

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

**Katedra sociální a klinické farmacie**

## **DIZERTAČNÍ PRÁCE**

### **Adherence k léčbě osteoporózy**

HRADEC KRÁLOVÉ 2009

MGR. MAGDA VYTRÍŠALOVÁ



## Poděkování

Ráda bych poděkovala svým spolupracovníkům a kolegům za motivující odborné vedení, ochotnou spolupráci, inspirativní podněty, povzbuzení a vstřícnost.

Doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.

MUDr. Tomáš Hála

RNDr. Ing. Karel Chroust, Ph.D.

Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc.

RNDr. Jiří Jarkovský, Ph.D.

Eva Kodytková, prom. fil.

Mgr. Aleš Kuběna

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.

MUDr. Otakar Titman

Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

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.

25. 11. 2009

Mgr. Magda Vytřísalová



# Obsah

<b>1. Úvod</b> .....	6
1.1 Osteoporóza .....	6
1.2 Léčba osteoporózy .....	9
1.2.1 Suplementace vápníkem a vitamínem D .....	10
1.2.1.1 Vápník .....	11
1.2.1.2 Vitamin D .....	11
1.2.2 Aktivní metabolity vitamínu D .....	12
1.2.3 Bisfosfonáty .....	12
1.2.4 Raloxifen .....	14
1.2.5 Kalcitonin .....	14
1.2.6 Stroncium-ranelát .....	15
1.2.7 Teriparatid .....	15
1.2.8 Ostatní léčiva .....	16
1.2.8.1 Hormonální substituční terapie .....	16
1.2.8.2 Celomolekulární parathormon .....	17
1.2.8.3 Tibolon .....	17
1.2.8.4 Perspektivy .....	17
1.3 Adherence k léčbě osteoporózy .....	17
<b>2. Cíle</b> .....	18
<b>3. Rešeršní část</b> .....	19
3.1 Publikovaná sdělení .....	19
3.2 Komentář .....	31
<b>4. Původní část</b> .....	32
4.1 Publikovaná sdělení .....	32
4.2 Komentář .....	49
<b>5. Závěr</b> .....	51
<b>6. Seznam použité literatury</b> .....	53
<b>7. Seznam použitých zkratk</b> .....	59
<b>8. Seznam publikovaných vědeckých a odborných prací</b> .....	60
8.1 Práce publikované in extenso .....	60
8.2 Abstrakta .....	60
8.3 Ústní prezentace .....	61
8.4 Postery .....	62
<b>9. Souhrn</b> .....	63
Rešeršní část .....	63
Původní část .....	64
<b>10. Summary</b> .....	66
Literature search .....	66
Original part .....	67
<b>11. Přílohy</b> .....	69
11.1 Příloha 1 .....	70
11.2 Příloha 2 .....	77

# 1. Úvod

Stavu skeletu a kostnímu zdraví byla věnována pozornost od pradávna. Ve Starém zákoně vyjadřuje často stav kostí obrazně zdravotní stav celého organismu. Buď ve smyslu nemoci (bodá v kostech, jsou rozpálené, chřadnou, je v nich svár), jindy ve smyslu zdraví a prosperity (kosti jsou prosáklé morkem, svěží). Stav kostí také často symbolicky vyjadřoval duševní stav člověka – kosti se chvějí, trnou děsem, jásají, nemají pokoj pro hřích [1].

O významu osteologie a její pevné pozici mezi ostatními lékařskými obory svědčí mimo jiné i četné aktivity mnoha celosvětově uznávaných organizací: European Calcified Tissue Society (ECTS, <http://www.ectsoc.org/index.htm>), The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR, <http://www.asbmr.org>), International Osteoporosis Foundation (IOF, <http://www.iofbonehealth.org>), The International Society For Clinical Densitometry (ISCD, <http://www.iscd.org>) a řada dalších.

V České republice (ČR) představuje odbornou autoritu v této oblasti Společnost pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) České lékařské společnosti J. E. Purkyně (<http://www.smos.cz>). V roce 2000 byla zaregistrována pacientská organizace Liga proti osteoporóze (<http://www.klimakterickamedicina.cz/osteo/lpo>). Snahou občanského sdružení České národní fórum proti osteoporóze je spojit všechny subjekty, které se v ČR zabývají osteoporózou (ČNFO, <http://www.klimakterickamedicina.cz>).

V současné době je osteoporóza nejčastějším systémovým onemocněním skeletu. Osteoporotickým zlomeninám můžeme přičíst kupříkladu dvě třetiny celkové invalidity spojené s osteoartrózou. V Evropě zodpovídají osteoporotické zlomeniny za větší skóre DALY (disability-adjusted life years) než jednotlivé typy rakoviny s výjimkou rakoviny plic [2].

## 1.1 Osteoporóza

Osteoporóza (OP) je významnou civilizační chorobou, jejíž incidence neustále stoupá. Jedná se o systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované sníženým množstvím kostní hmoty a změnami kvality kostní tkáně. V důsledku těchto poruch je poškozena mechanická odolnost kosti a zvyšuje se riziko fraktur (fx) [2–5]. U nemocných s OP se často setkáváme se snížením výšky a deformitami páteře. OP postihuje především postmenopauzální ženy, ale s prodlužující se očekávanou střední délkou života se stává závažným problémem rovněž u mužů [6, 7]. Rozlišujeme OP primární (postmenopauzální, involuční) a sekundární.

Obrovský negativní dopad na veřejné zdraví mají především osteoporotické zlomeniny (OP-fx), v tomto případě hovoříme o manifestované OP. Dochází k nim spontánně nebo po nepřiměřeně malém úrazu – pád ze stoje nebo z menší výšky (low-trauma fractures). Důsledkem OP-fx jsou hospitalizace, ztráta soběstačnosti, snížení kvality života a významné zvýšení rizika dalších zlomenin [2–9]. Prevalence OP-fx dramaticky vzrůstá s věkem. Po 50. roce života utrpí OP-fx jedna ze dvou žen a jeden z pěti mužů [4]. Celosvětově byl výskyt OP-fx odhadnut na cca 9 milionů případů v roce 2000 [2]. Zlomeniny obratlových těl (kompresivní zlomeniny), proximálního femuru a distálního předloktí jsou považovány za typické OP-fx. Téměř polovina všech případů však připadá na fx v jiných lokalizacích (humerus, pánev, žebra, distální femur, holeň, klíční kost, sternum a další) [2]. OP-fx (kromě zlomenin předloktí) jsou spojeny s vyšší mortalitou; výraznější spojitost byla zjištěna u mužů [10, 11].

Klinicky i ekonomicky nejzávažnější jsou zlomeniny proximálního femuru. Jedna pětina pacientů do roka umírá [10]. Přímé náklady spojené s fx proximálního femuru byly v západoevropských zemích odhadnuty na 8300–9900 € [12].

Zlomeniny obratlů mohou být asymptomatické až u dvou třetin pacientů. Jejich včasný záchyt je však žádoucí, neboť asymptomatické OP-fx rovněž představují výrazně zvýšené riziko dalších OP-fx.

Osteoporóza je definována na základě stanovení hustoty kostního minerálu (bone mineral density – BMD) v oblasti bederní páteře a proximálního femuru [3]. Vyšetřovací standard představuje dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, DEXA či DXA), která kvantifikuje množství kostního minerálu v plošné projekci zvoleného úseku skeletu. Výsledky vyšetření se vyjadřují jako T skóre (počet směrodatných odchylek od průměrné hodnoty BMD mladých zdravých jedinců téhož pohlaví). U specifických skupin (s výhodou např. u žen před menopauzou) se používá rovněž Z skóre (počet směrodatných odchylek od průměrné hodnoty BMD stejně starých jedinců téhož pohlaví). Snížení BMD o jedno T skóre znamená přibližně zdvojnásobení rizika zlomeniny. Klasifikace je následující:

T skóre v rozmezí +1,0 až -1,0	normální nález
T skóre v rozmezí -1,0 až -2,5	osteopenie
T skóre $\leq$ 2,5	osteoporóza
Z skóre $<$ 2,0	nález nižší než předpokládaný vzhledem k věku

V diagnostice, diferenciální diagnostice a k monitorování účinnosti léčby je používána řada dalších vyšetření (laboratorních, zobrazovacích i klinických); jejich význam v managementu OP, interpretace a limity jsou podrobně rozvedeny v Doporučených postupech Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) České lékařské společnosti J. E. Purkyně [13, 14].

Maxima kostní hmoty je dosaženo ve třetí dekádě věku a je podmíněno geneticky [5, 15]. Dosažení tohoto maxima ovlivňuje správná výživa (vápník, vitamin D a další mikro- a makronutrienty), fyzická aktivita a hormonální faktory. Při postmenopauzální OP probíhá remodelace kosti tak rychle, že dochází k přestavbě i na místech, která se po svém vytvoření při předchozí remodelaci ještě nestihla mineralizovat. To způsobuje celkové snížení mineralizace kosti [5, 13, 14].

Hodnota BMD je nejlepším standardně měřitelným ukazatelem rizika fx (zejména u žen po menopauze). Zlomeniny jsou však četné i u jedinců s osteopenií nebo s normálním množstvím kostní hmoty [13, 14, 16]. Klasifikace zlomeniny jako OP-fx by měla vyplývat z celkového zhodnocení kontextu – klinického stavu pacienta a úrazového děje [13, 14].

Přestože má nízká kostní denzita zásadní význam v patogenezi OP-fx, jsou v poslední době intenzivně studovány rovněž další faktory, které mohou významně zvyšovat lomivost kosti. Jedná se zejména o strukturu, složení (mikroarchitekturu) a geometrii kosti, jejichž vliv plně nepostihneme denzitometrickým vyšetřením [17]. Komplexní zhodnocení vyžadují faktory, které souvisí s rizikem pádu (pohyblivost a svalová síla, komorbidita, komedikace, prostředí).

Rizikové faktory OP-fx zahrnují věk, pohlaví a rasu, zlomeniny v osobní i rodinné anamnéze, rychlý úbytek kostní hmoty, nízkou hmotnost, deficit pohlavních hormonů včetně (předčasné) menopauzy, kuřáctví, dlouhodobou imobilizaci, poruchy výživy (zejména nízký příjem vápníku a deficit vitamínu D) a sklon k pádům. OP mohou zapříčinit i některá onemocnění. Jedná se zejména o endokrinopatie, mnohočetný myelom, revmatoidní artritidu, nádorové metastázy do kostí, chronická gastrointestinální, renální, jaterní a plicní onemocnění a stavy po transplantacích. Některé rizikové faktory (např. imobilita, malabsorpce, endokrinopatie) jsou (přinejmenším částečně) nezávislé na BMD, efekt ostatních se uplatňuje prostřednictvím snížení BMD [4, 13, 14, 16, 18].

Velmi důležitou příčinou sekundární OP jsou léčiva. Dominantním iatrogenním vlivem se závažným rizikem rozvoje OP je podávání glukokortikoidů (GK) [19, 20]. Vzhledem k širokému využití této medikace existují specifická doporučení k managementu tzv. glukokortikoidy indukované OP. Negativní vliv se uplatňuje několikerým mechanismem – snížení kostní novotvorby prostřednictvím suprese osteoblastů, inhibice střevní absorpce vápníku a stimulace jeho vylučování

ledvinami, zvýšení osteoklastické kostní resorpce, sekundární hyperparatyreóza, případný hypogonadismus, změny v produkci prostaglandinů, cytokinů a růstových faktorů či ischemie. K nepříznivé kostní bilanci může přispívat i základní onemocnění (v terapii respiračních onemocnění inhalačními formami GK je poškození někdy připisováno spíše patogenezi choroby [21]). Úbytek kostní hmoty je nejvýraznější během prvních 6–12 měsíců léčby a je popisován již při podávání 2,5 mg prednisonu (nebo jeho ekvivalentu) denně. Riziko zlomeniny stoupá s dávkou a s délkou užívání GK. Jelikož GK postihují především trabekulární kost, nepřekvapí, že nejčastějšími jsou fx žeber a obratlů. Riziko fx krčku je ale rovněž významně zvýšeno (na dvojnásobek) [20].

Antikonvulziva – zpravidla starší (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) – způsobují osteomalácií a zrychlují metabolismus vitamínu D (enzymatické induktory). Riziko zlomeniny se zvyšuje během záchvatů [21].

Thiazolidindiony (rosiglitazon a pioglitazon) zvyšují riziko fx (řada lokalizací) u žen i u mužů. Riziko pravděpodobně stoupá s dávkou a s délkou užívání těchto léčiv (po 4leté léčbě přibližně na dvojnásobek) [22–24].

Vzhledem k fyziologické potřebě sexagenů pro kostní zdraví interferují s případným rozvojem OP i léčiva ovlivňující produkci pohlavních hormonů. Jde o inhibitory aromatazy (blokují syntézu estrogenů) a androgen deprivační terapii (agonisté gonadoliberinu). Ke komplexnímu posouzení vlivu podávání hormonální antikoncepce (HAK) na kost bychom potřebovali více studií; dostupná data zatím nejsou pro zdravou populaci dospělých žen nikterak varovná. Určité riziko může představovat zahájení podávání HAK v době do tří let od menarché. V těchto případech bylo popsáno snížení kostní hmoty při podávání kombinované HAK a progestinové HAK s obsahem medroxyprogesteron-acetátu [15].

Dalšími potenciálně rizikovými léčivy jsou cytotoxické látky (imunosupresiva, cytostatika), heparin a antacida s obsahem hliníku. V poslední době se hodně diskutuje o vlivu antipsychotik [25]. Zde bývá snížení kostní denzity spojeno s hypogonadismem, který je následkem hyperprolaktinémie [26].

Je třeba vzít v úvahu také vliv léčiv na riziko pádu (prostřednictvím sedace nebo ortostatické hypotenze); riziko pádu je zvýšené i v případě polyfarmakoterapie [27].

V ČR je OP postiženo kolem 400 000 žen a 200 000 mužů; v roce 2005 utrpělo pertrochantickou fx a fx krčku femuru 11 195 osob starších 50 let (4 755 mužů a 6 640 žen) [28]. Z těchto údajů vyplývá, že OP u mužů je významným problémem, kterému (ani v celosvětovém měřítku [6]) dosud nebyla věnována patřičná pozornost. Je třeba poukázat na sekundární příčiny, které jsou u mužů častější než u žen (> 50 % mužů s OP [20]), proto se doporučuje po nich intenzivněji pátrat. Jedná se zejména o užívání GK, abúzus alkoholu a hypogonadismus. Stejně jako u žen zůstává klíčovým vyšetřením kostní denzitometrie, i když používání T skóre odvozeného od průměru u mužů považují někteří autoři za sporné [6]. Doklady o terapeutickém snížení rizika fx jsou podstatně chudší než u žen a omezují se na některé bisfosfonáty (léky první volby) a teriparatid. Základním opatřením (obdobně jako u žen) zůstává dostatečný příjem vápníku (1,2–1,5 g denně) a suplementace vitamínem D (800–2000 IU cholekalciferolu denně). Podávání testosteronu – vzhledem k absenci studií s primárním cílem hodnocení fx a relativně závažným nežádoucím účinkům – není u eugonadálních mužů doporučeno [6].

Obecná strategie boje s OP zahrnuje především oblast prevence (primární i sekundární), včasné rozpoznání tohoto onemocnění (včetně důkladné diferenciální diagnostiky) a dlouhodobou komplexní terapii se zaměřením na dostatečnou adherenci k léčbě.

## 1.2 Léčba osteoporózy

Mezi preventivní (a současně nefarmakologické léčebné) intervence patří především pestrá strava bohatá na vápník, dostatečná a přiměřená pohybová aktivita, vyloučení toxických vlivů (kuřáctví, abúzus alkoholu) a prevence pádů (zejména u starších osob).

Hlavním cílem léčby OP je snížit riziko fx. Toho dosáhneme zejména snahou o udržení (zvýšení) kostní minerální denzity a kvality kostní tkáně a snížením rizika pádu. Dále je třeba mírnit klinické důsledky fraktur (a deformit skeletu) a zlepšit tělesnou zdatnost [3–5, 9, 13, 14, 16].

Současnými léčebnými postupy používanými v běžné praxi lze snížit riziko fx přibližně o polovinu [29, 30]. Pětiletá léčba OP se jednoznačně ukázala jako nákladově efektivní u žen s vysokým rizikem [31].

Léčebnými přístupy se snažíme upravit narušenou rovnováhu mezi kostní resorpcí (zprostředkovanou osteoklasty) a kostní novotvorbou (zprostředkovanou osteoblasty). Tyto dva děje (proces kostní remodelace) jsou funkčně velmi těsně spjaty (tzv. coupling fenomen) a jemně regulovány (vlivy mechanické, endokrinní a parakrinní) [17]. Podle převažujícího účinku na kostní buňky lze (specifická) léčebná opatření rozdělit na antiosteokatabolická (antiremodelační, antiresorpční) a opatření osteoanabolická (stimulátory kostní novotvorby).

Antiosteokatabolická léčiva potlačují odbourávání kostní hmoty snížením počtu kostních mnohobuněčných (remodelačních) jednotek. Následně je utlumena i kostní novotvorba. Do této skupiny řadíme bisfosfonáty [14, 32, 33], raloxifen [13, 34], kalcitonin (a estrogen) [13, 14].

Osteoanabolická léčiva navozují zvýšenou novotvorbu kostní hmoty (podpora diferenciací a zpomalení apoptózy osteoblastů) [35]. Tímto mechanismem působí intermitentně podávaný parathormon. V klinické praxi se zatím používá fragment lidského parathormonu – teriparatid [36] – a nedávno registrovaný celomolekulární parathormon [37].

