivní jednotku (RRE). Tato oblast DNA pak ovlivní řadu

genů, které jsou překládány do struktury proteinů. Ty pak odpovídají za agonistické účinky raloxifenu na kostní tkáň. [40,41]

Kromě tohoto účinku, raloxifen snižuje produkci interleukinu-6 (IL6), který stimuluje aktivitu osteoklastů. Tento lék také zvyšuje produkci transformujícího růstového faktoru  $\beta_3$  (TGF-  $\beta_3$ ), čímž se snižuje počet osteoklastů. Tyto dva zmíněné účinky tak brání nekontrolovatelné osteoresorpci a zvyšují tak BMD. [38,40]

### 2.3.2.3 KLINICKÉ ZKUŠENOSTI

Největší studií zabývající se účinností raloxifenu byla klinická studie MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Primárním cílem této randomizované, placebem kontrolované studie bylo určit vliv raloxifenu na riziko zlomenin obratlových těl i nevertebrálních zlomenin. Do této studie bylo zařazeno 7705 postmenopauzálních žen s osteoporózou, průměrný věk pacientek byl 67 let, průměrná hodnota T-skóre lumbální páteře činila -2,5 SD. Účastnice byly rozděleny do dvou studijních skupin podle hodnot jejich T-skóre a v závislosti na množství a závažnosti prodělaných zlomenin. Následně pak byly randomizovány a po dobu 36 měsíců dostávaly 60 mg raloxifenu, 120 mg raloxifenu nebo placebo. Všechny ženy po vstupu do studie užívaly 50 mg vápníku a 400-600 IU cholekalciferolu. Po 36 měsících, 503 žen prodělalo jednu nebo více nových zlomenin obratlů a dle očekávání, největší procento z nich užívalo placebo. Ve skupině užívající 120 mg raloxifenu byla pozorována nižší incidence zlomenin ve srovnání se skupinou, která obdržela 60 mg raloxifenu denně. V porovnání s hodnotami u pacientek užívajících placebo, BMD vzrostla o 2,1 % v oblasti proximálního femuru a o 2,6 % v oblasti lumbální páteře. Tato studie však podpořila předchozí pozorování, která došla k závěru, že zvýšení BMD není přímo úměrné snížení rizika zlomenin. Raloxifen je tedy schopen snížit riziko zlomenin obratlů o 30-50 %, jeho vliv na snížení rizika zlomeniny krčku kosti stehenní však nebyl v této studii prokázán. Z nevertebrálních zlomenin bylo statisticky významné pouze snížení rizika zlomeniny kotníku. [42]

Vysvětlením paradoxního poklesu rizika zlomenin obratlů bez úměrného zvýšení BMD se ve své práci zabývali vědci Riggs a Melton. Rozvinuli hypotézu, že látky s antiresorpční aktivitou, tedy i raloxifen, jsou schopny redukovat riziko vertebrálních zlomenin bez významného zvýšení BMD díky jejich schopnosti normalizovat vysoký kostní obrat. Ten má nepříznivý vliv na mikroarchitekturu spongiózní kosti. U kosti kortikální vysoký kostní obrat zvyšuje poréznost kosti, avšak bez zásadního narušení mikroarchitektury. Tím lze vysvětlit i nedostatečný účinek raloxifenu na snížení rizika nevertebrálních zlomenin. [43]

Vůbec nejdelší placebem kontrolovanou studií, která se zabývala sledováním vlivu raloxifenu na výskyt zlomenin u postmenopauzálních žen, byla osmiletá studie CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista). Tato studie byla pokračováním čtyřleté studie MORE. Primárním cílem bylo posouzení účinků terapie raloxifenem na incidenci invazivního karcinomu prsu. Mimo to byl také sledován vliv léčiva na frekvenci nevertebrálních zlomenin. Zatímco studie MORE porovnávala tři skupiny: raloxifen 60 mg/den, raloxifen 120 mg/den a placebo, studie CORE porovnávala raloxifen 60 mg/den s placebem. Výsledkem této studie bylo zjištění, že riziko invazivního estrogen-receptor pozitivního karcinomu prsu bylo při terapii raloxifenem signifikantně redukováno o 66 % v porovnání s placebem. Dále bylo v souladu s předchozími zjištěními potvrzeno, že užívání raloxifenu po dobu osmi let nemělo signifikantní vliv na riziko vzniku nových nevertebrálních zlomenin ve srovnání s placebem. [44]

Vliv raloxifenu na incidenci invazivního karcinomu prsu byl posuzován také v rámci studie RUTH (Raloxifene Use for The Heart). Primárním cílem této studie bylo posouzení rizik a přínosů léčby raloxifenem u postmenopauzálních žen s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) nebo s více rizikovými faktory pro ICHS. Výsledkem této pětileté studie bylo zjištění, že ve srovnání s placebem, raloxifen nemá významný vliv na riziko vzniku primárních koronárních příhod a redukuje riziko invazivního karcinomu prsu. Incidence cévní mozkové příhody (CMP) se výrazně nelišila mezi skupinami, avšak incidence fatální CMP byla o 49 % vyšší ve skupině užívající raloxifen než ve skupině s placebem. Zároveň bylo ve studii RUTH prokázáno, že raloxifen neredukuje riziko estrogen-receptor negativního invazivního karcinomu prsu. [45]

Vlivem raloxifenu na snížení rizika vertebrálních zlomenin se zabývala meta-analýza, zahrnující sedm randomizovaných, dvojitě zaslepených studií. Byl porovnáván vliv raloxifenu 60 mg/den a 120 mg/den ve srovnání se 150 mg/den. Hodnota OR pro raloxifen 60 mg/den byla stanovena na 0,6. Z toho vyplývá, že riziko výskytu nové vertebrální zlomeniny je o 40 % nižší pro pacienty užívající raloxifen 60 mg/den, než pro pacienty užívající placebo. Ve skupině užívající vyšší dávky raloxifenu byla hodnota OR stanovena na 0,51. Riziko výskytu nové vertebrální zlomeniny je tedy o 49 % nižší pro pacienty užívající raloxifen 120/150 mg/den ve srovnání s placebo skupinou. [46]

V rámci České republiky zatím nebyla provedena žádná studie týkající se raloxifenu. Jsou však známy výsledky slovenské neinterventní klinické studie CORAL (COmpliance with RALoxifene). Primárním cílem této studie bylo zjištění compliance patientek užívajících raloxifen. Sekundárně byl zkoumán vliv na kvalitu života, spokojenost s léčbou a bezpečnost léčby. Průměrný věk patientek zařazených do studie byl 63 let. Uspokojivá compliance (užití více jak 80 % medikace) byla prokázána u více

než 90 % žen, naprosté dodržení léčebného režimu pak u 58 %. U pacientek, které plně dodržovaly předepsané dávkování, byl zjištěn lepší zdravotní stav a kvalita života. [47]

#### **2.3.2.4 INDIKACE**

Hlavní indikací raloxifenu je léčba a prevence osteoporózy u postmenopauzálních žen, a to jak v České republice, tak ve světě. Kromě toho, že v mnoha studiích prokázal své účinky na redukci rizika vertebrálních zlomenin, působí rovněž prospěšně na metabolismus lipidů a prsní tkáň. Je proto užitečný zejména u žen s osteopenií nebo postmenopauzální osteoporózou s poruchou lipidového spektra či rizikovými faktory pro karcinom prsu. [40, 41]

Raloxifen byl v roce 2007 schválen americkou FDA rovněž v indikaci snížení rizika vzniku invazivního karcinomu prsu u postmenopauzálních žen s osteoporózou či s vysokým rizikem vzniku invazivního karcinomu prsu. [48]



## 3. VLASTNÍ VÝZKUM

### 3.1 METODIKA

Předkládaná práce je dílčí analýzou dotazníkového šetření s názvem **Adherence k léčbě perorálními bisfosfonáty** zaměřeného na výzkum adherence pacientek s osteoporózou k léčbě BIS. Vzhledem k tomu, že adherence významným způsobem ovlivňuje průběh farmakoterapie a je pro její úspěšnost nezbytným předpokladem, na Katedře sociální a klinické farmacie se tímto tématem dlouhodobě zabýváme. Navazujeme na multicentrické dotazníkové šetření provedené na této katedře v roce 2004 s názvem Analýza farmakoterapie osteoporózy v běžné klinické praxi. Tato práce je však první prací, která zahrnuje rovněž pacientky léčené ibandronátem.

#### 3.1.1 USPOŘÁDÁNÍ

- Průřezové dotazníkové šetření

##### **SBĚR DAT:**

- Formou anonymního dotazníku

Dotazník byl předkládán ženám splňujícím vstupní kritéria a byl určen k samostatnému vyplnění. V případě, kdy respondentka nemohla vyplnit dotazník samostatně, byl vyplněn s pomocí zdravotní sestry. Sběr dat probíhal od listopadu 2012 do března 2013.