V ČR je specifická léčba OP (dále antiosteoporotika) určena (1) pro ženy s denzitometricky dokumentovanou OP a (2) pro ženy se sníženou BMD, utrpí-li OP-fx. Vápník a vitamin D jsou určeny pro všechny pacienty s dietním příjmem nižším než doporučeným a pro všechny pacienty, kteří užívají specifickou léčbu [13, 14]. (Průkaz účinnosti specifických léčiv přinesly studie s pacienty suplementovanými vápníkem a vitamínem D.)

Strategie léčby se řídí především rizikem fx; podmínkou je zájem pacienta dlouhodobě spolupracovat. O riziku fx, jak bylo uvedeno, vypovídá BMD spolu s dalšími faktory. Podobně, jako stratifikujeme individuální riziko kardiovaskulární (KV) příhody a podle toho směřujeme farmakologickou léčbu KV onemocnění, bylo v poslední době věnováno velké úsilí vývoji instrumentů ke kalkulaci absolutního rizika fx [28]. Analogicky instrumentu SCORE (tabulky pro hodnocení individuálního rizika fatální KV příhody během následujících 10 let) se do klinické praxe prosazuje instrument FRAX (WHO Fracture Risk Assessment Tool), což je kalkulátor individuálního absolutního rizika fx během následujících 10 let (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). Podstatou modelu je algoritmus, který počítá riziko související s klinickými rizikovými faktory a umožňuje ho spojit s rizikem vyplývajícím z BMD krčku femuru. Existuje řada variant pro různé populace s odlišným rizikem fx. Výstupem je pravděpodobnost zlomeniny kyčle a tzv. velké OP-fx (klinická fx obratle, předloktí, kyčle či ramene) během následujících 10 let [16].

V klinických studiích léčby OP bývá hodnocen vliv intervence na BMD v lokalizacích typických pro OP-fx (nejčastěji kyčel a bederní páteř), vliv na markery kostní remodelace, popř. vliv na kvalitu života či snížení bolesti a vliv na kvalitu kostní tkáně (histomorfometrické vyšetření). Zásadní je však průkaz snížení výskytu zlomenin: (1) vertebrálních, (2) non-vertebrálních a (3) zlomenin proximálního femuru (v rámci skupiny non-vertebrálních zlomenin). Úspěšnost studie ve smyslu průkazu snížení výskytu fx závisí na riziku fx ve studované populaci a na délce léčby (popř. délce sledování). O rizikovosti populace vypovídají vstupní kritéria (především počáteční hodnota BMD, prevalentní fx a věk). Snížení rizika fx je u antiosteokatabolických léčiv většinou prokazováno po dobu 3–5letého trvání léčby [13, 14, 29]. V klinické praxi je proto doporučeno



podávat tyto látky nejméně 2 roky. Je třeba mít neustále na paměti, že průkaz účinnosti se vztahuje na populace suplementované vápníkem a vitamínem D. Při léčbě aktivními metabolity vitamínu D může být potřeba suplementace vápníkem snížena (eliminována) díky jeho zvýšené absorpci ze zažívacího traktu [9, 13, 14, 38].

Antiosteoporotika (AO) představují farmaceuticky zajímavou skupinu léčiv. Za pozornost stojí zejména specifické dávkovací režimy, způsob užití, potřeba komedikace suplementy vápníku a vitamínu D, manipulace s lékovou formou, uchovávání a lékové interakce (zejména na úrovni absorpce). Klinický význam některých AO přesahuje oblast osteologie, neboť k terapeutické hodnotě přispívají i vlivy extrasketální. Jde o poměrně bezpečnou skupinu léčiv, nežádoucí účinky (NÚ) jsou při důsledné snaze o individualizaci terapie většinou mírné. Za obecné kontraindikace podávání AO jsou považovány přecitlivělost, hypokalcémie, těhotenství a laktace.

Jak vyplývá z následujících lékových charakteristik, terapeutický účinek AO naprosto nezávisí na hladinách v plazmě. K monitorování účinnosti léčby používáme ukazatele kostní remodelace a denzitometrická vyšetření [39]. Ovlivnění BMD nemusí být v přímém vztahu s redukcí rizika fx. Jako příklady lze uvést:

- stroncium-ranelát (část pozorovaného nárůstu BMD je podmíněna absorpcí rentgenového záření atomy stroncia, které jsou adsorbovány na povrch kosti a později substituují atomy vápníku);
- kalcitonin (diskuse o vlivu na kostní kvalitu);
- teriparatid (stupeň mineralizace rychle tvořené nové kosti je relativně nižší, proto BMD podhodnocuje jeho osteoanabolický efekt) [13, 14].

V následujícím výčtu léčiv je důraz kladen na praktické aspekty jejich užívání a na látky registrované k léčbě OP již v době provádění vlastního výzkumu. Vyjádření účinnosti je omezeno na poněkud zjednodušená tvrzení o ovlivnění rizika vertebrálních (fx-vert) a non-vertebrálních zlomenin (fx-non-vert).

### 1.2.1

#### Suplementace vápníkem a vitamínem D

Kombinovaná suplementace vápníkem a vitamínem D (Ca+VitD) je nezbytná u osob s jejich deficitem, neboť prokazatelně zvyšuje BMD. U seniorů v ústavní péči byla suplementace Ca+VitD spojena s výrazným snížením rizika fx [18]. Již delší dobu panující nejistota ohledně vlivu suplementace vápníkem nebo vápníkem s vitamínem D (Ca/Ca+VitD) na výskyt fraktur u obecné populace seniorů způsobily rozporuplné výsledky publikovaných studií a metaanalýz. Recentní velmi precizně provedená metaanalýza, která zahrnula 29 randomizovaných studií (téměř 64 tisíc subjektů  $\geq 50$  let) a zohlednila i možný publikační bias, podpořila vnímání významu této intervence. Suplementace Ca/Ca+VitD byla spojena s 12% snížením rizika (jakékoli) fx a s 24% snížením rizika fx v populaci s lepší compliance. Účinnost se ukázala vyšší při podávání vyšších dávek Ca ( $\geq 1200$  mg/den) i VitD ( $\geq 800$  IU/den). Snížení rizika fx bylo výraznější u starších osob v ústavní péči. Nižší tělesná hmotnost, nižší příjem Ca a vyšší riziko fx představovaly faktory spojené s vyšší účinností. Zjištěné efekty byly naopak nezávislé na pohlaví, lokalizaci fx a fx v anamnéze. Přídavný pozitivní efekt VitD při suplementaci Ca+VitD nebyl ve srovnání se samotným Ca významný. Autoři tuto skutečnost vysvětlují možnou nedostatečnou účinností nižších dávek VitD a absencí dat o velikosti dávek vyšších než 800 IU/den [40].

Podávání Ca+VitD představuje základní intervenci v léčbě a prevenci OP a není časově omezeno. Na trhu jsou nyní i fixní kombinace vápníku s vitamínem D<sub>3</sub> (popř. doplněné ještě dalšími nutrienty).

### 1.2.1.1 Vápník

Vápník (Ca) je minerál nutný pro růst a vývoj kostí – 90 % tělesného Ca je uloženo v kostech. Je nezastupitelný v neuromuskulárním přenosu, reguluje sekreci hormonů a uplatňuje se v kaskádě krevní srážlivosti. Homeostáza Ca je závislá na jeho absorpci z gastrointestinálního traktu (GIT), na (de)mineralizaci kostí a na renální clearance. Sérové hladiny Ca (2,5 mmol/l) jsou regulovány parathormonem, kalcitoninem a kalcitriolem [13, 14, 30, 41].

Ca je v léčivých přípravcích obsažen nejčastěji ve formě karbonátu. V případě zvýšeného pH žaludku (achlorhydrie, léčba inhibitory protonové pumpy či H<sub>2</sub>-antihistaminiky) je vhodnější užívat Ca ve formě citrátu (laktátu nebo glukonátu), jejichž vstřebávání není závislé na kyselém prostředí. Nežádoucí účinky při podávání doporučených dávek jsou mírné, ale při dlouhodobé léčbě relativně časté – obstipace, meteorismus a dyspepsie [13, 14, 30, 41].

### 1.2.1.2 Vitamin D

Vitamin D (VitD) je vitamin rozpustný v tucích. Vyskytuje se ve dvou základních formách:

- vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol), který se tvoří z cholesterolových prekurzorů působením ultrafialového záření v kůži savců,
- vitamin D<sub>2</sub> (ergocalciferol), který se nachází v rostlinách, je mnohem méně biologicky účinný [30, 42].

Obě formy VitD jsou v přirozené formě biologicky inertní. K jejich aktivaci je nutná hydroxylace v játrech na 25(OH)D<sub>3</sub> (25-hydroxycholecalciferol, kalcifediol, kalcidiol) a následná hydroxylace v ledvinách na 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25-dihydroxycholecalciferol, kalcitriol). Kalcitriol je považován za biologicky velmi aktivní hormon (D hormon). V cílových tkáních působí prostřednictvím receptorů pro vitamin D (VDR) [30, 42].

Nedostatek VitD omezuje tvorbu kalcitriolu s následným poklesem střevní absorpce vápníku. Těžký deficit VitD je nejčastější příčinou dětské křivice a osteomalácie dospělých. VitD hraje také významnou roli v imunitním systému, v obraně organismu proti nádorům a v metabolismu endotelu či svalové tkáni. Jeho nedostatek je spojen se sarkopenií, s poruchou svalové síly, koordinace a s vyšším rizikem pádu [13, 14, 30, 42].

Vliv VitD na výskyt zlomenin se liší v závislosti na použité formě (upřednostňujeme vitamin D<sub>3</sub>), na dávce a na charakteristikách populace. Při suplementaci samotným VitD je v obecné populaci redukce výskytu fx nepravděpodobná, v populaci seniorů se však významně snižuje riziko pádu. Bylo prokázáno snížení rizika fx krčku u postmenopauzálních žen s hemiplegií, které je vysvětlováno hlavně sníženým počtem pádů u aktivně léčených [13, 14, 41, 43, 44].

Nízké sérové koncentrace 25(OH)D<sub>3</sub> (< 50 nmol/l) jsou spojeny s vyšším rizikem fx krčku u žen [45] i u mužů [46]. Tato asociace je oslabena adjustací na BMD a markery kostní remodelace, přesto autoři považují měření sérového 25(OH)D<sub>3</sub> za užitečné pro identifikaci osob s vysokým rizikem [45, 46].

VitD podáváme perorálně (denně nebo v delších intervalech) popř. intramuskulárně. Vzhledem k sezónním fluktuacím hladin se jeví racionální i jeho občasné podávání – např. pouze v zimních měsících. V české populaci bylo zjištěno, že i při suplementaci > 1200 IU cholecalciferolu denně dosahuje cílové hladiny 75 nmol/l pouze třetina léčených [47].

### 1.2.2 Aktivní metabolity vitamínu D

Aktivní metabolity vitamínu D (AktVitD) potlačují kostní resorpci (zvýšením absorpce Ca, snížením produkce parathormonu, snížením počtu prekurzorů osteoklastů), ale také stimulují kostní formaci. AktVitD jsou účinné především u pacientů s poklesem aktivity  $\alpha$ -hydroxylázy v ledvinách a/nebo s rezistencí k vitamínu D způsobenou snížením afinity příslušného receptoru. V ČR jsou v současné době k dispozici kalcitriol a alfakalcidol [ $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ ] – „pro-drug“ kalcitriolu [13, 14, 42, 48].

AktVitD (0,5  $\mu\text{g}$  kalcitriolu a 1  $\mu\text{g}$  alfakalcidolu denně; tobolky) jsou indikovány k léčbě postmenopauzální, involuční a glukokortikoidy indukované OP. Další indikace představují renální osteodystrofie, hypoparatyreóza, VitD-rezistentní rachitida a osteomalácie. AktVitD lze kombinovat s antiosteokatabolickými léčivy [13, 14, 38, 42].

Stejně dávky obou látek vedou k rozdílným efektům, alfakalcidol způsobuje lehký trvalý nárůst hladiny kalcitriolu, která se udržuje převážně na horní hranici normy, zatímco podání kalcitriolu vede k výraznému zvýšení jeho hladin v plazmě. Po perorálním podání kalcitriolu se okamžitě zvyšuje i vstřebávání Ca, což přispívá ke zvýšenému riziku hyperkalcémie (RR 4,4 [43]) a hyperkalcieurie. Oproti tomu pozvolný vzestup hladin kalcitriolu po podání alfakalcidolu je důsledkem zpomalujícího efektu jaterní a kostní aktivace a vazby na receptory pro vitamin D (VDR) různých dalších cílových tkání. Chybějící efekt alfakalcidolu na VDR ve střevech, absence vysokého plazmatického píku a zejména tkáňová osteoblastická aktivace způsobují lepší poměr přínosu a rizika ve prospěch alfakalcidolu jako léčiva v terapii OP [42, 48].

Přestože doklady o účinnosti zatím nejsou tak robustní jako u zavedených antiosteokatabolických léčiv, lze od alfakalcidolu očekávat snížení rizika fx-vert, zvýšení svalové síly a rovněž snížení rizika pádu. Uplatnění alfakalcidolu v léčbě OP lze proto spatřovat zejména v léčbě starších nemocných se sarkopenií, se zvýšeným rizikem pádu a s přítomností renální nedostatečnosti ať už vyjádřené klinicky či pouze poklesem glomerulární filtrace pod 65 ml/min [42, 49].

### 1.2.3 Bisfosfonáty

Bisfosfonáty (BIS) jsou syntetická stabilní analoga pyrofosfátu se silnou afinitou ke kostní tkáni. Mechanismem účinku je inhibice kostní resorpce snížením aktivity osteoklastů a zvýšením jejich apoptózy [9, 13, 14, 18].

BIS představují dobře zavedenou a široce používanou skupinu v léčbě chorob spojených s úbytkem kostní hmoty. V ČR jsou pro léčbu OP registrovány dusíkaté BIS alendronát (ALN), risedronát (RIS), ibandronát (IBA) a nově také zoledronát (ZOL). ALN je nyní dostupný i ve fixní kombinaci s vitamínem  $\text{D}_3$ . ALN, RIS a ZOL snižují riziko fx-vert i fx-non-vert (včetně zlomenin kyčle). Při podávání IBA bylo zatím prokázáno snížení rizika fx-vert. Starší etidronát rovněž snižuje riziko fx-vert, ale jeho význam v léčbě OP je (kvůli častějším NÚ) již menší; v ČR v současné době není registrován [13, 14, 30, 32, 33, 38, 41].

Dusíkaté BIS tlumí kostní resorpci inhibicí farnesyldifosfátsyntázy, jednoho z klíčových enzymů mevalonátové cesty syntézy cholesterolu. Inhibice enzymu stoupá v gradientu ALN  $\rightarrow$  IBA  $\rightarrow$  RIS  $\rightarrow$  ZOL. Účinek a mechanismy působení BIS na kost závisí na postranních řetězcích molekuly. Díky své struktuře („kostní háček“) se BIS vážou na hydroxyapatit kostní tkáně ve vzestupném gradientu vazby IBA  $\rightarrow$  ZOL  $\rightarrow$  RIS  $\rightarrow$  ALN. To je jeden z důvodů, proč po ukončení léčby různými BIS přetrvává jejich účinek na kost různě dlouho [32].

Po perorálním podání se v žaludku a hlavně v tenkém střevě vstřebává méně než 5 % podané dávky. Resorpce je výrazně snížena v přítomnosti potravy. S kalcíem a železem tvoří BIS nevstřebatelné sloučeniny. Např. biologická dostupnost IBA při podání s běžnou snídaní klesá o 90 %.



Větší část vstřebané látky se bez metabolizace vylučuje ledvinami. Malá část BIS se zabudovává do kostní tkáně, kde může mít poločas přes 10 let [38].

Více či méně vyjádřený „class effect“ skupiny BIS představuje potenciál ke dráždění jícnu – zejména při nedodržování doporučení výrobce. V kontrolovaných studiích byla GIT tolerance BIS (s výjimkou etidronátu) srovnatelná s placebem. V klinické praxi byly ale popsány ezofagitidy a ulcerace jícnu rovněž v souvislosti s užíváním ALN. Některé studie typu „head to head“ ukázaly vyšší výskyt mírných horních GIT příhod při podávání ALN ve srovnání s etidronátem, kalcitoninem a estrogenem. Proto by ALN neměli být léčeni pacienti s chorobami jícnu. Na základě hodnocení pomocí endoskopického vyšetření byla kvůli zvýšení rizika žaludečních vředů doporučena opatrnost při podávání ALN současně s nesteroidními antiflogistiky (NSAID) [50]. Další studie běžné populace však neukázaly zvýšené GIT riziko. Výskyt krvácení do horní části GIT nebyl při podávání BIS častější, a to ani při komedikaci s NSAID oproti podávání NSAID samotných [51]. Léčba RIS nezvyšovala u rizikových pacientů výskyt nežádoucích příhod v oblasti horního GIT [52]. V Japonské studii bylo ale zjištěno, že u pacientů s revmatoidní artritidou dlouhodobě léčených NSAID je užívání BIS (stejně jako vyšší věk a kuřáctví) spojeno se zvýšením rizika vzniku gastroduodenálních vředů. Komedikace inhibitory protonové pumpy a H<sub>2</sub>-blokátory se ukázala jako významný protektivní faktor [53].

Po intravenózním (i.v.) podání BIS se může objevit horečka a příznaky podobné chřipce. Hlášené případy osteonekrózy čelisti se týkají rovněž především i.v. BIS – zejména v onkologických indikacích (ZOL, pamidronát). Kontraindikacemi podávání BIS je závažná renální insuficience a neschopnost dodržet doporučení výrobce (zůstat po doporučenou dobu ve vzpřímené poloze) [38, 41].

BIS užívané v léčbě OP jsou k dispozici převážně v perorálních lékových formách (tablety). Farmakodynamické vlastnosti skupiny BIS umožnily vývoj přípravků s delším dávkovacím intervalem. Byla prokázána terapeutická ekvivalence následujících režimů:

- ALN jednou denně 10 mg a jednou týdně 70 mg;
- RIS jednou denně 5 mg a jednou týdně 35 mg;
- IBA jednou denně 2,5 mg (v ČR není k dispozici) a jednou měsíčně 150 mg [13, 14, 38].

Vzhledem k nízké variabilní absorpci a iritačnímu potenciálu na horní část GIT je třeba při užívání perorálních BIS dodržovat několik zásad:

- užívat tablety ráno nalačno;
- tablety polykat celé (nekousat, nežvýkat, nerozpouštět v ústech);
- zapít plnou sklenicí čisté vody (ALN ≥ 200 ml, RIS ≥ 120 ml, IBA ≥ 180 ml);
- jíst, pít nápoje jiné než čistá voda a užívat další léky až po 30 minutách (ALN, RIS) či po 60 minutách (IBA);
- po požití tablety zůstat ve vzpřímené poloze 30 minut (ALN, RIS) či 60 minut (IBA) [38].

IBA je dostupný také k parenterálnímu podávání formou intravenózní injekce (3 mg jednou za tři měsíce). ZOL se v léčbě OP a Pagetovy choroby podává v i.v. infuzi (5 mg jednou za rok). V ČR se i.v. IBA a i.v. ZOL v intenzivnějším dávkování podobně jako některé další BIS (klodronát i.v. či p.o., pamidronát i.v.) používají v onkologických indikacích [38].

ALN je nejdéle používaným a nejlépe prostudovaným antiosteokatabolickým léčivem a je (dle nadnárodních autorit) indikován kromě postmenopauzální OP rovněž u mužské a glukokortikoidy indukované OP a u Pagetovy choroby. Je doložena účinnost a dobrá tolerance ALN i po 10leté léčbě [54]. Nejčastějšími důvody k vysazení bývají dyspepsie, nauzea, zvracení a bolesti břicha [13, 14]. Po ukončení podávání přetrvává suprese kostní remodelace [54].

#### 1.2.4 Raloxifen

Raloxifen (RLX) je dosud jediným představitelem skupiny selektivních modulátorů estrogenových receptorů (SERM) používaným v léčbě OP [9, 13, 34].

V závislosti na cílové tkáni exprimující estrogenové receptory působí RLX jako jejich agonista (kost, regulace metabolismu lipoproteinů, játra), antagonist (prs) nebo je jeho efekt neutrální (endometrium). RLX tlumí kostní resorpci jak nepřímou (stimulace sekrece osteoprotegerinu v osteoblastech), tak přímo (snížení produkce cytokinů aktivujících osteoklasty v kostním mikroprostředí). RLX snižuje riziko fx-vert. Snížení rizika fx-non-vert souhrnné práce většinou negují; v souboru studie MORE se redukce výskytu fx-non-vert nepodařila prokázat (nízký výskyt fx-non-vert). Dodatečná analýza skupiny pacientek s vysokým rizikem prokázala snížení rizika fx-non-vert po třech (i osmi) letech léčby. RLX je indikován k léčbě a k prevenci OP u postmenopauzálních žen zejména v šestém a sedmém deceniu. K terapeutické hodnotě významně přispívají i jeho extraskeletální účinky – snížení rizika invazivního karcinomu prsu a snížení hladin laboratorních ukazatelů KV rizika (celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, lipoproteinu B, homocysteinu a fibrinogenu) [13, 18, 30, 34].

RLX je po perorálním podání rychle absorbován, vstřebává se přibližně 60 % podané dávky a dochází k intenzivnímu metabolismu. Biologická dostupnost je funkcí systémové konverze a enterohepatálního oběhu RLX a jeho metabolitů. Většina dávky RLX i jeho metabolitů je vylučována během 5 dnů (stolicí, méně než 6 % močí) [38].

Mezi NÚ patří především návaly horka a křeče v nohou. Je zvýšen výskyt tromboembolických (TE) příhod podobně jako při užívání hormonální substituční terapie. Léčba by měla být přerušena při dlouhodobé imobilizaci. Kontraindikace představují reprodukční věk ženy, venózní TE příhody, jaterní a těžká renální nedostatečnost a děložní krvácení nejasného původu [13, 18, 38, 41].

Doporučené dávkování je 60 mg v jedné denní dávce nezávisle na denní době a příjmu potravy. Jak vyplývá z výše uvedených poznatků, při zvažování léčby RLX by mělo být přihlédnuto k symptomům menopauzy, k účinkům na prsní tkáň a KV systém a k případné (plánované) imobilizaci [13, 38].

#### 1.2.5 Kalcitonin

Kalcitonin (KAL) je endogenní peptidový hormon produkováný C-buňkami štítné žlázy. Inhibuje kostní resorpci potlačením osteoklastické aktivity. V léčbě OP je upřednostňován lososí kalcitonin (rekombinantní) podávaný intranazálně (N-KAL) ve formě nosního spreje (100 IU nebo 200 IU v jedné dávce). N-KAL v dávce 200 IU denně snižuje riziko fx-vert u žen s postmenopauzální OP a působí analgeticky (nezávisle na útlumu osteoklastů). Snížení rizika fx-non-vert nebylo prokázáno. Jeho použití je výhodné u OP s vysokou kostní remodelací a během bolestivých stavů v léčbě akutních fx-vert [13, 18].

N-KAL je rychle absorbován nosní sliznicí. Biologická dostupnost dávky 200 IU se pohybuje kolem 2–15 %. Vrcholu koncentrace v plazmě je dosaženo v průběhu první hodiny po podání. Poločas vylučování byl stanoven přibližně na 30 minut [13, 38].

Výhodou N-KAL je velmi příznivý bezpečnostní profil. N-KAL bývá dobře tolerován, lékové interakce nebyly popsány. Mohou se vyskytnout NÚ na nosní sliznici. Vzhledem k povaze léčiva (peptid) je třeba počítat s možností vzniku alergické reakce. Ve srovnání s ostatními antiosteokatabolickými léčivy (např. BIS) jsou doklady o vlivu N-KAL na výskyt fx podstatně chudší a výsledky studií méně konzistentní. Patrně k tomu přispívá variabilita v biologické dostupnosti N-KAL a snižování účinnosti vlivem tvorby protilátek proti KAL [13, 18, 30].

Neotevřené přípravky s obsahem N-KAL je třeba uchovávat v chladničce (2–8 °C a chránit před mrazem), po uvedení do chodu při pokojové teplotě (do 25 °C). Sprej má být aplikován dle doporučení výrobce a spotřebován nejpozději do 4–8 týdnů (podle údajů výrobce). KAL je dostupný i ve formě injekcí k subkutánnímu, intramuskulárnímu nebo intravenóznímu podání. Injekční forma se používá také v terapii Pagetovy choroby a v onkologických indikacích [38].

### 1.2.6 Stroncium-ranelát

Stroncium-ranelát (SR) obsahuje stroncium ve formě stabilních izotopů, které se přirozeně vyskytují v přírodě. Ranelová sůl zajišťuje dostatečnou biologickou dostupnost po perorálním podání a dobrou toleranci. SR *in vitro* zvyšuje replikaci prekurzorů osteoblastů a navozuje apoptózu osteoklastů, proto někteří autoři hovoří o tzv. duálním efektu [4, 14, 55]. Přesný mechanismus účinku však není znám; anabolický efekt je odlišný od teriparatidu [56].

SR snižuje riziko fx-vert i fx-non-vert (včetně zlomenin proximálního femuru) a zvyšuje kvalitu života. Vzhledem k jeho vysoké ceně je úhrada léčby SR podmíněna manifestovanou OP nebo kontraindikacemi či nesnášenlivostí antiosteokatabolické léčby (indikační omezení). Bezpečnostní profil SR je velmi příznivý; nejčastějšími nežádoucími účinky bývá nauzea a průjem (zejména na počátku léčby). Stroncium se v kostní tkáni adsorbuje na povrchu apatitových krystalů a jen minimálně substituuje Ca v jejich struktuře. Biologický poločas eliminace je kolem 60 hodin, vylučuje se jak močí, tak stolicí. Opatrnosti je třeba u pacientek s anamnézou hluboké žilní trombózy kvůli mírnému zvýšení rizika vzniku TE [14, 38, 55].

SR je k dispozici ve formě prášku v sáčcích k přípravě suspenze ve sklenici vody, která by měla být vypita bezprostředně po přípravě. Podávají se 2 g jednou denně po dobu nejméně 2 let. Vzhledem k ovlivnění absorpce potravou (zejména mléčnými výrobky) se doporučuje podávání nejméně 2 hodiny po jídle, s výhodou večer před spaním (pomalá absorpce). Stroncium jako dvojmocný kation může vytvářet špatně vstřebatelné komplexy s tetracykliny nebo s chinolony [38].

### 1.2.7 Teriparatid

Teriparatid (TPTD) je dosud nejúspěšnějším zástupcem skupiny stimulatorů kostní novotvorby. Jedná se aminoterminální fragment 34 aminokyselin lidského parathormonu, který je zodpovědný za biologickou účinnost celé molekuly (84 aminokyselin). Na rozdíl od kontinuální hypersekrece parathormonu jeho intermitentní podávání osteoblastickou kostní novotvorbu stimuluje. Novotvorba není vázána pouze na remodelační jednotky (zvýšení remodelace s převahou novotvorby), ale dochází k ní i na klidových površích (navození modelace). TPTD snižuje riziko fx-vert i fx-non-vert a tlumí bolesti zad. Snižování rizika fx bylo dokonce prokázáno i ve srovnání s ALN (fx-non-vert) a během sledování kratších než v případě antiosteokatabolických léčiv. Délka léčby je stanovena na 18 měsíců. Navazující antiosteokatabolická léčba dokáže zabránit poklesu BMD, k němuž dochází po ukončení léčby TPTD [13, 18, 30, 36, 37].

V ČR je TPTD indikován k léčbě OP u postmenopauzálních žen. Vzhledem k velmi vysoké ceně je jeho použití specificky vymezeno na případy těžké OP (nízká BMD, prevalentní fx, selhání antiosteokatabolické léčby) a je vázáno na schválení Indikační komisí [13, 38].

NÚ jsou mírné – nauzea, závratě, bolest hlavy, hyperurikémie. Po podání TPTD bylo pozorováno mírné přechodné zvýšení kalcémie. Kalcémie dosahuje maxima za 4–6 hodin po podání TPTD, k výchozím hodnotám se vrací za 16–24 hodin [13, 18].

Lékovou formu představuje injekční roztok v předplněném peru na 28 dní léčby. TPTD v dávce 20 µg se aplikuje jednou denně subkutánní injekcí do stehna nebo břicha. Po otevření lze přípravek uchovávat nejvýše 28 dní při teplotě 2–8 °C [38].

## 1.2.8 Ostatní léčiva

### 1.2.8.1 *Hormonální substituční terapie*

Díky nesčetným účinkům pohlavních hormonů na organismus přesahuje podávání hormonální substituční terapie oblast osteologie a představuje stále „hot topic“ klimakterické medicíny. Do této skupiny léčiv řadíme kombinovanou hormonální terapii (HRT – hormone replacement therapy), která spočívá v podávání estrogeneru současně s progestinem, a čistě estrogenovou terapii (ERT – estrogen replacement therapy) [14, 38, 57, 58].

Dávkovací režimy spočívají v podávání estrogenerů kontinuálně nebo cyklicky. U žen se zacho- valou dělohou musí být podávání estrogenerů doprovázeno podáváním gestagenů (ochrana proti karcinomu děložního hrdla). Gestageny jsou podávány kontinuálně nebo sekvenčně 10–14 dní v druhé polovině cyklu s kontinuální či cyklickou terapií estrogenery. Jako estrogenní složka je nej- častěji používán estradiol (popř. estradiol-valerát), mezi progestiny dominují noretisteron, levo- norgestrel, dydrogesteron, cyproteron-acetát a drospirenon. V ČR jsou přípravky HRT/ERT k dis- pozici v perorálních, transdermálních, perkutánních, intranazálních i depotních (subkutánních) lékových formách [38, 58].

Od doby publikace studie HERS (cílené na KV příhody, 1998) a zejména obrovské studie WHI předčasně ukončené v roce 2002 (zaměřené na přínosy a rizika HRT/ERT) se vnímání poměru „risk/benefit“ výrazně změnilo jak mezi odbornou tak i laickou veřejností. Tyto studie zpochyb- nily význam HRT/ERT v prevenci KV příhod. Z bouřlivých diskusí jejich výsledků vyplývá, že klíčovými faktory v hodnocení terapeutické hodnoty HRT/ERT jsou doba zahájení léčby (vzhle- dem k menopauze), délka léčby, morbidita populace a typ režimu (HRT nebo ERT) [14, 58, 59].

Na rozdíl od ostatních antiosteokatabolických léčiv byl vliv HRT/ERT na výskyt fx hodnocen u velmi rozdílných populací s nižším rizikem. Stanovení výskytu fx nebylo většinou primárním cílem studií. Dlouhodobé užívání ERT/HRT snižuje riziko fx-vert i fx-non-vert u zdravých post- menopauzálních žen [14, 58, 60], přičemž vliv na skelet je dávkově závislý. Hlavním therapeutic- kým efektem a nejdůležitější současnou indikací je však mírnění příznaků spojených s menopau- zou. Mezi další příznivé efekty patří snížení výskytu kolorektálního karcinomu (HRT) [18, 41, 60].

NÚ zahrnují především zvýšené riziko TE příhod, dále pak obtížně kvantifikovatelná KV a onkologická rizika. Riziko TE (společné pro sexageny kontraseptivní i substituční) je výrazněj- ší při podávání HRT ve srovnání s ERT a v perorálních lékových formách ve srovnání s transder- mální cestou. Riziko cévních mozkových příhod je při léčbě HRT/ERT zvýšeno. Riziko KV pří- hod vzrůstá při podávání HRT [57, 60].

S délkou léčby HRT vzrůstá riziko karcinomu prsu, pravděpodobně nezávisle na aplikační cestě, typu estrogenerů a jejich dávkování. Po 5leté léčbě je statisticky významně zvýšeno [14, 41]. Při podávání ERT však zvýšení rizika pozorováno nebylo (zaznamenán byl naopak trend opačný) [60].

Při zvažování léčby HRT/ERT by měla být samozřejmostí individualizace dávky a délky užívá- ní, výběr vhodného režimu a lékové formy. Zvláštní význam má podávání estrogenerů u žen s před- časnou menopauzou [14, 38].



### 1.2.8.2 *Celomolekulární parathormon*

Celomolekulární parathormon (PTH 1-84) je dalším zástupcem skupiny stimulatorů kostní novotvorby, který se prosadil do klinické praxe. V denní dávce 100 µg subkutánně snižuje riziko fx-vert, snížení rizika fx-non-vert zatím nebylo prokázáno. Podobně jako v případě teriparatidu je podávání celomolekulárního parathormonu omezeno jeho vysokou cenou [37, 38].

### 1.2.8.3 *Tibolon*

Tibolon patří do skupiny selektivních regulátorů tkáňové estrogení aktivity (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator – STEAR). Podávání tibolonu (2,5 mg denně) snižuje riziko fx-vert. Vzhledem k významně častějšímu výskytu cévních mozkových příhod jej však zatím nelze v léčbě OP plošně doporučovat [14, 38].

### 1.2.8.4 *Perspektivy*

Významný cíl vývoje nových způsobů osteoanaboličké léčby představuje signální cesta Wnt. Naděje na rozšíření stávající farmakoterapeutické palety léčiv skýtají především nové modalitě léčby parathormony, PTH related peptid a jeho analoga, kalcilytika, monoklonální protilátky proti sklerostinu i proti dalším významným inhibitorům signální cesty Wnt [28].

Denosumab (plně humanizovaná monoklonální protilátka proti RANKL) zatím úspěšně prochází 3. fází klinického zkoušení [61].

## 1.3 **Adherence k léčbě osteoporózy**

Nedostatečná adherence pacientů k léčbě je jedním z nejzávažnějších problémů v terapii chronických onemocnění, která vyžadují dlouhodobou léčbu [62]. Nízká adherence k terapii OP představuje významný problém medicínský i ekonomický [63–65]. Z četných hodnocení souvislosti adherence s výsledkem léčby OP vyplývá, že dostatečná adherence ke specifické léčbě snižuje riziko fx a tím i náklady spojené s tímto onemocněním [66–68]. Neméně důležitá je adherence k základní léčbě Ca a VitD, její zajištění je však problematické i v klinických studiích. Na adherenci k suplementační léčbě lze nazírat jako na faktor, který intenzivně ovlivňuje míru snížení rizika fx u populace  $\geq 50$  let suplementované Ca  $\pm$  VitD [40].

Metodicky je značná část výzkumných prací založena na analýze záznamů z databází vyzvednutých receptů [63]. Poměrně zřídka je použita jiná metodika – nejčastěji výpověď pacienta [69–72]. Naše práce se neomezuje na studium kvantitativního aspektu compliance ke specifické léčbě, ale hodnotí compliance rovněž kvalitativně a v souvislosti s komedikací Ca a VitD.