##### **CENTRA:**

Projekt byl realizován v pěti osteocentrech České republiky, které zajišťují specializovanou péči pacientům s osteoporózou. Osteocentra jsou součástí následujících nemocnic: Fakultní nemocnice Hradec Králové; Revmatologický ústav, Praha; Fakultní nemocnice Olomouc; Pardubická krajská nemocnice; Nemocnice Havlíčkův Brod.

#### 3.1.2 ÚČASTNÍCI:

Ženy s rizikem osteoporotické zlomeniny, které byly ochotné vyplnit předložený dotazník. Do studie byly zařazeny pacientky splňující následující vstupní kritéria:

1. Věk 55 let a více
2. Diagnostikovaná osteoporóza nebo osteopenie (T-skóre < -1 SD). Diagnóza byla získána z lékařských záznamů a byla založena na nejnovějších měřeních BMD (v oblasti páteře nebo kyčle, DXA, WHO kritéria)

3. Současná farmakologická léčba osteoporózy pomocí perorálních BIS (alendronát, risedronát nebo ibandronát).

Počet účastnic v rámci jednoho pracoviště kolísal od 63 do 176. Celkově bylo do studie zahrnuto 518 žen, které souhlasily s účastí a navrátily dotazníkový formulář. Z nashromážděných dotazníků pak bylo 56 vyloučeno, jelikož účastnice nespecifikovaly, jaký konkrétní BIS užívají. Dále byla provedena pre-analýza výsledných ukazatelů, aby byla posouzena konzistence výsledků mezi jednotlivými centry a způsobem vyplnění dotazníků (samostatně či s pomocí zdravotní sestry). U podskupiny, která k vyplnění dotazníku využila pomoc zdravotní sestry (N = 99) byla zjištěna výrazně vyšší compliance ve všech parametrech (P < 0,001 pro každý parametr). Z tohoto důvodu byla tato podskupina z analýzy vyloučena.

### 3.1.3 STRUKTURA DOTAZNÍKU:

Plné znění dotazníku je uvedeno v Příloze 1.

Ve čtyřstránkovém anonymním dotazníku byly zjišťovány informace o:

1. Obecných sociodemografických a zdravotních charakteristikách (věk, věk nástupu menopauzy, úroveň dosaženého vzdělání, kouření, množství současně užívaných léků vázaných na předpis, vlastní hodnocení zdravotního stavu, způsob života – sama či nikoliv);
2. Charakteristikách specifických pro osteoporózu (prodělané osteoporotické zlomeniny, délka léčby osteoporózy, současná léčba BIS);
3. Adherenci k současné léčbě BIS
  - Celkové adherenci s použitím české verze dotazníku „Osteoporosis-Specific Morisky Medication Adherence Scale“, OS-MMAS (Donald E. Morisky); [49]
  - Compliance k doporučením, jak správně užívat BIS, s využitím pěti jednoduchých otázek; [50]
4. Názoru na léčbu BIS („nezbytnost“ vs. „obavy“) s využitím české verze dotazníku „Beliefs about Medicines Questionnaire Specific“ (BMQ-CZ).

Jelikož všechny součásti tohoto dotazníku již byly použity dříve, nebylo nutno provádět pilotáž. Vzhledem k tomu, že byl kladen velký důraz na anonymitu respondentek, nebyly upozorňovány na překontrolování dotazníku a doplnění chybějících odpovědí.

### 3.1.4 CÍLOVÉ PARAMETRY:

V této práci používáme následující pojmy: compliance, persistence a adherence. Compliance je definována jako užívání léků v předepsaný čas, v předepsaném množství nebo předepsaným způsobem. Z tohoto důvodu v práci používáme termín compliance pro vyjádření takového užívání, které je ve shodě s doporučeným léčebným režimem. Adherence je chápána jako nadřazený pojem pro compliance a persistenci. [51]

Výsledky související s adherencí jsme hodnotili níže uvedenými instrumenty. V této práci se zabýváme pouze compliance k doporučením, jak správně užívat BIS.

#### 3.1.4.1 ADHERENCE ZALOŽENÁ NA OS-MMAS

*Moriskyho specifický dotazník dodržování farmakoterapie osteoporózy (OS-MMAS) je modifikovanou verzí MMAS-8. Dotazník je složen z 8 jednoduchých otázek zaměřených na compliance, persistenci a pohodlnost užívání léků. Na otázky 1-7 (M1-7) je možnost odpovědi ano/ne, otázka 8 (M8) je ohodnocena 5bodovou Likertovou škálou (charakterizující frekvenci chování). Škála OS-MMAS může nabývat skóre v rozsahu 0 až 8 a je rozdělena do následujících tří úrovní adherence: vysoká adherence (skóre 8), střední adherence (od 6 do 8) a nízká adherence (skóre < 6). Pro účel studie byl použit český autorizovaný překlad.*

#### 3.1.4.2 COMPLIANCE K DOPORUČENÍM, JAK SPRÁVNĚ UŽÍVAT BISFOSFONÁTY

Účastnice byly požádány o poskytnutí informací týkajících se toho, jak je BIS užíván:

- a) Jakou tekutinou lék zapijíte?
- b) Jakým množstvím?
- c) Jak dlouho poté zůstanete ve vzpřímené poloze? (minut)
- d) Jak dlouho poté snídáte (najíte se)? (minut)
- e) Zapijíte s tímto lékem současně ještě jiné léky? Ano/Ne

Compliance s každým jednotlivým pokynem byla hodnocena v souladu s doporučením příslušných výrobců. Ti uvádějí jako vhodnou tekutinu sklenici čisté vody (pro alendronát  $\geq 200$  ml, risedronát  $\geq 120$  ml, ibandronát 180-240 ml). Doba, po kterou by měl pacient po užití BIS zůstat ve vzpřímené poloze, je pro alendronát a risedronát 30 minut, pro ibandronát pak 60 minut. Po stejné časové intervaly by se rovněž nemělo jíst, pít jinou tekutinu než čistou vodu a užívat další léky. [8]

### 3.1.4.3 POSTOJE K LÉČBĚ BISFOSFONÁTY („NEZBYTNOST“ VS. „OBAVY“) S VYUŽITÍM BMQ – SPECIFICKÉ ŠKÁLY

*Pro úplnost uvádíme charakteristiku dotazníku zaměřeného na postoje k léčbě BIS, které byly v rámci projektu rovněž hodnoceny. Jejich analýzou se bude zabývat další diplomová práce. BMQ – specifická škála je 11 položková škála, která má dvě domény – „nezbytnost“ a „obavy“. Zjišťuje pacientovo vnímání potřebnosti předepsané medikace pro kontrolu jeho onemocnění a obavy z možných nepříznivých důsledků užívání léků. Každá položka je ohodnocena 5bodovou Likertovou škálou: plně souhlasím (skóre 5 bodů), souhlasím (4), nevím (3), nesouhlasím (2), zásadně nesouhlasím (1). [52]*

*V souladu s poznatky, které byly publikovány v roce 2013 (Schousboe), že obavy nebo nedůvěra v medikaci je jiný koncept, než jsou vedlejší účinky, které pacient pociťuje, byla použita 5položková modifikace pro výpočet skóre. Byla použita validovaná česká verze BMQ (BMQ-CZ). [53]*

### 3.1.5 STATISTICKÁ ANALÝZA

Protože některé pacientky neodpověděly na všechny otázky, je v tabulkách vždy uvedeno, kolik platných odpovědí bylo u dané otázky shromážděno (ve formátu N = počet platných odpovědí).

Jelikož většina proměnných neměla normální (gaussovské) rozdělení, volili jsme pro statistické hodnocení neparametrické testy. K odhalení asociací mezi proměnnými byly použity následující testy:

- chí kvadrát test pro 2 dichotomické (kategoriální) proměnné;
- Kendalova korelace pro dvě spojitě (ordinální) proměnné;
- Mann-Whitney test pro dichotomickou a spojitou proměnnou.

Compliance k doporučením byla hodnocena jako číselná proměnná (skóre). Nesoulad s doporučením výrobce nebo chybějící odpověď získala 0 bodů, správná technika pak byla ohodnocena 1 bodem.

Všechny statistické analýzy byly provedeny v programu PASW verze 18.0. Hodnota  $P < 0,05$  byla považována za statisticky významnou.

## 3.2 VÝSLEDKY

Po vyřazení dotazníků, které nesplňovaly vstupní kritéria uvedená v metodické části, jsme získali soubor 363 žen (průměrný věk 68,9 let).

### 3.2.1 OBECNÉ SOCIODEMOGRAFICKÉ A ZDRAVOTNÍ CHARAKTERISTIKY SOUBORU

Z našeho dotazníku jsme získali základní demografické údaje a dále i údaje zaměřené na zdravotní stav pacientek. Podrobnější charakteristiku souboru přináší tabulky Tab. 4-9.