V současné době je předmětem výzkumného snažení rovněž implementace informací o adherenci do ekonomických modelů v léčbě OP [73].

## 2. Cíle

Cílem rešeršní části bylo podat ucelený přehled publikovaných prací z oblasti adherence k farmakologické léčbě a tím začlenit informace o adherenci k léčbě osteoporózy do širších souvislostí. Snahou bylo poskytnout rámcovou představu o současném stavu poznání této problematiky, poukázat na různorodou a nedostatečně propracovanou metodiku hodnocení adherence, terminologickou nejednotnost a inspirovat další výzkumné snahy.

Cílem původní části bylo u žen starších 40 let sledovaných kvůli osteoporóze na pracovištích specializovaných lékařů:

- (1) analyzovat farmakologickou léčbu osteoporózy a její vnímání pacientkami samotnými;
- (2) odhadnout míru lékové non-compliance u jednotlivých skupin antiresorpčních léčiv;
- (3) hledat a studovat souvislosti mezi compliance k léčbě osteoporózy, znalostmi o osteoporóze a dalšími faktory demografickými i medicínskými;
- (4) zjistit a vzájemně porovnat znalosti o osteoporóze u osteoporotických patientek a u žen pro osteoporózu dosud neléčených;
- (5) hledat a studovat faktory ovlivňující tyto znalosti.

Dizertační práce je předložena formou odborných sdělení publikovaných v letech 2007–2009 se stručným komentářem.

Rešeršní část představují dva přehledové články publikované v tuzemském časopisu *Remedia* (farmakoterapeutický dvouměsíčník pro lékaře a farmaceuty, ISSN: 0862-8947; <http://www.remédia.cz>).

1. Vytríasalová M.: Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá. *Remedia* 2009; 19: 225–230.  
<http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2009/3-2009/Adherence-k-medikamentozni-lecbe-znama-neznama/e-a7-aa-Gb.magarticle.aspx>
2. Vytríasalová M., Češka R.: Jak podpořit adherenci k farmakologické léčbě. *Remedia* 2009; 19: 246–250.  
<http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2009/4-2009/Jak-podporit-adherenci-k-farmakologicke-lecbe/e-a7-ab-IJ.magarticle.aspx>

Původní část tvoří dvě originální sdělení publikovaná v časopisu *Maturitas* (*The European Menopause Journal*, ISSN: 0378-5122; IF 2,032 ke dni 2. 11. 2009, <http://www.sciencedirect.com/science/journal/03785122>).

1. Vytríasalova M., Kubena A., Vlcek J., Palicka V., Hala T., Pavelka K.: Knowledge of osteoporosis correlated with hormone therapy use and health status. *Maturitas* 2007; 56: 21–29.  
[http://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(06\)00195-2/abstract](http://www.maturitas.org/article/S0378-5122(06)00195-2/abstract)
2. Vytríasalova M., Blazkova S., Palicka V., Vlcek J., Cejkova M., Hala T., Pavelka K., Koblíhova H.: Self-reported compliance with osteoporosis medication – qualitative aspects and correlates. *Maturitas* 2008; 60: 223–229.  
[http://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(08\)00197-7/abstract](http://www.maturitas.org/article/S0378-5122(08)00197-7/abstract)

### **3. Rešeršní část**

#### **3.1 Publikovaná sdělení**

# Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá

Mgr. Magda Vytřísalová

Katedra sociální a klinické farmacie FaF UK, Hradec Králové

## Souhrn

Vytřísalová M. **Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá.** *Remedia* 2009; 19: 225–230.

Adherence je rozsah, ve kterém se pacientovo chování shoduje s radami zdravotníka. Spolu s farmakokinetikou tvoří nejvýznamnější zdroj variability v odpovědi na léčbu. Obecně lze uvést, že přibližně pouze polovina pacientů užívá dostatečné množství léčiva k dosažení terapeutického efektu. Tato skutečnost vede k nárůstu morbidity, mortality a ke zvýšení nákladů spojených s léčbou. Ve většině výzkumných prací je adherence chápána buď jako synonymum compliance, nebo jako nadřazený pojem pro compliance (shodu s doporučeným léčebným režimem) a perzistenci (kontinuitu pokračování léčby po doporučenou dobu). Non-adherence má dva aspekty: (1) pacient užívá nesprávné množství léčiva a (2) pacient užívá léčivo nesprávným způsobem.

V současné době neexistuje „zlatý standard“ v měření adherence, častěji se používají metody nepřímé. Koreláty adherence se liší dle charakteristik zkoumané populace i podle definice a metody zvolené k jejímu měření. Sociodemografické faktory adherencei většinou významně neovlivňují. Důležitější roli hraje motivace pacienta k léčbě, vzájemný vztah zdravotník-pacient, psychiatrická komorbidita, farmakoterapeutický režim a nežádoucí účinky. Monitorování adherence by mělo být součástí běžné klinické praxe zejména v případě chronických asymptomatických onemocnění.

**Klíčová slova:** adherence – compliance – perzistence – dávkovací režim.

## Summary

Vytřísalová M. **Medication adherence – a known unknown.** *Remedia* 2009; 19: 225–230.

Adherence is the extent to which the patient follows medical instructions. Pharmacokinetics and medication adherence are the most significant source of variation in the response to therapy. Generally, about half of patients only take adequate dose of medication needed to achieve the therapeutic effect. This fact results in increased morbidity, mortality and therapy costs. In most studies, medication adherence is either considered as synonymous to compliance or as an umbrella term for compliance (sticking to a prescription drug regimen) and persistence (staying on the medication for the recommended time). Non-adherence means principally two things: (1) the patient takes an inadequate dose of his/her medication (2) the patient takes the medication in an inadequate way.

Currently, there is no „gold standard“ for medication adherence assessment and indirect methods are often used. Adherence correlates vary with population characteristics as well as with the definition and method used for the assessment. Sociodemographic factors usually have no effect on medication adherence. Important factors in this regard are the patient's motivation for treatment, health professional-patient relationship, psychiatric comorbidity, pharmacotherapeutic regimen and adverse events. The medication adherence monitoring should be an integral part of routine clinical practice, particularly in patients with chronic asymptomatic diseases.

**Key words:** adherence – compliance – persistence – dosing regimen.

## Úvod

Adherence pacienta k léčbě ovlivňuje zásadním způsobem terapeutickou hodnotu předepsané medikace. Spolu s farmakokinetikou představuje adherence nejvýznamnější zdroj variability v odpovědi na léčbu [1]. Pomyslné nůžky odrážející účinnost v klinických studiích (efficacy) a terapeutickou účinnost v běžné klinické praxi (effectiveness) se nejvíce otevírají v případě dlouhodobých strategií zaměřených preventivně. Monitorování adherence by tedy mělo tvořit nedílnou součást péče o nemocné, zejména v případě chronických onemocnění vyžadujících dlouhodobou léčbu.

Odhaduje se, že pouze polovina pacientů užívá dostatečné množství léčiva k dosažení terapeutického efektu [2–6]. Publikovaná data ukazují, že výskyt non-adherence i jejích determinant se velmi liší dle charakteristik studované populace, terapeutické intervence, ale i dle metody (a definice) použité k hodnocení adherence.

Dostatečná adherence má jednoznačně příznivý vliv na výsledek léčby [7, 8]. V randomizovaných dvojité slepých klinických studiích často souvisí adherence s efektem léčby nezávisle na tom, zda pacient užívá aktivní léčivo, nebo placebo. Metaanalýza 21 studií hodnotících účinnost zejména kardiovaskulárních a antiretrovirových léčiv [8] ukázala, že dobrá adherence k prospěšné aktivní léčbě snížila mortalitu stejně (OR 0,55; 95% CI: 0,49–0,62) jako dobrá adherence k placebo (OR 0,56; 95% CI: 0,43–0,74). Autoři hovoří o tzv. „healthy adherer effect“, jehož podstatou je chápání adherence jako ukazatele celkově odpovědného chování ke zdraví [8]. Dalším vysvětlením tohoto zjištění může být fakt, že pacienti s vyšší adherence k léčbě jsou schopni se lépe adaptovat na chronickou chorobu [9].

Non-adherence je v české populaci vysoká, což dokládá např. studie AdHOC [10], ve které byla mezi seniory (≥ 65 let) v České republice a v Německu zjištěna

nejvyšší non-compliance z 11 hodnocených evropských zemí.

## Definice

Adherence je rozsah, ve kterém se pacientovo chování (užívání léčiv, dodržování režimových opatření) shoduje s radami zdravotníka [2], nebo s léčebnými standardy.

V sémantickém chápání terminologie, jejímž jmenovatelem je chování ve vztahu k užívání léčiv (medication taking behaviour), odráží pojem adherence (více než compliance) pacientovy preference a postoje a klade důraz na jeho aktivní spolurozhodování při léčbě [2]. Termín konkordance je (ještě výrazněji) založen na rovnocenném vztahu zdravotník – pacient. Pacient je v tomto pojetí odpovědný za svá informovaná rozhodnutí.

Koncepčně je třeba odlišovat compliance (shodu s doporučeným léčebným režimem) a perzistenci (kontinuitu pokračování léčby po doporučenou dobu) [11, 12].



**Tab. 1 NEJČASTĚJI POUŽÍVANÉ METODY MĚŘENÍ ADHERENCE, JEJICH VÝHODY A NEVÝHODY; PODLE [7, 13, 51, 72]**

metody	výhody	nevýhody	bias <sup>1</sup>	výsledek
<b>objektivní přímé</b>				
měření/monitorování koncentrace léčiva (jeho metabolitů, markerů) v krvi (v moči)	výhodné u osob s rizikem změněné farmakokinetiky, může odhalit toxické koncentrace léčiva	nepraktické, invazivní, ne vždy proveditelné, drahé, odráží pouze krátkodobou adherenci	plánovaný odběr, „white coat compliance“	„snapshot compliance“
<b>objektivní nepřímé</b>				
elektronické počítání tablet <sup>2</sup>	možno hodnotit i dávkovací interval	drahé, nelze použít u pacientů, kteří používají dávkovače léků	selektivní bias, případná změna chování pacienta v průběhu studie	„timing compliance“
analýza databáze záznamů o výdeji léčiv	velká kohorta, delší časové období, zjištění perzistence, často jednotný ukazatel („days covered“, MPR)	neodliší ukončení léčby z jiného důvodu, než je non-adherence pacienta, většinou nezahrnuje OTC léčiva a medikaci během hospitalizace ani alternativní zdroje léčiv	selektivní bias (preference jednotlivých léčiv u odlišných populací s odlišnou motivací a adherencí k léčbě)	primární adherence („refill adherence“), odráží vyzvednutí přípravku v lékárně
<b>subjektivní</b>				
výpověď pacienta <sup>3</sup> (odhad lékaře)	možno zjistit i pozadí non-adherence (úmyslná vs. neúmyslná), snadno realizovatelné v klinické praxi, ↓ náklady	nadhodnocení, ovlivnění výsledků tazatelem, metoda není stejně citlivá pro všechny populace <sup>4</sup> , obtížná porovnatelnost výsledků jednotlivých studií <sup>5</sup>	„social desirability bias“ (především potvrzení non-adherence, nikoli její vyloučení)	„self-reported adherence“
<sup>1</sup> S bias je třeba počítat v každé prospektivní studii, ve které je hodnocení adherence primárním cílem; <sup>2</sup> MEMS – Medication Events Monitoring Systems: metoda vedla k odhalení non-compliance typu lékových prázdnin a „white coat compliance“; <sup>3</sup> koreluje s metodou počítání tablet [51]; <sup>4</sup> přesnost metody (odchylka od měření pomocí MEMS) je ovlivněna psychiatrickou komorbiditou a kognitivními funkcemi [73]; <sup>5</sup> chybí standardizované dotazníky/otázky.				

Rozlišování mezi těmito dvěma koncepty je zásadní, neboť klinické i ekonomické důsledky non-compliance a non-perzistence se mohou významně lišit [12]. Léková compliance může být posuzována s ohledem na dávkovací schéma, tedy rovněž na časování jednotlivých dávek (timing compliance). Perzistenci se rozumí doba od začátku do konce léčby (nebo doby sledování) v terapii chronických onemocnění, kde je žádoucí pokračovat v terapii roky, nebo dokonce celoživotně. Je často hodnocena v retrospektivních studiích, které využívají databáze záznamů o výdeji léčiv. S ohledem na konkrétní situaci a farmakologické vlastnosti léčiva musí být předem určena povolená časová prodleva – doba ještě přípustná mezi dvěma záznamy o výdeji (refill gap). Předčasné ukončení léčby po určitém (krátkém) časovém období je označováno jako non-perzistence a je nejzávažnějším problémem v oblasti adherence k léčbě chronických onemocnění [12]. Ve většině výzkumných publikací je adherence chápána buď jako synonymum compliance [11], nebo (rovněž v tomto sdělení) jako nadřazený pojem pro oba koncepty (compliance a perzistenci) [12–16], viz obr. 1.

Terminologická nejednotnost, často specifická pro jednotlivé obory, choroby, nebo dokonce pro jednotlivé studie (např. termín „execution of dosing regimen“ [12]), znesnadňuje orientaci v dané problematice. Nejčastěji se však setkáváme s pojmy

compliance a adherence (hlavně v novější literatuře), které ovšem většinou vystihují „moderní“ pojetí spolupráce pacienta se zdravotníkem a nejsou vyjádřením míry aktivity pacienta v léčebném procesu.

V pozadí všech definic stojí předpoklad, že rada zdravotníka je správná a prospěšná pro pacienta a že racionální chování v otázkách zdraví znamená přesné dodržování jeho rad. Pacient má právo neuposlechnout rady lékaře. Inteligentní non-adherence (intelligent/rational/knowledgeable non-compliance/non-adherence) je situace, kdy důvod nedodržení režimu se jeví racionální – např. špatná diagnóza, nerespektování kontraindikací léčby, neakceptování nových poznatků a doporučení [17].

Pojmy adherence a compliance se nemusí vztahovat pouze k pacientovi, ale mohou být použity v souvislosti se zdravotníkem, nejčastěji lékařem. V tomto případě se jedná o ochotu poskytovat zdravotní péči podle platných doporučení a zásad správné praxe. V tomto sdělení se zaměříme na pacienta a budeme se zabývat pouze adherencí k farmakoterapii.

### Kvantitativní a kvalitativní aspekt

Adherence není většinou zjišťována u léčiv, která podáváme kontinuálně (infuze) nebo pouze v čas potřeby (např. analgetika), ale sledujeme ji u léčiv, která jsou podávána v oddělených dávkách s pravidelným dávkováním.

Přestože je adherence nejčastěji vyjadřována kvantitativně (v procentech), je třeba si uvědomit, že non-adherence má v principu dva aspekty [1]: (1) pacient užívá nesprávné množství léčiva a (2) pacient užívá léčivo nesprávným způsobem.

### Nesprávné množství léčiva

V tomto případě se jedná o následující situace:

- jednoznačné odmítnutí léčby (časté v psychiatrii) [2, 4],
- předčasné ukončení léčby – non-perzistence [12–16],
- vynechávání jednotlivé dávky (jednotlivých dávek) [12, 18],
- „lékové prázdniny“ – užívání léčiva je přerušeno po dobu nejméně tří dnů [12, 18],
- poddávkování nebo předávkování (jednorázové nebo dlouhodobé) [19],
- „white coat compliance“ – užívání léčiva jen před návštěvou lékaře [20].

S předčasným ukončením léčby se setkáváme nejen u asymptomatických chorob a v případě preventivního podávání léčiv, ale také např. při léčbě infekčních onemocnění antibiotiky. Důvodem může být ústup symptomů zejména u mírnějších infekcí nebo výskyt nežádoucích reakcí.

Vynechávání dávek může být spontánní (zapomenutí), neúmyslné (neschopnost pochopit léčebný režim nebo manipulovat s lékem) nebo úmyslné (výskyt nežádoucích účinků či nedostatečná motivace k léčbě).



Ve velké longitudinální databázové studii, která zahrnuje téměř 5000 pacientů užívajících různá antihypertenziva s dávkováním jednou denně, bylo ojedinělé vynechávání jednotlivých dávek a vynechávání v rámci „lékových prázdnin“ stejně časté [12].

K předávkování nebo poddávkování vede často špatné dávkovací schéma – např. zkrácení nebo prodloužení intervalu mezi jednotlivými dávkami. Během léčby antibiotiky je časový interval mezi užitím jednotlivých dávek extrémně důležitý. Prodloužení dávkovacího intervalu může vést nejen ke snížení terapeutické účinnosti, ale také k rozvoji rezistence na zvolené antibiotikum [21]. Studie s pacienty, kteří užívali antibiotika dvakrát denně kvůli akutním infekcím [22], ukázala, že pouze třetina dávek byla užitá v intervalu  $12 \pm 1$  hod. po předchozí dávce.

Nejčastějšími odchylkami od léčebného režimu jsou vynechané dávky léčiva, předčasné ukončení nebo dočasné přerušení léčby („lékové prázdniny“). Čím horší je dodržování předepsaného režimu, tím vyšší je pravděpodobnost, že pacient přestane léčivo užívat úplně (non-perzistence) [12, 23]. Užívání nadbytečných dávek léčiva je méně časté [24], bylo však popsáno např. na začátku léčby antibiotiky [22].