Soubor pacientek budeme v práci označovat jako **základní soubor**, který čítá celkem 363 žen (100 %). Základní soubor dále rozčleňujeme do dvou podskupin. První podskupinu tvoří pacientky užívající týdenní formy BIS (alendronát, alendronát + vitamin D ve fixní kombinaci, risedronát). Tuto podskupinu budeme v práci označovat jako **podskupinu T** (týdenní). Podskupina T zahrnovala celkem 133 pacientek (36,6 %). Druhou podskupinu tvoří pacientky užívající měsíční formu BIS (ibandronát). Tato podskupina bude v práci dále označována jako **podskupina M** (měsíční). Podskupina M zahrnovala celkem 230 pacientek (63,4 %).

Průměrný věk pacientek a věk nástupu menopauzy se u obou podskupin výrazně neliší. Podrobnější údaje zobrazují Tab. 4-5.

TAB. 4 VĚK PACIENTEK V LETECH U STUDOVANÉ POPULACE

Věk pacientky	Základní soubor (N = 363)	Podskupina T (N = 133)	Podskupina M (N = 230)
Průměr	68,9	69,3	68,6
Medián (rozpětí hodnot)	69 (55-85)	69 (55-84)	69 (55-85)

TAB. 5 NÁSTUP MENOPAUZY V LETECH U STUDOVANÉ POPULACE

Nástup menopauzy	Základní soubor (N = 343)	Podskupina T (N = 127)	Podskupina M (N = 216)
Průměr	48,4	48,3	48,5
Medián (rozpětí hodnot)	50 (30-60)	50 (30-59)	50 (30-60)

Nejčastějším vzděláním pacientek bylo středoškolské, následované základním. Vysokoškolského vzdělání dosáhl nejmenší počet pacientek. Frekvenční analýzu dosaženého vzdělání popisuje Tab. 6.

**TAB. 6 DOSAŽENÉ VZDĚLÁNÍ U STUDOVANÉ POPULACE (V % PACIENTEK)**

Vzdělání	Základní soubor (N = 362)	Podskupina T (N = 135)	Podskupina M (N = 229)
<b>Základní</b>	39,0	37,6	39,7
<b>Středoškolské</b>	50,8	48,1	52,4
<b>Vysokoškolské</b>	10,2	14,3	7,9

U pacientek, které dosáhly středoškolského a vysokoškolského vzdělání bylo dále zjišťováno, zda je toto vzdělání zdravotnického směru či nikoli. Na tuto otázku odpovědělo celkem 164 respondentek. Zdravotnického vzdělání dosáhlo více pacientek v podskupině M ve srovnání s podskupinou T ( $P < 0,05$ ).

V další části dotazníku bylo zjišťováno, jak pacientky hodnotí svůj celkový zdravotní stav. Zde nebyly zaznamenány větší rozdíly mezi jednotlivými podskupinami. Nejvíce pacientek hodnotilo svůj zdravotní stav jako uspokojivý. Bližší údaje jsou zaznamenány v Tab. 7.

**TAB. 7 CELKOVÝ ZDRAVOTNÍ STAV U STUDOVANÉ POPULACE (V % PACIENTEK)**

Celkový zdravotní stav	Základní soubor (N = 359)	Podskupina T (N = 133)	Podskupina M (N = 226)
<b>Velmi dobrý nebo dobrý</b>	30,9	30,8	31,0
<b>Uspokojivý</b>	56,0	54,1	57,1
<b>Špatný nebo velmi špatný</b>	13,1	15,0	11,9

V počtu současně užívaných léků vázaných na lékařský předpis (kromě léků na osteoporózu) nebyl mezi jednotlivými podskupinami nalezen statisticky významný rozdíl. Průměrně pacientky užívaly 3 léky vázané na lékařský předpis (mimo léků na osteoporózu).

Procento pacientek uvádějících v dotazníku, že žijí samy, se také mezi podskupinami nelišilo.

Vzhledem k tomu, že compliance by mohla souviset s kuřáctvím, byla i tato informace v dotazníku zjišťována. 71,9 % pacientek uvedlo, že jsou nekuřačkami (N = 358). 16,9 % pacientek uvedlo, že kouřilo v minulosti. 11,1 % pacientek uvedlo, že kouří v současné době. Větší procento kuřaček bylo zjištěno u podskupiny T (P < 0,05).

### 3.2.2 CHARAKTERISTIKY SPECIFICKÉ PRO OSTEOPORÓZU

Další část dotazníku shromažďovala údaje týkající se osteoporózy a její léčby. Zajímala nás délka léčby osteoporózy. Srovnání jednotlivých podskupin uvádí Tab. 8.

**TAB. 8 DÉLKA LÉČBY OSTEOPORÓZY V LETECH**

Délka léčby osteoporózy	Základní soubor (N = 342)	Podskupina T (N = 129)	Podskupina M (N = 213)
<b>Průměr</b>	7,0	6,3	7,5
<b>Medián (rozpětí hodnot)</b>	5 (0-30)	5 (0-20)	5 (0-30)

Vzhledem k tomu, že compliance může ovlivňovat riziko zlomeniny, zajímalo nás, u kolika procent pacientek se tento rizikový faktor vyskytl. Rozdíl mezi podskupinami nebyl statisticky významný. Dále bylo zjišťováno, jaký typ zlomeniny pacientka utrpěla (páteře, kyčle atd.). Zde byl v počtu pacientek, které utrpěly zlomeninu kyčle, nalezen statisticky významný rozdíl mezi podskupinami. Získané údaje shrnuje Tab. 9.

**TAB. 9 VÝSKYT ZLOMENINY NÁSLEDKEM OSTEOPORÓZY (V % PACIENTEK)**

Zlomenina následkem osteoporózy	Základní soubor (N = 358)	Podskupina T (N = 133)	Podskupina M (N = 225)
<b>Ano</b>	39,1	38,3	39,6
<b>Ne</b>	60,9	67,1	60,4
<b>Zlomenina kyčle</b>	6,9	10,8	4,5

### 3.2.3 ADHERENCE K LÉČBĚ BISFOSFONÁTY

Jak již bylo uvedeno v metodické části, dotazníkové šetření zjišťovalo rovněž adherenci s využitím dotazníku OS-MMAS. Tato diplomová práce je však pouze dílčí analýzou dotazníkového šetření, proto zde tyto výsledky neuvádíme. Frekvenční analýzou jednotlivých otázek OS-MMAS se zabývá další diplomová práce.

#### 3.2.3.1 COMPLIANCE K DOPORUČENÍM, JAK SPRÁVNĚ UŽÍVAT BISFOSFONÁTY

Pacientky odpovídaly na otázky týkající se dodržování doporučení, jak správně užívat BIS. Následující údaje jsou uváděny jako validní procenta (za 100 % není považován základní soubor (363 pacientek), ale soubor pacientek, který na danou otázku odpověděl = N).

- Jakou tekutinou lék zapijíte?

BIS by měly být zapijeny čistou vodou. Toto doporučení dodržuje 93,6 % pacientek (N = 357)

- Jakým množstvím?

Množství tekutiny se liší v závislosti na konkrétních BIS: pro alendronát  $\geq 200$  ml, risedronát  $\geq 120$  ml, ibandronát 180-240 ml. Compliantních s tímto dávkovacím pokynem bylo celkem 87,6 % pacientek (N = 354)

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

Doba, po kterou by měl pacient po užití BIS zůstat ve vzpřímené poloze, je pro alendronát a risedronát 30 minut, pro ibandronát pak 60 minut. Tímto doporučením se řídí 78,7 % pacientek (N = 348)

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

Minimální doporučené odstupy od jídla jsou stejné, jako v případě doporučení pro vzpřímenou polohu. S tímto časovým intervalem bylo compliantních 74,1 % (N = 344)

- Zapijíte s tímto lékem současně ještě jiné léky? (ano/ne)