### Nesprávný způsob užití

V tomto případě mohou být negativně ovlivněny biologické rytmy, snížena kvalita či biologická dostupnost léčiva, nebo naopak dochází k nežádoucí systémové absorpci (inhalační podávání) a/nebo je zvýšeno riziko nežádoucích účinků (interakce). Jedná se nejčastěji o tyto případy:

- nesprávný způsob užití léčiva ve vztahu k potravě [25],
- nesprávný způsob užití léčiva ve vztahu k denní době [1, 26],
- nesprávná technika aplikace (inhalační a injekční lékové formy) [27],
- nevhodná manipulace s lékem (drcení retardovaných tablet, uchovávání za nestandardních podmínek – teplota, vlhkost) [28],
- nevhodná komedikace s volně prodejnými léčivy a potravními doplňky [1].

Systematický přehled studií, které zkoumaly compliance k léčbě inhalačními kortikoidy, ukázal, že správnou techniku inhalace prováděla pouze přibližně polovina pacientů [27].

Za zvláštní případ non-adherence může považovat samoléčení léčivy vázanými na lékařský předpis. Samoléčení antibiotiky může znamenat jejich neodůvodněné použití, a tím přispívat k rozvoji bakteriální rezistence. Mělo spojitost s dřívějším užíváním antibiotik (na lékařský předpis), zejména pokud pacientovi zbyla z předchozí kúry [29].

### Vyjádření a kvantifikace

Kvalitativně je možno adherence (compliance) vyjadřovat jako shodu/neshodu s doporučením zdravotníka (výrobce).

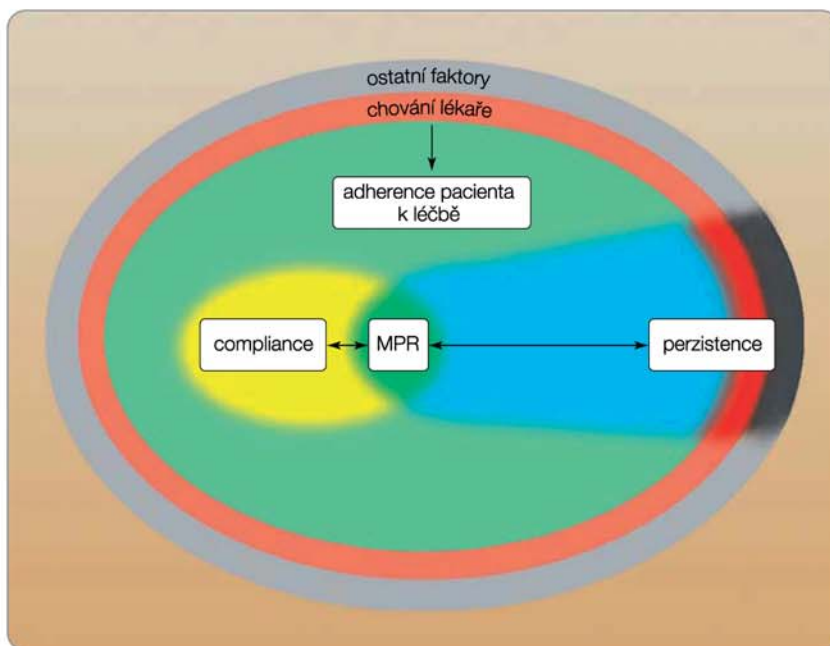
Kvantitativně, dle metody, kterou adherenci měříme, je možno uvádět průměrný počet vynechaných dávek léčiva za určité období, frekvenci odchýlení od předepsaného režimu (kategorie), průměrný počet dní bez medikace za určitý časový úsek nebo průměrnou změnu délky podávání léku [30]. Často, zejména v databázových retrospektivních studiích, je uváděna doba, která je plně pokryta léčbou (days covered) [31, 32] či „medication possession ratio“ (MPR). Parametr MPR je definován jako poměr počtu užitých nebo dostupných dávek léčiva během definovaného období k počtu dávek, které měly být v tomto období užitý [14, 33]. V léčbě kardiovaskulárních chorob a diabetu činilo průměrné MPR v prvním roce léčby 72 % [7], v léčbě osteoporózy 68 % [16].

S adherencí (pro zjednodušení) často zacházíme jako s binární veličinou. Dělení do kategorií „adherentních“ a „non-adherentních“ pacientů ale často zastírá rozdíl mezi odlišnými způsoby chování [34]. Rozdělení by mělo mít klinický význam; mělo by být odvozeno od množství léčiva, které je potřeba v určitém časovém úseku

užít k dosažení určitého terapeutického efektu (outcome-oriented definitions) [17]. Často jsou ale hraniční hodnoty určeny arbitrárně (80 %), zejména u nových léčiv, kde informace o vlivu adherence na terapeutický výsledek chybí. Nikdy však nevíme přesně, jaký podíl medikace je třeba k dosažení žádoucího terapeutického výsledku, měli bychom se tedy vyhybat termínu, jenž stigmatizuje pacienty, kteří neuzijí každou tabletu léčiva [34]. V analýze studie WOSCOPS s pravastatinem v primární prevenci bylo u pacientů, kteří užívali více než 75 % předepsaného množství [35]. Bylo rovněž zjištěno, že např. pro eradikaci *Helicobacter pylori* lze k dichotomizaci adherence použít hranici 60 % a pro antiretrovirovou terapii infekce HIV 95 % [34]. Většina studií však pracuje s hranicí 80 % (léčba hypertenze a dyslipidémie [31, 34], osteoporózy [16], nespecifických střevních zánětů [36]).

### Měření adherence

V současné době neexistuje „zlatý standard“ v měření adherence. Používá se řada metod (tab. 1), a výsledky jsou proto obtížně porovnatelné. Výpověď pacienta nad-



**Obr. 1** Schematické znázornění konceptu adherence k léčbě a ukazatelů souvisejících s chováním pacienta ve vztahu k užívání léčiv (medication taking behaviour). Adherence může být chápána jako abstraktní pojem, který zahrnuje compliance (shodu s doporučeným léčebným režimem) a perzistenci (kontinuitu pokračování léčby po doporučenou dobu). Parametr MPR (medication possession ratio) definujeme jako poměr počtu užitých nebo dostupných dávek léčiva během definovaného období k počtu dávek, které měly být v tomto období užitý. Samotný tento ukazatel však neodliší non-compliance od non-perzistence. Chování lékaře a ostatní faktory compliance pacienta ovlivňují, ale nejsou do hodnocení přímo zahrnuty. Koncept perzistence naopak odráží rovněž chování zdravotníků a další (systémové) faktory, neboť předčasné ukončení léčby může být důsledkem rozhodnutí lékaře nebo může souviset s faktory systémovými.



hodnocuje adheřenci ve srovnání s analýzami vyzvednutých receptů a počítáním tablet [16, 21]. Většina autorů se shoduje na tom, že ucelenější představu poskytnou využití kombinace několika metod [5]. Častěji se používají metody nepřímé; v poslední době přibývá zejména retrospektivních databázových studií [7].

V souhrnném hodnocení výzkumu adheřence od roku 2000 [7] se ukázalo, že prospektivní studie a studie s použitím metody MEMS (Medication Events Monitoring System) jsou častěji financovány farmaceutickým průmyslem a častěji prokazují souvislost mezi adheřencí a výsledkem léčby.

### Důvody

Mezi nejčastější důvody non-adheřence patří zapomenutí, nežádoucí účinky či obava z nežádoucích účinků, nedostatek motivace k léčbě (pacient si neuvědomuje závažnost důsledků onemocnění a nevnímá prospěšnost léčby), užívání velkého množství léčiv či složitý léčebný režim, momentální nedostupnost medikace (pacient nemá lék „po ruce“) a cena léku, resp. doplatek [1, 33, 36–39]. Méně časté jsou problémy s manipulací (otevíráním lékových), aplikací nebo s polykáním léčiv (zejména v geriatrici [10, 30]), obava ze závislosti (u chronických chorob [34]) a obava z interakcí s alkoholem nebo s jinými léky (zejména při léčbě antibiotiky [21]). Pokud byly naopak studovány důvody adheřence, jednalo se nejčastěji o důvěru v lékaře a strach z komplikací onemocnění [40].

Pacienti vidí zásadní rozdíl mezi neúmyslnou non-adheřencí v důsledku zapomínání a odchýlením se od běžného režimu a úmyslnou non-adheřencí, kdy dochází k individualizaci rady zdravotníka jako součásti procesu adaptace na nemoc. U léčiv podávaných dlouhodobě pacienti experimentují s dávkováním léku, aby „neztratili smysl pro sebekontrolu“, kriticky hodnotí doporučení zdravotníků, berou v úvahu i názory okolí a informace z médií. Pacienti vnímají lékařský předpis spíše jako doporučení než jako léčebný standard [34].

### Determinanty

Adheřence k léčbě odráží interakci řady faktorů. Výzkum motivovaný snahou predikovat adheřenci na základě několika sociodemografických či medicínských charakteristik pacienta nesplnil očekávání. Koreláty adheřence se liší dle charakteristik zkoumané populace i podle definice a metody zvolené k jejímu měření. Přestože bylo v souvislosti s adheřencí studováno již téměř 200 faktorů, žádný z nich se zatím neukázal jako faktor jasně predikující adheřenci [17]. Např. v léčbě osteoporózy byly zjištěny rozdílné koreláty pro compliance a pro perzistenci i rámci jedné studie na téže populaci [41]. S horší adhe-

řencí se setkáváme u dlouhodobé léčby (zejména asymptomatických chorob) a u psychiatrických pacientů. V oblasti antibiotické léčby byla u kratších kúr ( $\leq 7$  dní) pozorována lepší compliance [21].

Sociodemografické faktory, jako je věk, pohlaví, vzdělání, stav, příjem a příslušnost k určité sociální vrstvě, neovlivňují adheřenci v obecném kontextu nebo na ni mají jen velmi malý vliv [10, 21, 30, 42, 43]. V některých studiích byl vyšší věk dokonce spojen s lepší adheřencí [32, 39, 43–45]. Rovněž údaje o spojitosti mezi zdravotním stavem pacienta a adheřencí nejsou konzistentní. U krátkodobých léčebných intervencí (podávání antibiotik) byla vyšší adheřence zjištěna v případě závažnější choroby (infekce dolních dýchacích cest [21]), jiné práce však tuto skutečnost nepotvrzují [43]. V léčbě hypolipidemiky byla lepší adheřence zjištěna u pacientů s kardiovaskulární morbiditou či s přítomností rizikových faktorů [31, 45]. V léčbě nespecifických střežných zánětů [36] byla rovněž prokázána vyšší adheřence u závažnějších forem onemocnění. V léčbě osteoporózy byla v několika studiích nalezena asociace mezi vyšší adheřencí a prodělanou zlomeninou [15].

V léčbě kardiovaskulárních chorob se compliance ani perzistence signifikantně neliší podle typu farmakoterapie; vztah mezi adheřencí a výsledkem léčby se rovněž nezdá být typem léčby ovlivněn [7].

Poněkud specifickou problematikou je adheřence v geriatrici (polyfarmakoterapie, roli hrají snížené kognitivní a funkční schopnosti – problematická manipulace s lékem [10], význam zapojení rodiny/okolí), v pediatrii (důležitá je léková forma a chuť přípravku [21]) a v psychiatrii (souvislost nedostatečné adheřence s chybějícím náhledem na nemoc [42]).

### Psychiatrická komorbidita

Jedním z mála faktorů, který je konzistentně spojován s nižší adheřencí, je deprese [44, 46–49] a psychiatrická komorbidita obecně [1, 10, 36, 50]. Tento vztah se zdá být výraznější u mužů [46]. Je známo, že přítomnost depresivních symptomů je spojena s vyšší mortalitou u pacientů po akutních koronárních příhodách. Nízká adheřence k sekundárně-preventivním opatřením (včetně farmakoterapie) je jedním z faktorů stojících v pozadí zmíněné asociace [48]. Včasnou diagnostikou a léčbou deprese můžeme podpořit adheřenci k léčbě somatických onemocnění [47].

### Farmakoterapeutický režim

Farmakoterapeutický režim zahrnuje celkový počet léčiv, která jsou pacientovi předepsána, dávkovací schémata všech léčiv (vyšší jednotlivé dávky a interval mezi dávkami) a (ne)pohodlí pro pacienta (injekční

či inhalační lékové formy; nutnost dodržovat určitá omezení např. ve vztahu k potravě, denní době, podání jiných léčiv).

U polymorbidních pacientů a pacientů s vysokým kardiometabolickým rizikem může být polyfarmakoterapie důsledkem poskytování lékařské péče založené na důkazech. Obecně se soudí, že vyšší počet současně užívaných léčiv je spojen s nižší adheřencí, mnohé práce však tento vztah nepotvrdily [51] nebo ukazují opačnou souvislost [39, 43, 45]. Ve studii s diabetiky 2. typu neznamena la hojnější kardiovaskulární medikace nižší adheřenci k jednotlivým léčivům (adheřence „per-medicine“) [51]. Proto nelze dělit pacienty obecně dle adheřence na spolupracující a nespoupracující, ale vždy ve vztahu k určité terapii.

Adheřence (obecně) klesá se vzrůstajícím počtem denních dávek léčiva, a to jak u dlouhodobé [52, 53], tak u krátkodobé léčby (např. antibiotiky [21, 43, 54]). V některých studiích však významná asociace mezi dávkovacím režimem a adheřencí zjištěna nebyla [36]. Řada studií prokázala lepší adheřenci k léku užívanému jednou denně ve srovnání s dávkováním dvakrát denně [43, 53, 55]. Čím vyšší je počet denních dávek, tím méně přesně je dodržování intervalu mezi nimi [54]. Prodloužení intervalu na jednu týdně přináší často (ve srovnání s režimem jednou denně) další zlepšení adheřence (zejména perzistence); podávání jednou měsíčně však již patrně adheřenci významně neovlivní nebo na ni má vliv jen u specifických skupin pacientů [6, 33, 56]. Intervence založené na zjednodušení dávkovacího schématu vedly ke zlepšení adheřence [57, 58], efekt se však pravděpodobně časem zmenšuje až ztrácí [36].

### Osobnostní faktory, motivace k léčbě, vzájemný vztah lékař – pacient

Adheřence je pravděpodobně výsledkem dynamické interakce mezi míněním pacienta o chorobě a léčbě a vnímáním efektu léčby spíše než důsledkem jednorázového rozhodnutí [59]. V souvislosti se studiem adheřence vzbudil největší pozornost tzv. Health Belief Model [4]. Tento model vychází z hypotézy, že pacienti dodržují léčebný režim, pokud se opravdu cítí ohroženi chorobou a jejími následky a pokud věří, že omezení spojená s léčbou budou převážena prospěchem.

Adheřence může být výrazně ovlivněna vztahem pacienta a lékaře (zdravotníka) a faktory spojenými se systémem zdravotní péče (počet návštěv u lékaře, dostupnost a cena léku) [4, 36]. Spokojenost s léčbou [50] a důvěra v lékaře [40] výrazně koreluje s adheřencí. Ve studii s více než 4000 respondenty z 11 zemí světa, která hodnotila compliance k léčbě akutních



infekcí antibiotiky, byli pacienti rozděleni podle postoje k lékaři a k lékařské péči do 4 skupin: (1) „involved“, (2) „deferent“, (3) „ignored“, (4) „critical“. Non-adherence byla statisticky významně větší mezi pacienty ve skupinách „critical“ (32 %) a „ignored“ (26 %) než ve skupinách „involved“ (18 %) a „deferent“ (18 %) [60].

Dobré znalosti o chorobě a léčivu mohou podpořit adhezenci [61–63]. Obecně s adhezencí ale spíše korelují postoje a důvěra k léčbě (k lékaři [40, 43, 64], k léčivu [39, 43]) a individuální vnímání potřebnosti a užitečnosti terapie [51] než znalosti samotné, které jsou velmi silně ovlivněny dosaženým vzděláním. Pacienti, kteří vnímají dávku léčiva jako příliš vysokou, bývají častěji non-adherentní [65].

### Důsledky

Důsledkem nedostatečné adhezence může být:

- akutní riziko z neléčení (opoždění léčby) nebo tzv. rebound fenomén při náhlém ukončení léčby [66],
- snížená terapeutická odpověď (neúčinnost léčby, zvýšení rizika komplikací,

rezistence k léčbě, dekompenzace nebo relaps choroby) [6, 12, 21, 42, 43, 54],

- zvýšení rizika nežádoucích účinků či interakcí [26],
- předávkování (akutní intoxikace, závislost) [67].

Tyto nepříznivé klinické situace vedou k nárůstu morbidity a mortality, ke zvýšení počtu hospitalizací a snížení kvality života. Významně stoupají celkové (přímé i nepřímé) náklady na léčbu [7, 8, 11, 68, 69].

Při studiu zdravotních důsledků non-adherence je třeba brát v úvahu časové hledisko interference léčiva s onemocněním a typ účinku medikace (léčebný – akutní vliv non-adherence na zhoršení zdravotního stavu, preventivní – riziko progresu choroby a rozvoje dlouhodobých komplikací).

### Výzkum

V hodnocení adhezence by měla být zvláštní pozornost věnována popisu onemocnění a léčebného režimu. Je nezbytné uvést definici adhezence a důkladně popsat metodu, která byla použita k jejímu měření. Vermeire ve svém souhrnném sdělení píše: nejčastěji opomíjeným člán-

kem ve výzkumu adhezence je pacient. Výzkum by tedy měl být dále zaměřen také na postoje a motivaci pacientů k léčbě a na kvalitu vztahu zdravotník – pacient [17]. Je doporučováno využít prospektivní longitudinální design a zahrnout proměnné odrážející mínění pacienta (belief-related variables) [15, 64].