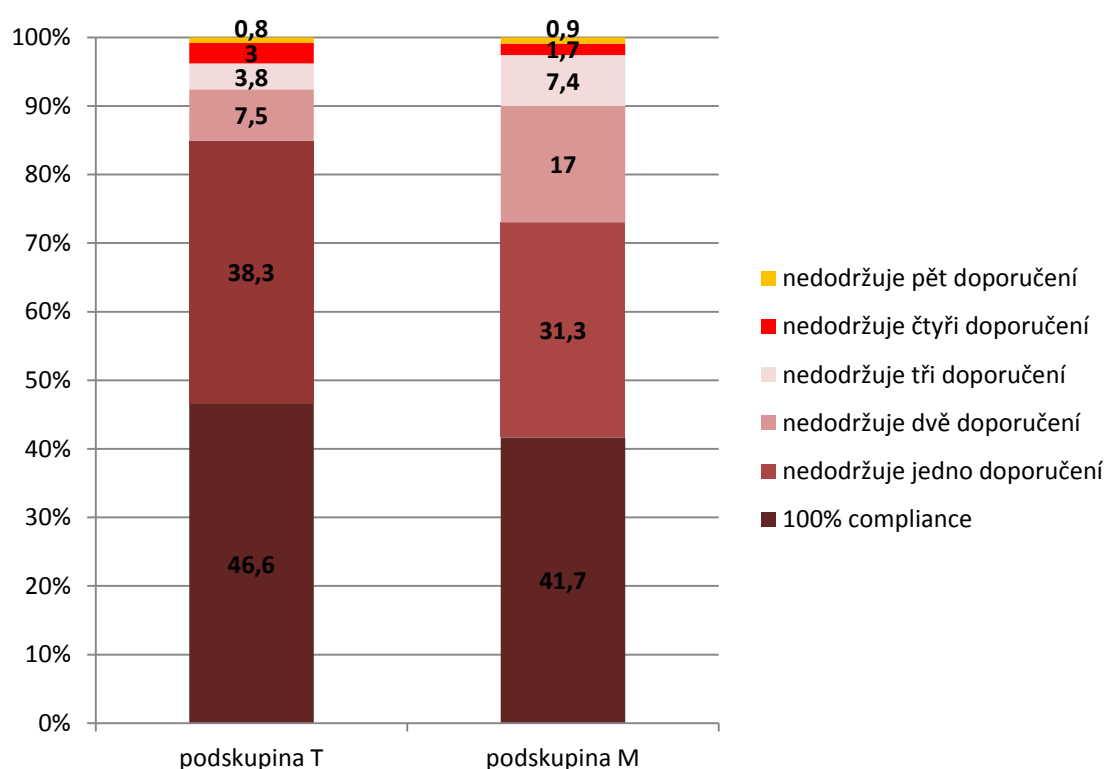
Compliantní pacientky by v tomto případě měly odpovědět ne. Tak učinilo 86,3 % (N = 357).



### 3.2.3.2 POROVNÁNÍ COMPLIANCE K DOPORUČENÍM U TÝDENNÍCH A MĚSÍČNÍCH FOREM BISFOSFONÁTŮ

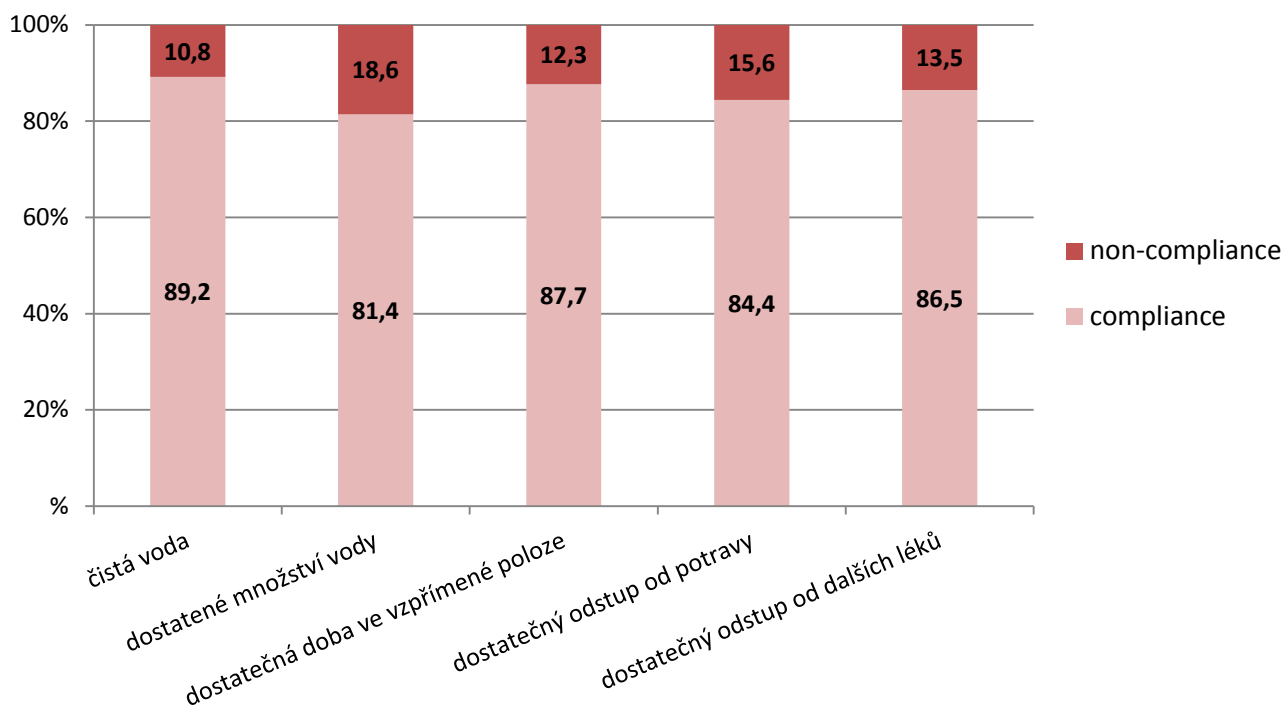
Ve sledování compliance k doporučením, jak správně užívat BIS, se dále zaměříme na jednotlivé podskupiny. Graf 1 přináší údaje týkající se počtu pacientek dodržujících doporučení k užívání BIS.

**GRAF 1 DODRŽOVÁNÍ DOPORUČENÍ, JAK UŽÍVAT BIS (V PROCENTECH PACIENTEK) U PODSKUPINY T (TÝDENNÍ) (N = 133) A PODSKUPINY M (MĚSÍČNÍ) (N = 230).** Nezodpovězení otázky bylo analyzováno jako non-compliance.

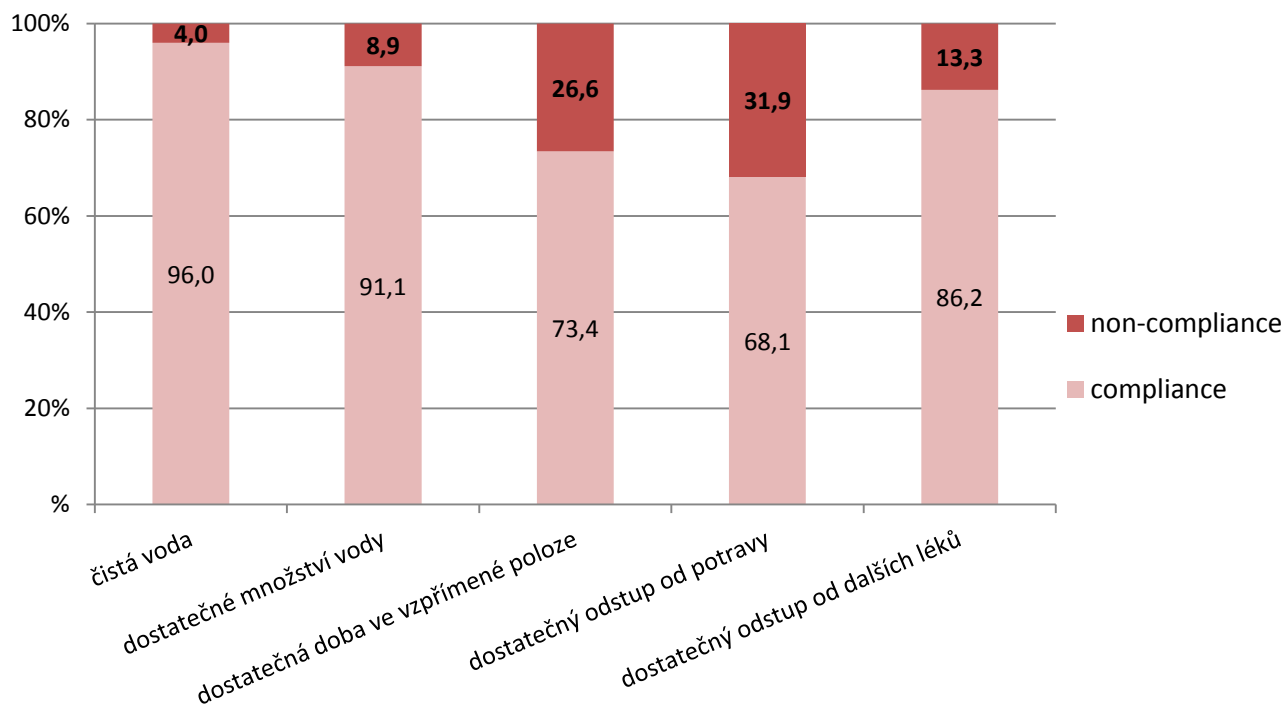


Získané výsledky compliance k jednotlivým doporučením pro podskupiny jsou znázorněny v Graf 2 a Graf 3.

**GRAF 2 POČET PACIENTEK Z PODSKUPINY T (TÝDENNÍ) DODRŽUJÍCÍCH JEDNOTLIVÁ DOPORUČENÍ, JAK SPRÁVNĚ UŽÍVAT BIS VE VALIDNÍCH PROCENTECH.** Nezodpovězené otázky nebyly do analýzy zahrnuty. Na otázky odpověděl následující počet patientek z celkového počtu patientek 133: čistá voda 130, množství vody 129, vzpřímená poloha 130, současně jídlo 128, současně jiné léky 133.

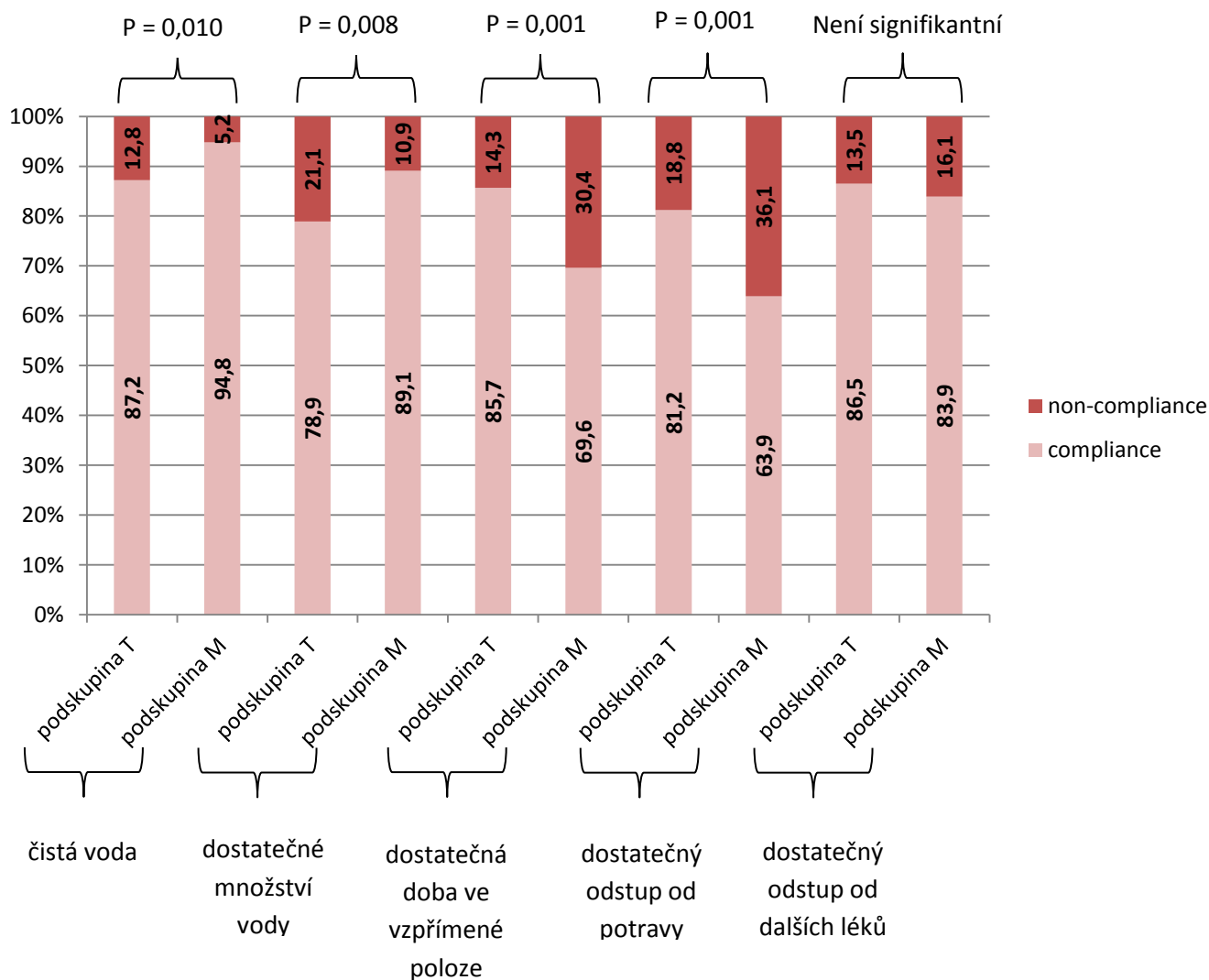


**GRAF 3 POČET PACIENEK Z PODSKUPINY M (MĚSÍČNÍ) DODRŽUJÍCÍCH JEDNOTLIVÁ DOPORUČENÍ, JAK SPRÁVNĚ UŽÍVAT BIS VE VALIDNÍCH PROCENTECH.** Nezodpovězené otázky nebyly do analýzy zahrnuty. Na otázky odpověděl následující počet pacientek z celkového počtu pacientek 230: čistá voda 227, množství vody 225, vzpřímená poloha 218, současně jídlo 216, současně jiné léky 224.



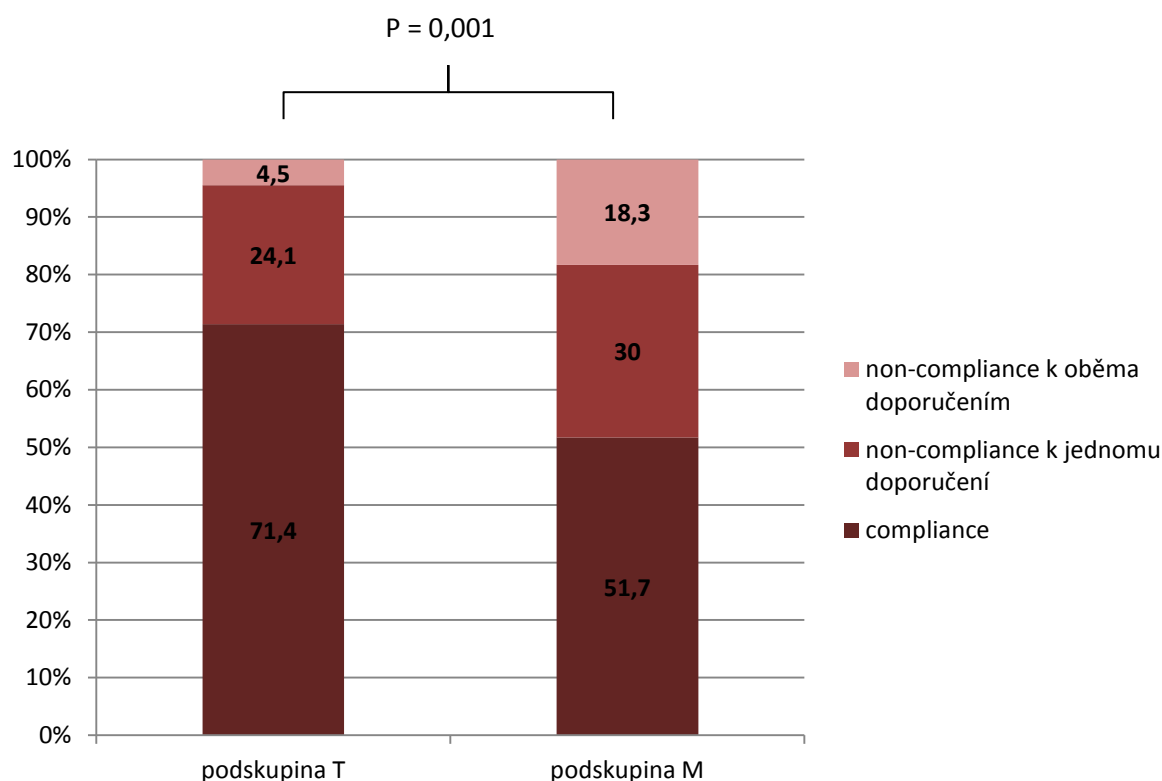
Pro názornost uvádíme také Graf 4, ve kterém jsme chybějící odpovědi započítali mezi odpovědi špatné (vzhledem k tomu, že u pacientky, která odpověď neuvede, lze předpokládat, že nechce přiznat svou chybu a tak raději neodpoví, než že by nechtěla uvést, že lék užívá správně).

**GRAF 4 SROVNÁNÍ POČTU PACIENTEK Z PODSKUPINY T (TÝDENNÍ) (N = 133) A PODSKUPINY M (MĚSÍČNÍ) (N = 230) DODRŽUJÍCÍCH JEDNOTLIVÁ DOPORUČENÍ, JAK SPRÁVNĚ UŽÍVAT BIS V PROCENTECH.**



Z výše uvedených údajů je patrné, že nejnižší compliance byla zjištěna pro doporučení týkajících se dostatečné doby ve vzpřímené poloze a dostatečného odstup od potravy. Proto Graf 5 uvádí údaje o tom, kolik pacientek z jednotlivých podskupin bylo compliantní k oběma těmto doporučením, kolik pouze k jednomu a kolik k žádnému.