Adherence k léčbě může výrazně ovlivnit interpretaci klinických studií [6]. Jako příklad uvádíme sledování v rámci studie WHI (Women's Health Initiative) [70], které zahrnuje více než 36 000 postmenopauzálních žen ve věku 50–79 let. Ženy byly randomizovány k užívání kalcia (1000 mg denně) v kombinaci s vitamínem D3 (400 IU denně), anebo k podávání placeba po dobu přibližně 7 let. Analýza typu intention-to-treat neprokázala snížení počtu zlomenin v aktivně léčené větvi (HR 0,88; 95% CI: 0,72–1,08 pro zlomeninu krčku). Autoři (i doprovodný editorial [71]) uzavřeli, že u zdravých postmenopauzálních žen nesnižuje uvedená suplementační léčba riziko zlomenin krčku. V analýze *post hoc* se však ukázalo, že u pacientek adherentních k léčbě bylo riziko zlomenin krčku sníženo o 29 % [6].

## Literatura

- [1] Boudes P. Drug compliance in therapeutic trials: a review. *Control Clin Trials* 1998; 19: 257–268.
- [2] Sabate E, ed. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, World Health Organization, 2003. [http://books.google.com/books?hl=cs&lr=&id=kcYUTh8rPiwC&oi=fnd&pg=PR5&dq=Sabate+E,+ed.+Adherence+to+long-term+therapies:+evidence+for+action.+Geneva,+World+Health+Organization,+2003&ots=ty2Pmq-ct\\_&sig=NH-qA9k4p\\_NZeqOYQnN6Mr5bQIM#PRA3-PA1143,M1](http://books.google.com/books?hl=cs&lr=&id=kcYUTh8rPiwC&oi=fnd&pg=PR5&dq=Sabate+E,+ed.+Adherence+to+long-term+therapies:+evidence+for+action.+Geneva,+World+Health+Organization,+2003&ots=ty2Pmq-ct_&sig=NH-qA9k4p_NZeqOYQnN6Mr5bQIM#PRA3-PA1143,M1)
- [3] Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996; 348: 383–386.
- [4] Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud* 2007; 44: 1468–1477.
- [5] Petrilla AA, Benner JS, Battleman DS, et al. Evidence-based interventions to improve patient compliance with antihypertensive and lipid-lowering medications. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1441–1451.
- [6] Seeman E, Compston J, Adachi J, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 711–719.
- [7] Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, et al. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 76–87.
- [8] Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15.
- [9] Horwitz RI, Horwitz SM. Adherence to treatment and health outcomes. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1863–1868.
- [10] Cooper C, Carpenter I, Katona C, et al. The AdHOC Study of older adults' adherence to medication in 11 countries. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 1067–1076.
- [11] Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44–47.
- [12] Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336: 1114–1117.
- [13] Dezil CM. Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. *Manag Care* 2001; 10: 42–45.
- [14] Gold DT, Silverman S. Review of adherence to medications for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2006; 4: 21–27.
- [15] Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1311–1317.
- [16] Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 14931–1501.
- [17] Vermeire E, Hearnshaw H, Van-Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 331–342.
- [18] Červený P, Bortlík M, Kuběna A, et al. Nonadherence in inflammatory bowel disease: results of factor analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1244–1249.
- [19] Wilson IB, Schoen C, Neuman P, et al. Physician-patient communication about prescription medication nonadherence: a 50-state study of America's seniors. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 6–12.
- [20] Podsadecki TJ, Vrijens BC, Tousset EP, et al. "White coat compliance" limits the reliability of therapeutic drug monitoring in HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2008; 9: 238–246.
- [21] Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 897–903.
- [22] Favre O, Delacrézaz E, Badan M, et al. Relationship between the prescriber's instructions and compliance with antibiotherapy in outpatients treated for an acute infectious disease. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 175–178.
- [23] Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Initial non-compliance with antihypertensive monotherapy is followed by complete discontinuation of antihypertensive therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 587–593.
- [24] Parker CS, Chen Z, Price M, et al. Adherence to warfarin assessed by electronic pill caps, clinician assessment, and patient reports: results from the IN-RANGE study. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 1254–1259.
- [25] Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risenedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003; 14: 259–262.
- [26] Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 56–66.
- [27] Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest* 2000; 117: 542–550.
- [28] Haw C, Stubbs J, Dickens G. An observational study of medication administration errors in old-age psychiatric inpatients. *Int J Qual Health Care* 2007; 19: 210–206.
- [29] Grigoryan L, Burgerhof JG, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use? *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 152–156.



- [30] Vik SA, Maxwell C J, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 303–312.
- [31] Avorn J, Monette J, Lacour A, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA* 1998; 279: 1458–1462.
- [32] Shrank WH, Hoang T, Ettner SL, et al. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch Intern Med* 2006; 166: 332–337.
- [33] Silverman SL, Gold DT. Compliance and persistence with osteoporosis therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 118–122.
- [34] Steiner JF, Earnest MA. *Lingua medica*: The language of medication-taking. *Ann Intern Med* 2000; 132: 926–930.
- [35] The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Compliance and adverse event withdrawal: their impact on the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1718–1724.
- [36] Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003; 114: 39–43.
- [37] LaRosa JH, LaRosa JC. Enhancing drug compliance in lipid-lowering treatment. *Arch Fam Med* 2000; 9: 1169–1175.
- [38] Hauptman PJ. Medication adherence in heart failure. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 99–106.
- [39] McHorney CA, Schousboe JT, Cline RR, Weiss TW. The impact of osteoporosis medication beliefs and side-effect experiences on non-adherence to oral bisphosphonates. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 707.
- [40] Svensson S, Kjellgren KI, Ahlner J, Sälljö R. Reasons for adherence with antihypertensive medication. *Int J Cardiol* 2000; 76: 157–163.
- [41] Rossini M, Bianchi G, Di-Munno O, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006; 17: 914–921.
- [42] Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 892–909.
- [43] Pechère JC, Hughes D, Kardas P, Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 245–253.
- [44] Ye X, Gross CR, Schommer J, et al. Association between copayment and adherence to statin treatment initiated after coronary heart disease hospitalization: a longitudinal, retrospective, cohort study. *Clin Ther* 2007; 29: 2748–2757.
- [45] Pedan A, Varasteh L, Schneeweiss S. Analysis of factors associated with statin adherence in a hierarchical model considering physician, pharmacy, patient, and prescription characteristics. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 487–496.
- [46] Nau DP, Aikens JE, Pacholski AM. Effects of gender and depression on oral medication adherence in persons with type 2 diabetes mellitus. *Gen Med* 2007; 4: 205–213.
- [47] Rieckmann N, Gerin W, Kronish IM, et al. Course of depressive symptoms and medication adherence after acute coronary syndromes: an electronic medication monitoring study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2218–2222.
- [48] Kronish IM, Rieckmann N, Halm EA, et al. Persistent depression affects adherence to secondary prevention behaviors after acute coronary syndromes. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 1178–1183.
- [49] Gehl A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2508–2513.
- [50] Renzi C, Picardi A, Abeni D, et al. Association of dissatisfaction with care and psychiatric morbidity with poor treatment compliance. *Arch Dermatol* 2002; 138: 337–342.
- [51] Grant RW, Devita NG, Singer DE, Meigs JB. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1408–1412.
- [52] Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296–1310.
- [53] Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD, et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther* 2002; 24: 302–316.
- [54] Kardas P, Devine S, Golembesky A, Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 106–113.
- [55] Kardas P. Comparison of once daily versus twice daily oral nitrates in stable angina pectoris. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 531–536.
- [56] Kruk ME, Schwalbe N. The relation between intermittent dosing and adherence: preliminary insights. *Clin Ther* 2006; 28: 1989–1995.
- [57] Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 540–550.
- [58] Guest JF, Davie AM, Ruiz FJ, Greener MJ. Switching asthma patients to a once-daily inhaled steroid improves compliance and reduces healthcare costs. *Prim Care Respir J* 2005; 14: 88–98.
- [59] Horne R. Patients' beliefs about treatment: the hidden determinant of treatment outcome? *J Psychosom Res* 1999; 47: 491–495.
- [60] Pechère JC, Cenedese C, Müller O, et al. Attitudinal classification of patients receiving antibiotic treatment for mild respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 399–406.
- [61] Werner P. Knowledge about osteoporosis: assessment, correlates and outcomes. *Osteoporos Int* 2005; 16: 115–127.
- [62] Van der Wal MH, Jaarsma T, Moser DK, et al. Compliance in heart failure patients: the importance of knowledge and beliefs. *Eur Heart J* 2006; 27: 434–440.
- [63] Weiss L, French T, Finkelstein R, et al. HIV-related knowledge and adherence to HAART. *AIDS-Care* 2003; 15: 673–679.
- [64] Chia LR, Schlenk EA, Dunbar-Jacob J. Effect of personal and cultural beliefs on medication adherence in the elderly. *Drugs Aging* 2006; 23: 191–202.
- [65] Fincke BG, Miller DR, Spiro A 3rd. The interaction of patient perception of overmedication with drug compliance and side effects. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 182–185.
- [66] Serebruany VL, Midei MG, Meilman H, et al. Rebound platelet activation after termination of prasugrel and aspirin therapy due to confirmed non-compliance in patient enrolled in the JUMBO Trial. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 863–866.
- [67] Callor WB, Petersen E, Gray D, et al. Preliminary findings of noncompliance with psychotropic medication and prevalence of methamphetamine intoxication associated with suicide completion. *Crisis* 2005; 26: 78–84.
- [68] Nelson MR, Reid CM, Ryan P, et al. Self-reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *Med J Aust* 2006; 185: 487–489.
- [69] Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521–530.
- [70] Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669–683.
- [71] Finkelstein JS. Calcium plus Vitamin D for Postmenopausal Women – Bone Appétit? *N Engl J Med* 2006; 354: 750–752.
- [72] Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 (Suppl. 1): S79–87.
- [73] Reinhard MJ, Hinkin CH, Barclay TR, et al. Discrepancies between self-report and objective measures for stimulant drug use in HIV: cognitive, medication adherence and psychological correlates. *Addict Behav* 2007; 32: 2727–2736.



# Jak podpořit adherenci k farmakologické léčbě

Mgr. Magda Vytřísalová<sup>1</sup>; prof. MUDr. Richard Češka, CSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra sociální a klinické farmacie FaF UK, Hradec Králové, <sup>2</sup>III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

## Souhrn

Vytřísalová M, Češka R. **Jak podpořit adherenci k farmakologické léčbě.** *Remedia* 2009; 19: 246–250.

Nedostatečná adherence pacientů k léčbě je významným problémem veřejného zdravotnictví. V tomto sdělení se zamýšlíme, jakým způsobem mohou jednotlivé subjekty zúčastněné v léčebném procesu podpořit adherenci k farmakoterapii a přispět tím ke zvýšení terapeutické hodnoty předepisovaných léčiv. Mezi úspěšné strategie patří interaktivní edukace pacientů se zaměřením na motivaci k léčbě, jednoduché dávkovací režimy, telefonické konzultace a upomínky, tzv. case management, monitorování léčby a vtažení pacienta do léčebného procesu (self-monitoring). Důležitá je především kvalita vztahu zdravotník – pacient, reálná očekávání od léčby a zpětná vazba. Písemná informace doprovázející ústní sdělení a informovanost z více zdrojů byly spojeny s vyšší adherencí. Samotná písemná informace (distribuce informačních letáků) však nemá výrazný vliv. Nevhodná reklama na volně prodejné léky (parafarmaka) může adherenci k předepisované medikaci dokonce negativně ovlivnit.

Pro dlouhodobou léčbu upřednostňujeme léčiva podávaná nejvýše dvakrát denně. Prodloužení dávkovacího intervalu, podávání depotních přípravků a zejména fixních kombinací léčiv se ukázalo jako prospěšné. Vzhledem k negativní korelaci adherence s psychiatrickou komorbiditou lze včasnou diagnostikou a léčbou psychiatrických onemocnění zvýšit adherenci k léčbě somatických chorob. Zvýšení adherence k medikaci s finanční spoluúčastí pacienta můžeme dosáhnout i výdejem preferovaného (levnějšího) generika. V boji se spontánní non-adherencí je užitečné spojení užívání léčiv s běžnými denními aktivitami a používání dávkovačů léčiv.

**Klíčová slova:** adherence – edukace – dávkovací režim – monitorování léčby – fixní kombinace léčiv.

## Summary

Vytřísalova M, Ceska R. **How to promote adherence to pharmacotherapy.** *Remedia* 2009; 19: 246–250.

Poor adherence to therapy is a great public health concern. The role of each factor involved in the therapeutic process in adherence promotion is considered as well as its possible contribution to increasing the therapeutic value of the prescribed medication. Successful strategies are interactive education of patients targeting the motivation for therapy, simple dosage regimens, phone consulting and reminders, case management, therapy monitoring and self-monitoring. Important factors are the quality of the relationship patient-health care professional, patient's realistic expectations of therapy outcome and feedback. Written information provided in addition to oral explanation and multiple sources of information were associated with higher adherence. Nevertheless, written information alone (distributed on leaflets) has low impact. Inappropriate advertising of over-the-counter medicines (paramedicines) can even have a negative effect on adherence to the prescribed drug.

Long-term therapy should be preferably taken not more than twice daily. A prolonged dose interval and use of depot and fixed-combination drugs proved effective. As adherence correlates negatively with psychiatric comorbidity, early diagnosis and treatment of mental disorders can enhance adherence to treatment of somatic conditions. Higher adherence to co-pay therapy can also be achieved by promoting access to cheaper generic drugs. Helpful measures for combating spontaneous non-adherence can be matching medication times with daily routine activities and using medication dispensers, organizers and reminders.

**Key words:** adherence – education – dosing regimen – therapy monitoring – fixed combination drugs.

V diskusích o terapeutických přístupech a postupech a nakonec i v každodenní klinické praxi se snažíme ve farmakoterapii vycházet z teoretických podkladů (mechanismy účinků léků, interakce, pokusy na experimentálním modelu...) i ze zkušeností praktických. Přitom je téměř nutností zaštit každé tvrzení důkazy odpovídajícími současné doktríně „evidence based medicine“ – často simplifikováno: Výsledky klinických studií prokazují... V každodenní praxi se pak vychází z toho, co bylo publikováno, vědecky dokumentováno, a někdy se zapomíná na tak běžnou (a bohužel čas-

tu) skutečnost, že pacienti doporučenou léčbu neužívají tak, jak by měli, procento využívané medikace zdaleka neodpovídá tomu, jak byla medikace užívána v kontrolovaných klinických studiích, a výsledky jsou pak v rozporu s očekáváním. Často pak preskripci dále rozšiřujeme (s ohledem na nedobrou spolupráci pacienta), opět s pochybným efektem.

Nedostatečná adherence pacientů k léčbě je významným problémem veřejného zdravotnictví z pohledu medicínského i ekonomického [1]. Zdravotníci mohou hrát významnou roli při odhadu rizika

non-adherence i při plánování a provádění aktivit pro podporu správného užívání léčiv [1]. O problematice adherence bylo na stránkách časopisu *Remedia* již referováno [2, 3]. V tomto sdělení se pokusíme na základě publikovaných dat naznačit strategie, které by mohly vést ke zvýšení adherence k farmakologické léčbě, a ukázat, jakým způsobem mohou podpořit adherenci jednotlivé subjekty zúčastněné v léčebném procesu.

Obecně lze říci, že nebyla identifikována nejefektivnější strategie zvyšování adherence pacientů k léčbě [4–9]. V meta-



analýze studií, které hodnotily vliv různých intervencí na podporu adherence, bylo vyčísleno zvýšení adherence o 4–11 % [8]. Upřednostňovány mají být strategie komplexní, dlouhodobé, s častou interakcí zdravotníka s pacientem a kombinace několika intervencí [6, 7, 10, 11]. Větší úspěch než jednostranné podávání informací mají interaktivní a vizuální metody zaměřené prakticky (zpětná vazba, monitorování; edukační videa) [11, 12].

Jednotlivé typy non-adherence (chování) vycházejí z různých příčin a mohou vyžadovat odlišný přístup [5]. Home [13] vysvětluje malé úspěchy v této oblasti snahou zaměřit se na neúmyslnou non-adherenci a opomíjením zhodnotit také vnímání léčby, které může vést k non-adherenci úmyslné. Většina autorů proto doporučuje intervence „šitě na míru“, jejichž prvním krokem by mělo být porozumění příčinám a důvodům non-adherence [5, 14]. Ty se (celosvětově) velmi liší, proto je nutné organizovat programy cílené na situaci v dané zemi [15]. Mezi strategie, které mohou zvýšit adherenci k dlouhodobé léčbě, patří především motivace a edukace pacientů, jednoduché dávkovací režimy (preferované pacientem), telefonické konzultace a upomínky, tzv. case management, a vtažení pacienta do léčebného procesu (self-management, self-monitoring) [7].

Všechny subjekty, které se účastní léčebného procesu (přímo i nepřímo), mohou adherenci podpořit. Snaha by měla směřovat rovněž ke zvýšení spokojenosti a zajištění většího pohodlí pro pacienta [16]. Osobnost zdravotníka a jeho přístup k pacientovi jsou prvořadé, ale významnou roli hrají rovněž prvky systémové a obecné faktory spojené s poskytováním zdravotní péče: dostupnost lékařského vyšetření, ordinační hodiny, čekací doby, náklady spojené se zdravotní péčí, prostředí zdravotnického zařízení, možnost dopravy a parkování, dostupnost lékárenské péče a další [17].