**GRAF 5 SROVNÁNÍ POČTU PACIENTEK Z PODSKUPINY T (TÝDENNÍ) (N = 133) A PODSKUPINY M (MĚSÍČNÍ) (N = 230) DODRŽUJÍCÍCH DOPORUČENÍ „DOSTATEČNÁ DOBA VE VZPŘÍMENÉ POLOZE“ A „DOSTATEČNÝ ODSŮP OD POTRAVY“.**



### 3.2.3.3 ANALÝZA VZTAHŮ MEZI KVALITATIVNÍ COMPLIANCE A

#### SOCIODEMOGRAFICKÝMI A ZDRAVOTNÍMI CHARAKTERISTIKAMI

Zjišťovali jsme vztah mezi compliance k doporučením, jak správně užívat BIS a sociodemografickými a zdravotními charakteristikami. V našem souboru pacientek jsme našli statisticky významný vztah mezi compliance a vzděláním. Bylo zjištěno, že čím vyšší vzdělání pacientky dosáhly, tím vyšší byla compliance ( $P = 0,009$ ). Dále byla nalezena korelace mezi počtem současně užívaných léků vázaných na lékařský předpis (kromě léků na osteoporózu) a compliance k doporučením, jak správně užívat BIS ( $P = 0,010$ ). Čím méně léků pacientky současně užívaly, tím vyšší byla compliance. Ostatní charakteristiky již s compliance v našem hodnocení statisticky významně nesouvisely.

### **3.3 DISKUZE**

#### **3.3.1 ÚVOD**

Osteoporóza patří mezi onemocnění, která mohou mít po dlouhou dobu asymptomatický průběh. Zajištění optimální compliance je u asymptomatických onemocnění o to obtížnější, protože pacienta nic nenutí aktivně se podílet na prevenci a léčbě. Studie provedené v minulosti došly k závětu, že compliance není u českých pacientek s osteoporózou dostatečná, proto se práce na tuto problematiku zaměřuje. [50]

V České republice dosud nebyla provedena studie, která by porovnávala compliance mezi pacientkami užívajícími týdenní formy BIS (alendronát, alendronát + vitamin D ve fixní kombinaci, risedronát) a těmi, které užívaly formu měsíční (ibandronát). Naše studie je tak první multicentrickou studií takového druhu. K měření adherence jsme zvolili dotazníkové šetření, které probíhalo ve specializovaných osteoporotických pracovištích napříč celou Českou republikou. U vyhodnocování výsledků takto provedeného sběru dat musíme brát ohled na to, že pacientky mohou svou compliance mírně nadhodnocovat. Také na reprezentativnost vzorku může mít vliv fakt, že pacientky ochotné účastnit se studie a vyplnit několikastránkový dotazník budou obecně více compliantní než ty, které účast ve studii odmítly. Těchto limitací jsme si vědomi.

#### **3.3.2 OBECNÉ SOCIODEMOGRAFICKÉ A ZDRAVOTNÍ CHARAKTERISTIKY**

##### **SOUBORU**

Studovali jsme 363 žen (průměrný věk 68,9), z nichž 133 pacientek užívalo týdenní formy BIS (podskupina T) a 230 pacientek formu měsíční (podskupina M).

Obě sledované podskupiny se statisticky významně odlišovaly v těchto třech charakteristikách: Zdravotnického vzdělání dosáhlo více pacientek v podskupině M, v podskupině T pak více pacientek prodělalo zlomeninu kyčle a v době vyplnění dotazníku bylo kuřačkami. Právě kouření cigaret, jakožto rizikový faktor osteoporózy, může mít vliv na větší incidenci zlomenin kyčle.

V ostatních charakteristikách sledovaného souboru nebyl mezi podskupinami zaznamenán statisticky významný rozdíl.

Průměrný věk pacientek (68,9 let) je oproti věku pacientek zařazených do obdobné studie v roce 2004 (65 let) vyšší. Obecně lze říci, že se kvalitativní compliance s rostoucím věkem snižuje. Z tohoto důvodu jsme si položili otázku, zda nižší compliance našich pacientek souvisí s věkem. Tento vztah však nebyl shledán statisticky významným. [50, 54]

Mezi vzděláním a compliance k doporučením, jak správně užívat BIS, byla nalezena korelace, což potvrdilo naše domněnky, že vyšší compliance k doporučením je spojena s vyšším vzděláním pacientek.

Svůj zdravotní stav hodnotila více než polovina pacientek jako uspokojivý. U pacientek, které nemají žádné větší zdravotní obtíže, může být obecně dosahováno nižší compliance. Tento vztah však v naší práci nebyl potvrzen.

Průměrně pacientky v naší studii užívaly 3 léky vázané na lékařský předpis (kromě léků na osteoporózu). Ve studii, na kterou navazujeme, pacientky průměrně užívaly méně léků (2,8). Užívání většího množství léků může být také jedním z faktorů, které negativně ovlivňují compliance k doporučením. Tento vztah se nám potvrdil i následně provedenou analýzou. Byla nalezena korelace mezi počtem současně užívaných léků a compliance k doporučením, jak správně užívat BIS.

Pacientky z našeho souboru se průměrně s osteoporózou léčily 7 let, což bylo déle než v práci, na kterou navazujeme. Přímá souvislost mezi nedostatečnou compliance a délkou léčby, která se v literatuře popisuje, nebyla v naší práci potvrzena. [55]

Naše domněnka, že prodělaná osteoporotická zlomenina bude jedním z faktorů ovlivňujících compliance se nepotvrdila. Zlomeninu kyčle však prodělalo větší procento pacientek v podskupině T, což lze přisuzovat tomu, že u pacientů s prodělanou zlomeninou kyčle je dle doporučeného postupu preferován alendronát či risedronát. [2]

### **3.3.3 ADHERENCE K LÉČBĚ BISFOSFONÁTY**

#### **3.3.3.1 COMPLIANCE K DOPORUČENÍM, JAK SPRÁVNĚ UŽÍVAT BISFOSFONÁTY**

Nedostatečná compliance může mít na výsledek léčby stejný vliv jako nedostatečná klinická účinnost užívaného léku. Pokud pacient nedodrží doporučení týkající se správného užívání antiosteoporotického léčiva, snižuje tak efekt léčby. [55]

Aby byla zajištěna minimalizace rizik a maximalizace účinku terapie BIS, je nutno při jejich užívání dodržovat doporučení výrobce týkající se jejich správného užívání. Lék je nutno zapít sklenicí čisté vody, zůstat po dostatečně dlouhou dobu ve vzpřímené poloze a dodržovat doporučené odstupy od užití dalších léků a potravy.

Vzhledem k tomu, že dosud provedené studie zabývající se touto problematikou posuzovaly compliance pacientek užívajících risedronát či alendronát, budeme s těmito studiemi porovnávat pouze výsledky týkající se podskupiny T.

Naše výsledky můžeme porovnat s dotazníkovou studií Hamiltona a kol. z roku 2003, která posuzovala compliance u pacientek užívajících risedronát. Do studie bylo zahrnuto 219 pacientek, což je o necelou polovinu více, než tomu bylo ve studii naší. V této studii byly při zahájení léčby pacientkám poskytnuty instrukce k tomu, jak správně

jejich léčivo užívat. V dotazníku pacientky odpovídaly na otázku kdy a jak lék užívají. Zároveň jim byla položena otevřená otázka, zda v průběhu terapie zaznamenaly nějaký problém v souvislosti s užíváním léku. V námi sledovaném souboru patientek z podskupiny T dodržovalo všech pět doporučení 46,6 %. Ve studii provedené Hamiltonem a kol. bylo compliantních se všemi instrukcemi 74 % patientek. [56]

Dále uvádíme porovnání procent patientek dodržujících jednotlivá doporučení (hodnoty získané v práci Hamiltona a kol. uvádíme vždy v závorce): 89,2 % patientek zapijí lék čistou vodou, 81,4 % patientek dostatečným množstvím (Hamilton a kol. 85 %). Dostatečnou dobu ve vzpřímené poloze setrvá 87,7 % patientek (Hamilton a kol. 97 %). 84,4 % patientek dodržuje dostatečný odstup od potravy (Hamilton a kol. 93 %). Dostatečný odstup od dalších léků udržuje 86,5 % patientek (Hamilton a kol. 97 %). [56]

Naše výsledky také porovnáme se studií, která byla provedena mezi českými patientkami v roce 2004 Vytřísalovou a kol., kde byla zjišťována compliance k doporučením u alendronátu a risedronátu. V této studii bylo compliantních se všemi instrukcemi 58 % patientek. Ve srovnání s touto studií bylo u našeho souboru patientek dosaženo nižší compliance v těchto doporučeních: dostatečné množství vody, dostatečná doba ve vzpřímené poloze a dostatečný odstup od potravy. Největšího rozdílu bylo dosaženo v doporučení týkajícího se dostatečného odstupu od potravy, kdy v naší studii bylo zjištěno 15,6 % non-compliantních patientek, Vytřísalová a kol. uvádí pouze 9,4 %. [50]

V obou porovnávaných studiích bylo stejně jako v práci naší nejčastější příčinou nesprávného užití BIS zapití nedostatečným množstvím vody. [50, 56]

Dosažení nižší compliance u patientek v naší studii může být ovlivněno tím, že jsme sledovali nejen pacientky užívající alendronát či risedronát (jak tomu bylo v předchozích studiích), ale také ty, které užívaly ibandronát. Pro pacientky může být obtížnější dodržet hodinový interval odstupu od jídla a zůstat po tuto dobu ve vzpřímené poloze. Dále se můžeme domnívat, že již nepanuje taková obava z nežádoucích účinků na gastrointestinální trakt při nedodržování těchto doporučení, a proto je na ně zřejmě kladen menší důraz. Dalším z faktorů, díky kterému je compliance u patientek v naší studii nižší, může být větší počet současně užívaných léků vázaných na lékařský předpis (kromě léků na osteoporózu).