### Zdravotník

Kvalita vztahu mezi pacientem a zdravotníkem a jejich vzájemná spolupráce se zdá být klíčovým faktorem v udržení a podpoře adherence [18]. Nejprve je třeba vzbudit důvěru, a to především aktivním nasloucháním a pochopením, jak vnímá nemoc sám pacient. Hlubší porozumění zkušenostem pacienta s chorobou a léčbou umožní adekvátně usměrňovat jeho představy a postoje a podpořit motivaci k léčbě [4]. Otevřené otázky stimulují diskusi a vybízejí pacienta, aby vyjádřil svoje očekávání od léčby i případné obavy (Co si o tom myslíte? Je to rozumné?) [19]. Měli bychom se držet těchto zásad: (1) vysvětlit, proč je užívání léčiv(a) důležité, (2) složitější výklad rozdělit na kratší úseky, (3) terapii indivi-

dualizovat, (4) respektovat preference pacienta, (5) nejdůležitější body zmínit na začátku a zdůraznit na konci rozhovoru. Pacienti většinou upřednostňují léčiva (prokazatelně) účinná s minimem nežádoucích účinků, ostatní faktory (dávkovací interval) se zdají být méně důležité [20–21].

Nedávno publikovaná americká studie provedená jako telefonické dotazníkové šetření si stanovila cíl identifikovat zdroje informací o léčivech, kterým populace starší 50 let nejvíce věří. Do hodnocení byli zahrnuti zdravotníci (lékaři, lékárníci, sestry) a další zdroje jako např. internet, rodina a přátelé. Ve srovnání s ostatními zdroji byli lékaři a lékárníci nejčastěji uváděni jako velmi důvěryhodní, a to v informování o účinnosti léčiv (80 % a 66 %) i ceně léčiv (56 % a 62 %). Mezi osobami s vysokými výdaji na léčbu byla větší důvěra ve znalosti lékaře ohledně ceny léčiv spojena s nižší non-adherencí z důvodu doplatku (cost-related non-adherence) [22].

Edukace pacientů může zlepšit adherenci k léčbě, efekt je ale většinou jen mírný. Jak již bylo zmíněno, edukační aktivity by měly být zacíleny přímo na typ a příčinu non-adherence (úmyslná vs. neúmyslná; časné přerušení léčby vs. vynechávání dávek) [18].

Samotná písemná informace o chorobě a její léčbě (bez kontaktu se zdravotníkem) ovlivňuje adherenci k léčbě jen velmi málo [18, 23–26], může však zvýšit znalosti o léčbě (zejména o rizicích spojených s užíváním léčiv) [23]. Výraznějšího ovlivnění adherence můžeme dosáhnout promítnutím videa s názornými praktickými ukázkami, které vhodně ilustrují výklad [18].

Ve španělské multicentrické studii OPTIMA, která hodnotila vliv edukačního letáku na adherenci k léčbě osteoporózy raloxifenem u 745 postmenopauzálních žen, nebyl zjištěn rozdíl v adherenci po třech ani po dvanácti měsících sledování [24]. Podobně neuspokojivých výsledků bylo dosaženo v americké studii mezi seniory s rizikem osteoporózy, ve které zaslání tří stručných edukačních letáček neovlivnilo znalosti, provádění preventivních opatření ani vnímání rizika rozvoje tohoto onemocnění [25]. Výsledky české studie rovněž potvrzují uvedené zahraniční zkušenosti. V hodnocení percepce rizik léčby warfarinem mezi 102 pacienty z 16 ordinací praktických lékařů nebyla znalost rizika krvácení závislá na tom, zda pacient obdržel při zahájení léčby písemný edukační materiál [26].

Písemná informace doprovázející ústní sdělení však může mít příznivý vliv na zlepšení adherence ke krátkodobé léčbě antibiotiky ve srovnání se samotným ústním sdělením [27]. V oblasti léčby HIV vedlo využití informačních materiálů s piktoagramy ke zvýšení krátkodobé adherence [28].

Ukazuje se, že kromě znalostí o chorobě a léčivu může adherenci ovlivňovat také

způsob, jakým byly informace získány. Ve studii léčby deprese bylo získání informací z více zdrojů spojeno s vyšší adherencí k léčebnému režimu [29]. Počet zdrojů informací může poukazovat na motivaci k léčbě a korelovat s adherencí lépe než znalosti samotné, protože ty jsou velmi silně ovlivněny vzděláním. Studie z našeho pracoviště, která hodnotila adherenci k léčebnému režimu u 200 žen s osteoporózou, ukázala spojitost mezi užíváním vápníkových suplementů a získáváním informací o léčivech na osteoporózu také z jiných zdrojů kromě zdravotníků [30].

Monitorování léčby, zpětná vazba a podpora komunikace pacienta se zdravotníkem patří mezi neúčinnější strategie v podpoře adherence. Jako užitečné se ukázalo pravidelné měření krevního tlaku, pravidelné měření glykemie a další intervence s cílem monitorovat efekt léčby [17]. V léčbě osteoporózy bylo provedení denzitometrického vyšetření před zahájením léčby spojeno s vyšší adherencí k léčbě [31].

### Lékař

Lékař by měl jasně vysvětlit vztah mezi chorobou a léčbou a zdůraznit cíl léčby. Pokud je to možné, je třeba zvolit dobře tolerované léčivo ve vhodné lékové formě, jehož užívání nezpůsobí pacientovi významné narušení životního stylu. Při výhledu na dlouhodobou léčbu upřednostňujeme léčiva podávaná jednou, nejvýše dvakrát denně. U léčiv s delším plazmatickým poločasem způsobí občasné odchýlení od pravidelného režimu menší kolísání plazmatických hladin.

Důležité je informovat pacienta o pravděpodobných nežádoucích účincích a také o doplatku [19]. V rozsáhlé studii s americkými seniory, která se zaměřila na komunikaci, byla konzultace doplatku s lékařem spojena s častější záměnou léku za lacinější variantu. Ukázalo se také, že non-adherence spojená s náklady na léčbu se projevuje nejen jako nevyzvednutí vystaveného receptu v lékárně kvůli doplatku, ale také jako občasné vynechávání dávek nebo užívání nižších dávek s cílem prodloužit interval do vyzvednutí dalšího receptu [32].

Je rovněž velmi důležité všimnout si depresivních symptomů a nepřehlížet duševní stránku zdraví. Jelikož je psychiatrická komorbidita konzistentně spojována s nízkou adherencí k léčbě [33–35], může být včasná diagnostika a účinná léčba deprese (a jiných psychiatrických onemocnění) velmi prospěšná v podpoře adherence k léčbě somatických onemocnění [35].

### Lékárník

Lékárníci mohou hrát významnou roli ve vzdělávání pacientů (interaktivní zdravotní výchova) a v monitorování a podpo-



ře adherence k medikamentózní léčbě. Přestože se řada intervencí prováděných lékárníky ukázala pro zvyšování adherence užitečná [36, 37], nelze zatím jednoznačně charakterizovat všeobecně prospěšnou strategii prováděnou lékárníky [38]. V randomizované studii, která zahrnuje 500 pacientů s nově předepsaným léčivem k terapii chronického onemocnění, byla telefonická konzultace s lékárníkem (průměrně 12 minut) dva týdny po vyzvednutí léčiva v lékárně shledána účinnou v podpoře adherence (za 4 týdny). Došlo rovněž ke zvýšení důvěry v léčbu a k omezení problémů spojených s léčivem [36].

V souvislosti s legislativním zviditelněním generické substituce v lékárnách je třeba uvést, že lékárníci by mohli ovlivnit adherenci k léčbě výdejem preferovaného generika [39]. Generická substituce jako taková (záměna originálního léčiva za generické nebo naopak, popř. záměna generik mezi sebou) patrně nehraje významnou roli [40], rozhodující jsou aktuální doplatky na jednotlivá generika. Během dlouhodobé léčby je vyšší doplatek spojován s nižší adherencí (v léčbě hypertenze [41], chronického srdečního selhání [42], dyslipidemie [43, 44]). Během krátkodobé léčby naopak doplatek většinou není rozhodující [45].

### Zdravotní sestra

Intervence prováděné zdravotními sestrami, podobně jako lékaři a lékárníky, mají jen mírný vliv na zvýšení adherence. Náplň práce a častější kontakt s pacientem během hospitalizace umožňuje sestrami více poznat sociální aspekty zdravotního stavu a pochopit individuální preference [46].

V pilotní studii s revmatologickými pacienty [47] byl hodnocen vliv edukace speciálně vyškoleným týmem sester na adherenci k léčbě. Hodnocení adherence bylo založeno na počítání tablet, výpovědi pacienta a na analýze vydaných receptů. Intervenci představovala individuální konzultace nebo edukace ve skupinkách 3–6 osob s promítáním (v průměru 12 minut na pacienta). Zahrnuto bylo 62 dospělých osob s diagnózou revmatoidní nebo psoriatické artritidy, u kterých byla zahájena terapie léčivem ze skupiny DMARD (Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs). Počítáním tablet byla vyšší adherence zjištěna u pacientů randomizovaných ke skupinové edukaci (90 % vs. 69 %); analýza výpovědí pacientů významný rozdíl neukázala. Více pacientů ve skupině s individuální edukací vynechalo nejméně jednu návštěvu lékaře. Autoři uzavírají, že edukace ve skupinkách je realizovatelná v běžné praxi a může ušetřit čas při dosažení stejného nebo většího vlivu na adherenci jako individuální konzultace.

### Pacient

Přestože lékař by měl doporučit nejvhodnější terapii „šitou na míru“, je to právě pacient, kdo rozhoduje, zda se bude léčit doporučeným způsobem. Důležité je, aby byl informován a rozuměl své diagnóze a léčebným plánům a uvědomoval si zodpovědnost za své vlastní zdraví [18].

V managementu spontánní non-adherence (prevence zapomínání) je vhodné spojit užívání léků s běžnými denními aktivitami (jídlo – pokud jím není významně ovlivněna biologická dostupnost léčiva, čištění zubů). Ve studii, kde byli pacienti klasifikováni podle denní doby, kdy (převážně) užívají antihypertenziva, vykazovala skupina tzv. morning takers nejvyšší adherenci a adherence postupně klesala v řadě „morning takers“ > „evening takers“ > „variable takers“ [48]. Nižší adherence k léčbě hypertenze byla zjištěna o víkendech [49].

Při polyfarmakoterapii a častých změnách léčebného režimu je vhodné používat diáře (rozpisy léků), popř. dávkovače léků (multi-compartment medication compliance devices), které mohou plnit i rodinní příslušníci. V souhrnné práci [50], která hodnotila přínos dávkovačů léků, splnily vstupní kritéria pouze dvě studie, z nichž jedna prokázala jejich příznivý vliv na efekt léčby (lepší kontrola hladiny glukózy u diabetiků). Při používání dávkovačů musíme pamatovat na léčiva, která je nutno užívat (nebo uchovávat) specifickým způsobem. Vložení tablety do dávkovače by v tomto případě mohlo negativně ovlivnit jakost, účinnost nebo bezpečnost tohoto léčiva a/nebo ostatních současně podávaných léčiv. Například perorální bisfosfonáty je třeba užívat nalačno a odděleně od ostatních léčiv (v odstupu nejméně 30 minut) kvůli riziku snížení absorpce.

### Self-monitoring

Vtažení pacienta do managementu choroby včetně monitorování efektu léčby pacientem (self-monitoring) se zdá být velmi prospěšné, neboť se nejedná pouze o diagnostický nástroj, ale rovněž o psychologickou intervenci.

Self-monitoring krevního tlaku může zvýšit adherenci k léčbě antihypertenzivy [17]. Systematický přehled, který se zabýval vlivem domácího monitorování krevního tlaku na adherenci, zahrnul a zhodnotil celkem 11 randomizovaných kontrolovaných studií. V šesti z nich bylo prokázáno zvýšení adherence; většina studií však nehodnotila vliv domácího měření samostatně, ale spolu s dalšími strategiemi na podporu adherence [51].

Self-monitoring krevní glukózy může rovněž zlepšit adherenci k léčbě a motivovat pacienty k úpravě životního stylu [52]. Ve studii ROSSO s diabetiky 2. typu byla

ve skupině pacientů, která prováděla self-monitoring krevní glukózy, snížena morbidita (o 32 %) i mortalita (o 51 %) [53]. Tento vysoce příznivý efekt však odráží i další (socioekonomické) faktory [54].

### Výrobce

Nedostatečná adherence k léčbě je jedním z faktorů, který vede k neustálému vývoji nových léčiv. V rámci zavedených lékových skupin jde zejména o látky s výhodnějšími farmakokinetickými vlastnostmi a s příznivějším bezpečnostním profilem. Osvědčené účinné látky jsou uváděny na trh v sofistikovanějších lékových formách, které umožňují méně časté podávání (prodloužené, eventuálně řízené uvolňování – controlled release, CR) a/nebo svým cíleným působením, popř. stabilnějšími plazmatickými hladinami, snižují výskyt nežádoucích účinků.

### Dávkovací interval a léková forma

Postupný vývoj bisfosfonátů s možností podávání v delších časových intervalech – jednou týdně (alendronát, risedronát), nebo dokonce jednou měsíčně (ibandronát) – vede k podpoře adherence k léčbě osteoporózy. Zejména perzistence se ukázala vyšší pro týdenní režimy ve srovnání s denním podáváním [55]. Prodloužení dávkovacího intervalu (> 1 den) může být velmi prospěšné, pokud odráží preference pacienta. Dávkovací interval představuje však pouze jeden aspekt léčebného režimu a tento faktor se zdá být méně důležitý, než se původně předpokládalo [31].

V americké studii, která hodnotila adherenci k užívání hormonální antikoncepce, byl prokázán významně vyšší počet cyklů s přesným dodržением dávkovacího schématu při aplikaci náplastí (jednou týdně) ve srovnání s klasickým režimem (tablety). Přesné dodržení dávkovacího schématu mělo zřetelný vliv na antikoncepční účinnost (Pearl index 0,83 vs. 6,32) [56].

Roli hraje také pravidelnost podávání léčiva. Přejechod z přerušovaného režimu užívání perorální antikoncepce (s pauzou) na kontinuální režim může omezit vynechávání tablet zejména v kritické periodě cyklu (1. den, 1. týden) [57].

Jedním ze způsobů, jak zlepšit adherenci (zejména k léčbě schizofrenie), je podávání depotních přípravků [58]. Tuto hypotézu podporují výsledky Tiihonenovy studie, ve které bylo podávání depotního perfenazinu spojeno s nejnižším výskytem opakovaných hospitalizací ve srovnání s ostatními zástupci antipsychotik 1. a 2. generace (včetně konvenčního perorálního perfenazinu) [59].

### Fixní kombinace léčiv

Zjednodušení dávkovacího režimu lze dosáhnout také podáváním fixní kombinace léčiv v jedné tabletě (fixed-dose com-



bination). Metaanalýza celkem 9 studií (prospektivních i retrospektivních) [60], která zahrnuje více než 20 tisíc pacientů, poukázala na signifikantní 26% snížení rizika non-adherence při podávání fixní kombinace ve srovnání s podáváním obou léčiv odděleně. Příznivý vliv fixní kombinace na adherenci roste s počtem současně podávaných léčiv [61] a je zřejmý zejména v době záměny monokomponentního přípravku za fixní kombinaci ve srovnání s přidáním druhého přípravku [62, 63]. Podávání fixní kombinace léčiv je spojeno se snížením nákladů na léčbu [64].

### Média a reklama

Reklama v médiích může zvýšit povědomí o možnostech léčby, na druhé straně může vést ke zkreslenému vnímání účinnosti a bezpečnosti léčiv i potravinových doplňků mezi laickou veřejností.

V době, kdy probíhala v Řecku reklama na potravinu/potravinové doplňky oboha-

cené steroly (supl-ST), byl proveden dotazníkový průzkum mezi 412 pacienty s dyslipidemií léčenými statiny [65]. Téměř 90 % dotázaných, kteří slyšeli o supl-ST, bylo ochotno zaměnit léčbu statinem za supl-ST. Tito respondenti rovněž věřili, že supl-ST jsou přinejmenším stejně účinné jako statiny, a byli přesvědčeni, že léčba supl-ST je (na rozdíl od léčby statiny) prosta nežádoucích účinků. Téměř 10 % respondentů přerušilo léčbu statiny.

Spojené státy a Nový Zéland umožňují rovněž reklamu na léky, které jsou vázány na lékařský předpis (direct-to-consumer advertising, DTCA). Zdá se, že DTCA ovlivňuje jak objem preskripce takto propagovaných léčiv, tak i jejich volbu. Zastánci DTCA tvrdí, že reklama vtahuje pacienty do léčebného procesu, odpůrci naopak hovoří o podporování nadměrného a nehospodárného předepisování.

Studie téměř 1500 pacientů od 78 praktických lékařů ve Spojených státech

a v Kanadě (vliv médií USA) zaměřená na DTCA ukázala, že naprostá většina pacientů reklamu zaznamenala (dle regionu) 3–7 % pacientů požadovalo u lékaře léčiva známá z reklamy. Lékaři vyhověli přibližně třem čtvrtinám případů. Pacienti požadující léčiva z reklamy si 17krát častěji odnášeli z ordinace lékařský předpis (jakýkoli – na požadované nebo jiné léčivo). Polovina nových předpisů na základě DTCA ve srovnání s 12 % ostatních nových předpisů by byla pouze možnou či nepravděpodobnou volbou pro jiné pacienty s podobnými obtížemi. Autoři průzkumu uzavírají, že intenzivnější reklama na léčiva vede k většímu zájmu o tato léčiva ze strany pacientů, k většímu tlaku na lékaře a k většímu počtu předepsaných receptů. Konzultace o těchto léčivech velmi často vyústí v jejich předepsání, navzdory skutečnosti, že lékař by (pouze na základě svého úsudku) pravděpodobně dospěl k jiné volbě [66].