Také je potřeba zohlednit fakt, že jsme před vlastní analýzou vyloučili ze studie pacientky, které s vyplněním dotazníku využily pomoc zdravotní sestry. U těchto patientek bylo dosaženo výrazně vyšší compliance ve všech sledovaných parametrech, a tak by vypovídací hodnota analýzy klesla.



### 3.3.3.2 POROVNÁNÍ COMPLIANCE K DOPORUČENÍM U TÝDENNÍCH A MĚSÍČNÍCH FOREM BISFOSFONÁTŮ

Vzhledem k tomu, že do naší studie byly zahrnuty pacientky užívající BIS jednou týdně i jednou měsíčně, zajímalo nás, při kterém dávkovacím režimu se pacientky více řídí instrukcemi k užití BIS. Ibandronát je nutno zapíjet větším množstvím vody než tomu je u alendronátu či risedronátu. Rovněž je nutno po užití ibandronátu zůstat ve vzpřímené poloze a lačnit dvojnásobnou dobu. Z těchto důvodů by dodržení těchto instrukcí mohlo pacientkám činit větší problémy než tomu je u pacientek užívajících alendronát či risedronát v intervalu jednou týdně.

Statisticky významné rozdíly mezi podskupinou M a podskupinou T byly nalezeny u těchto doporučení: čistá voda (vyšší compliance u podskupiny M), dostatečné množství vody (vyšší compliance u podskupiny M), dostatečná doba ve vzpřímené poloze (vyšší compliance u podskupiny T) a dostatečný odstup od potravy (vyšší compliance u podskupiny T). Rozdíl mezi podskupinami v dodržování doporučení týkajícího se dostatečného odstupu od dalších léků nebyl signifikantní.

Z výsledků je patrné, že větší množství vody potřebné pro zapití ibandronátu nedělalo pacientkám problémy, jelikož méně compliantních pacientek k tomuto doporučení bylo v podskupině T. Výrazně větší problémy však činila pacientkám v podskupině M doporučení, která se týkala dostatečné doby ve vzpřímené poloze a dostatečného odstupu od potravy. U obou doporučení bylo v podskupině M o zhruba polovinu více non-compliantních pacientek ve srovnání s podskupinou T. Compliantní k oběma těmto doporučením byla v podskupině M pouze polovina pacientek. Ani jedním doporučením se v této podskupině neřídilo 18,3 % pacientek, což bylo čtyřikrát více než v podskupině T. Na dosažení nižší compliance u pacientek v podskupině M mohla mít vliv průměrná doba léčby BIS. Bylo zjištěno, že pacientky užívaly BIS průměrně 7 let, z čehož vyplývá, že u celé řady z nich mohlo dojít k převedení z alendronátu či risedronátu na ibandronát. Přesné počty pacientek, které byly převedeny z formy měsíční na formu týdenní však neznáme. Těmto pacientkám pak může činit obtíže zvyknout si na delší intervaly odstupu od potravy a setrvání ve vzpřímené poloze a stále tak u ibandronátu dodržují pouhou půlhodinu, jak byly zvyklé u předchozí medikace.

### **3.3.3.3 ANALÝZA VZTAHŮ MEZI KVALITATIVNÍ COMPLIANCE A SOCIODEMOGRAFICKÝMI A ZDRAVOTNÍMI CHARAKTERISTIKAMI**

Faktory, které ovlivňují compliance k doporučením týkajícím se správného užívání BIS se ve své práci zabývala Vytřísalová a kol. Z faktorů, které v této práci sledovali (dávkovací interval, počet dalších užívaných léčiv, předchozí zlomenina, délka léčby, subjektivní hodnocení zdravotního stavu, vzdělání a znalosti o osteoporóze) byl spojen s compliance k doporučením pouze věk. Tato souvislost však v naší práci nebyla potvrzena, avšak byla nalezena souvislost mezi compliance k doporučením a počtem současně užívaných léků vázaných na lékařský předpis. Lze se domnívat, že pacientky vyššího věku užívají více léků a proto by bylo dále zajímavé hodnotit, se kterým faktorem existuje příčinná souvislost. U námi sledovaného souboru patientek byl nalezen statisticky významný vztah mezi compliance k doporučením a vzděláním. U patientek s vyšším vzděláním byla pozorována vyšší compliance, což je v souladu se studií z oblasti respirační medicíny. [57]

## 4. ZÁVĚR

Z výsledků získaných z dotazníkového šetření jsme vyvodili následující závěry:

- Při užívání BIS činí pacientkám největší problém dodržet doporučení „časová“, tedy dostatečná doba ve vzpřímené poloze a dostatečný odstup od jídla.
- Pacientkám užívajícím měsíční formu BIS činila tato „časová“ doporučení větší obtíže než těm, které užívaly BIS jednou týdně.
- Compliance k doporučením, jak správně užívat BIS, byla v našem souboru ovlivněna vzděláním – čím vyšší vzdělání pacientky dosáhly, tím vyšší byla compliance.
- Compliance k doporučením byla také ovlivněna počtem současně užívaných léků vázaných na lékařský předpis (kromě léků na osteoporózu) – čím méně léků pacientky současně užívaly, tím vyšší byla compliance.
- Compliance k doporučením, jak správně užívat BIS by se měla nadále monitorovat a zdůrazňovat délka intervalu, který se týká lačnění a setrvání ve vzpřímené poloze. Zvláštní pozornost by měla být věnována pacientům s polyfarmakoterapií a nižší úrovní dosaženého vzdělání.

## 5. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY:

- [1] Das S, Crockett JC. Osteoporosis – a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 435-448
- [2] National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation 2010  
<http://nof.org/files/nof/public/content/file/344/upload/159.pdf> ( cit. 2013-11-21)
- [3] Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United states, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 465-475
- [4] Sabate E, ed. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, World Health Organization 2003  
<http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf> (cit. 2013-11-22)
- [5] Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6222-6230
- [6] Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1555-1565
- [7] Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996; 97: 2692-2696
- [8] Automatizovaný informační systém léčivých přípravků. MV AISLP 2013.3. Souhrny údajů o přípravcích (SPC)
- [9] Ringe JD, Möller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int* 2009; 30: 213-221
- [10] Brown JP, Davison KS, Olszynski WP, et al. A critical review of brand and generic alendronate for the treatment of osteoporosis. *SpringerPlus* 2013; 2: 550  
<http://www.springerplus.com/content/2/1/550> (cit. 2013-11-11)
- [11] Rogers MJ, Gordon S, Frith JC, et al. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2643-2658
- [12] Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, et al. The efficacy of bisphosphonates in the prevention of vertebral, hip, and nonvertebral-nonhip fractures in osteoporosis: a network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 275-284
- [13] Imaz I, Zegarra P, González-Enriquez J, et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1943-1951

- [14] Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44-47
- [15] Ross S, Samuels E, Gairy K, et al. A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication nonadherence. *Value Health* 2011; 14: 571-581
- [16] Mühlbauer RC, Bauss F, Schenk R, et al. BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 1003-1011
- [17] Yates J. A meta-analysis characterizing the dose-response relationships for three oral nitrogen-containing bisphosphonates in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 253-262
- [18] Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. *Rheumatol Int* 2010; 30: 863-869
- [19] Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1871-1880
- [20] Migliore A, Broccoli S, Massafra U, et al. Ranking antireabsorptive agents to prevent vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis by mixed treatment comparison meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 658-667
- [21] Broulík P. Osteoporóza a její léčba. Maxdorf 2009; 89-97. ISBN 978-80-7345-176-9
- [22] Marie PJ. Strontium as therapy for osteoporosis. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 633-636
- [23] Kutílek Š. Stroncium ranelát – perspektivní přípravek pro léčbu osteoporózy. *Osteologický bulletin* 2005; 10: 7-11
- [24] European Medicines Agency. Recommendation to restrict the use of Protelos / Osseor (strontium ranelate)  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/04/news\\_detail\\_001774.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001774.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (cit. 2013-10-20)
- [25] Státní úřad pro kontrolu léčiv. Stroncium-ranelát registrace zůstává platná s dalším omezením používání  
<http://www.sukl.cz/stroncium-ranelat-protelos-registrace-zustava-platna-s> (cit. 2014-3-4)
- [26] Fonseca JE, Brandi ML. Mechanism of action of strontium ranelate: what are the facts? *Clin Cases Miner Bone Metab* 2010; 7: 17-18
- [27] Marie PJ. Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2003; 14: 9-12
- [28] Ammann P, Shen V, Robin B, et al. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 2012-2020

- [29] Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis – a 2 year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2060-2066
- [30] Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. SOTI trial. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-468
- [31] Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20:1663-1673
- [32] Reginster JY, Seeman E, Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-2822
- [33] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the effects of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX<sup>®</sup>. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2347-2355
- [34] Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, et al. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1358-1368
- [35] Chavassieux P, Brixen K, Zerbin C, et al. Bone formation is significantly greater in women on strontium ranelate than in those on alendronate after 6 and 12 months of treatment. *Osteoporos Int* 2011, 22: Abstract
- [36] Middleton ET, Steel SA, Aye M, et al. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent BMD and bone turnover response to strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 455-462
- [37] Pavelka K, et al. Farmakoterapie revmatických onemocnění. Grada Publishing 2005; 378-379. ISBN 80-247-0459-8
- [38] Broulík P. Osteoporóza a její léčba. Maxdorf 2009; 54-58. ISBN 978-80-7345-176-9
- [39] Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua S, et al. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 773-781
- [40] Rey JR, Cervino EV, Rentero ML, et al. Raloxifene: mechanism of action, effects on bone tissue, and applicability in clinical traumatology practice. *Open Orthop J* 2009; 3: 14-21
- [41] Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators-mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 618-629

- [42] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from 3-year randomized clinical trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-645
- [43] Riggs BL, Melton LJ. Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 11-14
- [44] Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1514-1524
- [45] Connor EB, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-137
- [46] Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, et al. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 313-316
- [47] Rosa J, Vaňuga P, Payer J, et al. Raloxifen v klinické praxi. Výsledky neintervenci klinické studie CORAL (COMpliance with RALoxifen). *Vnitř Lék* 2008; 54: 217-224
- [48] Ruge B, Davis E, Schechtel M, Hickam D. Medications to reduce the risk of primary breast cancer in women: clinician's guide  
<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/50/390/breast%20cancer%20medications%20clinician%20guide.pdf> (cit. 2014-10-10)
- [49] Reynolds K, Viswanathan HN, O'Malley CD, et al. Psychometric properties of the Osteoporosis-specific Morisky Medication Adherence Scale in postmenopausal women with osteoporosis newly treated with bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 659–670
- [50] Vytřisalová M, Blažková Š, Palička V, et al. Self-reported compliance with osteoporosis medication – qualitative aspects and correlates. *Maturitas* 2008; 60: 223–229
- [51] Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44-47
- [52] Matoulková P, Pavlatová J, Kruluchová IS. Postoje a adherence diabetiků 2. typu k farmakologické léčbě – pilotní projekt. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26: 113-116
- [53] Matoulková P, Krulichová IS, Macek K, et al. Chronically Ill Czech Patients' Beliefs About Medicines The Psychometric Properties and Factor Structure of the BMQ-CZ. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2013; 47: 341-348
- [54] Weber P, Kriška M, Meluzínová H, et al. Polyfarmakologie v klinické gerontologii. *Čas Lék Čes* 2004; 143: 547-551

- [55] Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, et al. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1645-1652
- [56] Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003; 14: 259-262
- [57] Lee SM, Chang YS, Kim CW, et al. Skills in handling turbuhaler, diskus, and pressurized metered-dose inhaler in Korean asthmatic patients. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 46–52



## **6. PŘÍLOHY**

### **6.1 PŘÍLOHA 1 - DOTAZNÍK 1 – (PRO PACIENTKY S OSTEOPORÓZOU)**

## DOTAZNÍK 1

# DOTAZNÍK PRO PACIENTKY S OSTEOPORÓZOU

Získané informace jsou důvěrné a budou použity jen k výzkumným účelům pro zjištění vztahu pacientů k léčbě osteoporózy. Děkujeme Vám za ochotu, Vaše odpovědi přispějí ke zlepšení léčby. **Prosím odpovězte nebo zaškrtněte okénko s Vaší odpovědí.**

Věk: \_\_\_\_\_ Menopauza (přechod) ve věku: \_\_\_\_\_ let

1. **Žijete sama?**  ano

ne

2. **Jak dlouho se léčíte s osteoporózou?** (přibližně, počet měsíců či let) \_\_\_\_\_

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

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

\_\_\_\_\_

ne

4. **Kouříte?**

ano

dříve jsem kouřila

ne

5. **Vaše nejvyšší dosažené vzdělání je:**

základní

vyučena

středoškolské

zdravotnické

jiné

vysokoškolské

zdravotnické

jiné

6. Svůj celkový zdravotní stav považujete (dlouhodobě) za:

velmi dobrý

dobrý

uspokojivý

špatný

velmi špatný

7. Prosíme o vyplnění následující tabulky týkající se Vašeho léku na osteoporózu (kromě vápníku a vitamínu D):

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

8. Užíváte nyní nějaké léky nebo potravní doplňky na léčení či prevenci osteoporózy, které jste si sama koupila v lékárně?

ano

Jaké?

---

ne

9. Kolik jiných léků předepsaných lékařem kromě léků na osteoporózu nyní užíváte?

---

## Moriskyho specifický dotazník dodržování farmakoterapie osteoporózy, ©OS-MMAS

Uvedla jste, že užíváte lék na osteoporózu. Lidé mohou mít s užíváním léků různé potíže a nás zajímají Vaše zkušenosti. Neexistuje správná nebo špatná odpověď. Prosím odpovězte na každou otázku na základě svých vlastních zkušeností s předepsaným lékem na osteoporózu (kromě vápníku a vitamínu D).

Prosím odpovězte na každou otázku zaškrtnutím okénka, které nejlépe vystihuje Vaši odpověď.

1. Zapomínáte si někdy vzít předepsaný lék na osteoporózu (kromě vápníku a vitamínu D)?	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
2. Lidé si někdy nevezmou lék z jiných důvodů, než že by zapomněli. Když se zamyslíte nad posledními čtyřmi týdny, stalo se Vám, že jste si nevezla lék na osteoporózu?	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
3. Vzala jste si někdy méně nebo jste úplně přerušila užívání léku na osteoporózu, aniž byste to řekla svému lékaři, protože Vám po léku bylo hůř?	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
4. Zapomenete si někdy vzít lék na osteoporózu s sebou, když cestujete nebo odejdete z domova?	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
5. Vzala jste si naposledy lék na osteoporózu, jak bylo předepsáno?	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
6. Když máte pocit, že lék na osteoporózu nefunguje, přestanete někdy lék užívat?	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
7. Pro někoho je užívání léků přesně, jak je předepsáno, skutečně nepohodlné. Měla jste někdy pocit, že Vás dodržování léčby osteoporózy obtěžuje?	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
8. Jak často je pro Vás těžké si vzpomenout, že si máte vzít lék na osteoporózu? <input type="checkbox"/> nikdy/zřídka <input type="checkbox"/> jednou za čas <input type="checkbox"/> někdy <input type="checkbox"/> celkem často <input type="checkbox"/> stále		

### Dotazník zjišťující názory na léky (S11)

- Rádi bychom se Vás zeptali na **Váš názor na léky, které Vám byly předepsány na léčbu osteoporózy.**
- Předkládáme Vám názory, které mají jiní lidé na svoje léky.
- Prosím vyznačte, do jaké míry souhlasíte nebo nesouhlasíte s předloženým tvrzením zaškrtnutím příslušného okénka v tabulce.

**Žádná odpověď není správná ani špatná. Zajímá nás pouze Váš osobní názor.**

Váš názor na léky k léčbě osteoporózy	plně souhlasím	souhlasím	nevím	nesouhlasím	zásadně nesouhlasím
Moje zdraví v současnosti závisí na mých lécích.					
Znepokojuje mě, že musím užívat léky.					
Můj život by byl bez mých léků nemožný.					
Někdy se obávám dlouhodobých následků mých léků.					
Bez mých léků bych byla velmi nemocná.					
Moje léky jsou pro mě záhadou.					
Moje zdraví bude v budoucnosti záviset na lécích, které nyní užívám.					
Léky, které užívám, narušují můj život.					
Někdy se obávám, zda se nestanu příliš závislá na svých lécích.					
Moje léky mě chrání před tím, aby se mi přitížilo.					
Tyto léky mně způsobují nepříjemné nežádoucí účinky.					

© Professor Rob Horne