### Literatura

- [1] Sabate E, ed. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, World Health Organization, 2003. [http://books.google.com/books?hl=cs&lr=&id=kcYUTH8rPwC&oi=fnd&pg=PR5&dq=Sabate+E,+ed.+Adherence+to+long-term+therapies:+evidence+for+action.+Geneva,+World+Health+Organization,+2003&ots=ty2Pmq-ct\\_&sig=NH-qA9k4p\\_NZeQYQnN6Mr5bQIM#PRA3-PA1143,M1](http://books.google.com/books?hl=cs&lr=&id=kcYUTH8rPwC&oi=fnd&pg=PR5&dq=Sabate+E,+ed.+Adherence+to+long-term+therapies:+evidence+for+action.+Geneva,+World+Health+Organization,+2003&ots=ty2Pmq-ct_&sig=NH-qA9k4p_NZeQYQnN6Mr5bQIM#PRA3-PA1143,M1)
- [2] Motlová L, Holub D. Compliance a adherence: spolupráce při léčbě. *Remedia* 2005; 15: 514–516.
- [3] Vytřísalová M. Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá. *Remedia* 2009; 19: 225–230.
- [4] Vermeire E, Wens J, Van-Royen P, et al. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD003638.
- [5] Steiner JF, Earnest MA. Lingua medica: The language of medication-taking. *Ann Intern Med* 2000; 132: 926–930.
- [6] Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996; 348: 383–386.
- [7] Petrilla AA, Benner JS, Battelman DS, et al. Evidence-based interventions to improve patient compliance with antihypertensive and lipid-lowering medications. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1441–1451.
- [8] Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 657–665.
- [9] Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of interventions to improve drug adherence in patients with hyperlipidemia. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 80–87.
- [10] Dolder CR, Lacro JP, Leckband S, Jeste DV. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 389–399.
- [11] Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 540–550.
- [12] Foldi MA, Belgeri MT, Perry HM, Gaebelein CJ. The effect of patient education on calcium intake in elderly men at risk for osteoporosis. *Consult Pharm* 2005; 20: 1032–1035.
- [13] Horne R. Patients' beliefs about treatment: the hidden determinant of treatment outcome? *J Psychosom Res* 1999; 47: 491–495.
- [14] Takiya LN, Peterson AM, Finley RS. Meta-analysis of interventions for medication adherence to antihypertensives. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1617–1624.
- [15] Pechere JC, Hughes D, Kardas P, Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 245–253.
- [16] Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD000011.
- [17] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–497.
- [18] Gold DT, McClung B. Approaches to patient education: emphasizing the long-term value of compliance and persistence. *Am J Med* 2006; 119 (4 Suppl. 1): S32–37.
- [19] Kane SV, Brixner D, Rubin DT, Sewitch MJ. The challenge of compliance and persistence: focus on ulcerative colitis. *J Manag Care Pharm* 2008; 14 (1 Suppl. A): s2–12; quiz s13–15.
- [20] Weiss TW, McHorney CA. Osteoporosis medication profile preference: results from the PREFER-US study. *Health Expect* 2007; 10: 211–223.
- [21] Duarte JW, Bolge SC, Sen SS. An Evaluation of patients' preferences for osteoporosis medications and their attributes: The PREFER-international study. *Clin Ther* 2007; 29: 488–503.
- [22] Donohue JM, Huskamp HA, Wilson IB, Weisman J. Whom do older adults trust most to provide information about prescription drugs? *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7: 105–116.
- [23] Morris LA, Halperin JA. Effects of written drug information on patient knowledge and compliance: a literature review. *Am J Public Health* 1979; 69: 47–52.
- [24] Guileria M, Fuentes M, Grifols M, et al. Does an educational leaflet improve self-reported adherence to therapy in osteoporosis? The OPTIMA study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 664–671.
- [25] Solomon DH, Finkelstein JS, Polinski JM, et al. A randomized controlled trial of mailed osteoporosis education to older adults. *Osteoporos Int* 2006; 17: 760–767.
- [26] Urbánek K, Kohlová I, Marečková J. Informovanost, percepce rizik a compliance pacientů užívajících warfarin. *Klin Farmakol Farm* 2008; 22: 6–10.
- [27] Segador J, Gil-Guillen VF, Orozco D, et al. The effect of written information on adherence to antibiotic treatment in acute sore throat. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 56–61.
- [28] Mansoor LE, Dowse R. Medicines information and adherence in HIV/AIDS patients. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 7–15.
- [29] Sleath B, Wurst K, Lowery T. Drug information sources and antidepressant adherence. *Community Ment Health J* 2003; 39: 359–368.
- [30] Vytrisalova M, Blazkova S, Palicka V, et al. Self-reported compliance with osteoporosis medication – qualitative aspects and correlates. *Maturitas* 2008; 60: 223–229.
- [31] Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 14931–1501.
- [32] Wilson IB, Schoen C, Neuman P, et al. Physician-patient communication about prescription medication nonadherence: a 50-state study of America's seniors. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 6–12.



- [33] Kronish IM, Rieckmann N, Halm EA, et al. Persistent depression affects adherence to secondary prevention behaviors after acute coronary syndromes. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 1178–1183.
- [34] Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2508–2513.
- [35] Rieckmann N, Gerin W, Kronish IM, et al. Course of depressive symptoms and medication adherence after acute coronary syndromes: an electronic medication monitoring study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2218–2222.
- [36] Clifford S, Barber N, Elliott R, et al. Patient-centred advice is effective in improving adherence to medicines. *Pharm World Sci* 2006; 28: 165–170.
- [37] Murray MD, Young J, Hoke S, et al. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 714–725.
- [38] Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Effectiveness of interventions by community pharmacists to improve patient adherence to chronic medication: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 319–328.
- [39] Shrank WH, Hoang T, Ettner SL, et al. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch Intern Med* 2006; 166: 332–337.
- [40] Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence? *Ann Pharmacother* 2006; 40: 15–20.
- [41] Taira DA, Wong KS, Frech-Tamas F, Chung RS. Copayment level and compliance with antihypertensive medication: analysis and policy implications for managed care. *Am J Manag Care* 2006; 12: 678–683.
- [42] Cole JA, Norman H, Weatherby LB, Walker AM. Drug copayment and adherence in chronic heart failure: effect on cost and outcomes. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1157–1164.
- [43] Ye X, Gross CR, Schommer J, et al. Association between copayment and adherence to statin treatment initiated after coronary heart disease hospitalization: a longitudinal, retrospective, cohort study. *Clin Ther* 2007; 29: 2748–2757.
- [44] Pedan A, Varasteh L, Schneeweiss S. Analysis of factors associated with statin adherence in a hierarchical model considering physician, pharmacy, patient, and prescription characteristics. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 487–496.
- [45] Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 897–903.
- [46] Russell S, Daly J, Hughes E, Hoog Co C. Nurses and 'difficult' patients: negotiating non-compliance. *J Adv Nurs* 2003; 43: 281–287.
- [47] Homer D, Nightingale P, Jobanputra P. Providing patients with information about disease-modifying anti-rheumatic drugs: Individually or in groups? A pilot randomized controlled trial comparing adherence and satisfaction. *Musculoskeletal Care* 2009; 7: 78–92.
- [48] Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336: 1114–1117.
- [49] Mengden T, Vetter H, Tousset E, Uen S. Management of patients with uncontrolled arterial hypertension—the role of electronic compliance monitoring, 24-h ambulatory blood pressure monitoring and Candesartan/HCTZ. *BMC Cardiovasc Disord* 2006; 6: 36.
- [50] McGraw C. Multi-compartment medication devices and patient compliance. *Br J Community Nurs* 2004; 9: 285–290.
- [51] Ogedegbe G, Schoenthaler A. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 174–180.
- [52] Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005; 28: 1510–1517.
- [53] Martin S, Schneider B, Heinemann L, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006; 49: 271–278.
- [54] Meyer G, Mühlhauser I. Comment to: Martin S, Schneider B, Heinemann L, et al (2006). Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 49: 271–278. *Diabetologia* 2006; 49: 1702–1703.
- [55] Silverman SL, Gold DT. Compliance and persistence with osteoporosis therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 118–122.
- [56] Archer DF, Cullins V, Creasy GW, Fisher AC. The impact of improved compliance with a weekly contraceptive transdermal system (Ortho Evra) on contraceptive efficacy. *Contraception* 2004; 69: 189–1895.
- [57] Aubeny E, Buhler M, Colau JC, et al. The Coralliance study: non-compliant behavior. Results after a 6-month follow-up of patients on oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9: 267–277.
- [58] Haddad and Niaz. What works in schizophrenia: Depot preparations may improve outcomes. *BMJ* 2006; 333: 353.
- [59] Tiihonen J, Walhbeck K, Lönnqvist J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006; 333: 224.
- [60] Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–719.
- [61] Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1279–1283.
- [62] Melikian C, White TJ, Vanderplas A, et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002; 24: 460–467.
- [63] Vanderpoel DR, Hussein MA, Watson-Heidari T, Perry A. Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone maleate/metformin hydrochloride in subjects with type 2 diabetes mellitus: a retrospective database analysis. *Clin Ther* 2004; 26: 2066–2075.
- [64] Dickson M, Plauschinat CA. Compliance with Antihypertensive Therapy in the Elderly: A Comparison of Fixed-Dose Combination Amlodipine/Benazepril versus Component-Based Free-Combination Therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 8: 45–50.
- [65] Alevizos A, Mihos C, Mariolis A. Advertising campaigns of sterol-enriched food. An often neglected cause of reduced compliance to lipid lowering drug therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 133–134.
- [66] Mintzes B, Barer ML, Kravitz RL, et al. How does direct-to-consumer advertising (DTCA) affect prescribing? A survey in primary care environments with and without legal DTCA. *CMAJ* 2003; 169: 405–412.

## 3.2 Komentář

Motto:

*If we believe that language is a crucial component of our pharmacopoeia, we must lobby for sufficient time to use it in our practices and must invest the time we do share with patients in discussion of their behaviours and motivations for taking medications [74].*

Problematika adherence k farmakologické léčbě je v poslední době více než aktuálním tématem [75, 76]. Svědčí o tom velká řada vědeckých a výzkumných prací publikovaných v prestižních odborných časopisech napříč celým spektrem medicínských oborů. Objem literatury věnované tomuto tématu se prudce zvýšil zejména za posledních 15 let. S rozvojem nástrojů pro farmako-epidemiologický výzkum se dostávají do popředí rovněž analýzy databází záznamů o výdeji léčiv, které zahrnují velké kohorty pacientů. Za příznivou lze pokládat tendenci používat v těchto studiích jednotné parametry pro výstupy [76, 77].

Samotná podstata adherence (chování), rozdílné metodické přístupy k výzkumu adherence, nejednotná terminologie a specifika hodnocení různých populací znesnadňují provádění metaanalýz studií cílených na chování pacientů ve vztahu k užívání léčiv a tím i orientaci v této problematice.

Použitá literatura byla vyhledávána v databázových systémech PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) podle níže uvedených klíčových slov s použitím vhodných booleovských operátorů. Pozornost byla věnována rovněž citované literatuře nalezených publikací.

**Klíčová slova:** compliance, patient compliance, adherence, medication taking behaviour, persistence, concordance, medication possession ratio.

Studovány byly především souhrnné práce a novější studie z oblasti Evropy, Severní Ameriky a dalších regionů tzv. vyspělých zemí publikované v angličtině. Zaměřili jsme se na práce uveřejněné v prestižních odborných časopisech (s IF).

Celosvětově je věnována největší pozornost adherenci k léčbě chronických onemocnění [78–81]. Jde zejména o KV choroby (arteriální hypertenze [82–89], dyslipidémie [89–93], srdeční selhání [94, 95]), diabetes [96–100], osteoporózu [63–72, 101] a nespecifické střevní záněty [102, 103]. Dalším výzkumným zájmem je adherence k léčbě antibiotiky v managementu infekčních onemocnění [104–107]. Velkým tématem s řadou specifík je adherence k léčbě psychiatrických onemocnění [108–113]. Vzhledem k vysoké incidenci a prevalenci (celosvětově), složitým léčebným režimům (početné kombinace léčiv) a nutnosti intenzivní nepřetržité léčby představuje poměrně intenzivně studovanou oblast adherence k léčbě antivirotiky u HIV pozitivních pacientů [114–117].

S problematikou adherence úzce souvisí i problematika lékových pochybení [118], kterou se naše pracoviště rovněž výzkumně zabývá. V této souvislosti je třeba upozornit na problematiku inteligentní non-compliance [75], která může být důsledkem preskripčních omylů. Podle mého názoru je inteligentní non-compliance naprosto nedostatečně prostudovaným fenoménem.

Na českých pracovištích je výzkum adherence soustředěn kolem celosvětových výzkumných priorit – zejména na problematiku kardiovaskulárních chorob [119–120], nespecifických střevních zánětů [103], adherenci v geriatrici [121] a v psychiatrii [122].



## 4. Původní část

### 4.1 Publikovaná sdělení



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



Maturitas 56 (2007) 21–29

**MATURITAS**

THE EUROPEAN  
MENOPAUSE  
JOURNAL

[www.elsevier.com/locate/maturitas](http://www.elsevier.com/locate/maturitas)

## Knowledge of osteoporosis correlated with hormone therapy use and health status

Magda Vytrisalova<sup>a,\*</sup>, Ales Kubena<sup>a</sup>, Jiri Vlcek<sup>a</sup>,  
Vladimir Palicka<sup>b</sup>, Tomas Hala<sup>c</sup>, Karel Pavelka<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University in Prague, Heyrovskeho 1203, 500 05 Hradec Kralove, Czech Republic

<sup>b</sup> Osteoporosis Centre, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University in Prague, Czech Republic

<sup>c</sup> Osteoporosis Centre, Pardubice Regional Hospital and Center for Clinical and Basic Research, CCBR Czech, Pardubice, Czech Republic

<sup>d</sup> Institute of Rheumatology, Prague and Department of Rheumatology of the First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Czech Republic

Received 6 February 2006; received in revised form 11 May 2006; accepted 12 May 2006

### Abstract

**Objectives:** The study objectives were: (a) to evaluate knowledge about osteoporosis and to identify its correlates among women  $\geq 40$  years of age attending outpatient centers; (b) to compare the level of knowledge between women already receiving treatment for osteoporosis and first-time attendees.

**Methods:** A cross-sectional survey was conducted with women recruited from nine outpatient centres in the Czech Republic. The women were divided into two subgroups: patients who have already been diagnosed with osteoporosis (osteopenia) and who are receiving treatment for the disease (OS group); first-time attendees who have been referred for the assessment of osteoporosis (comparison group). The patient's knowledge of osteoporosis was assessed using the Osteoporosis Questionnaire (OPQ) developed by Pande et al. [Pande KC, Takats D, Kanis JA, Edwards V, Slade P, McCloskey EV. Development of a questionnaire (OPQ) to assess patient's knowledge about osteoporosis. *Maturitas* 2000;37:75–81].

**Results:** A total of 474 women (median age 63 years) were studied (306 in the OS group, 168 in the comparison group). Knowledge scores based on OPQ (median) were 7 and 6 points in the OS and comparison groups, respectively. When adjusted for age, the statistics showed better knowledge patients in the OS group ( $P=0.019$ ). In both the OS and comparison groups, knowledge was found to be correlated positively with education ( $P<0.001$ ) and experience of hormone replacement therapy (HRT) ( $P<0.001$ ) and negatively with age ( $P<0.001$ ). Knowledge was higher among women with better health status in the OS group.

\* Corresponding author. Tel.: +420 495067486; fax: +420 495512266.  
E-mail address: [magda.vytrisalova@faf.cuni.cz](mailto:magda.vytrisalova@faf.cuni.cz) (M. Vytrisalova).

**Conclusion:** Knowledge about osteoporosis among Czech women aged  $\geq 40$  years and attending outpatient centers is relatively poor. To improve it, special attention should be paid to elderly women, those who have not used HRT, poorly educated women and those treated with several drugs.

© 2006 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Knowledge; Osteoporosis; Questionnaire

## 1. Introduction

Osteoporosis has been recognized as an important health problem worldwide. Increasing life expectancy is the main reason for the marked increase in osteoporosis-related fractures in developed countries. A model of osteoporosis impact in Switzerland from 2000 to 2020, published by Schwenkglenks et al. [1], predicts increases in the incidences of osteoporotic hip, vertebral and distal forearm fractures by 33, 27, and 19%, respectively, if the current prevention and treatment patterns are maintained.

In addition to resulting in mortality, disability and quality of life reduction, osteoporosis and its associated condition are also an extremely expensive health concern. A Californian study calculated direct health-care costs to be more than \$2.4 billion in 1998 [2]. In their study, three-quarters of the hospitalization costs were incurred by women [2]. Swiss data show that in women, osteoporosis is the cause of more hospital days than stroke and myocardial infarction together [3].

In the Czech Republic there is a lack of comparable economic data; however, a pilot study [4] calculated that expenditure related to osteoporosis, and osteoporotic fractures in particular, are enormous; moreover, less than 5% of people with osteoporosis receive effective treatment. Therefore, recent clinical data should be used to make informed decisions regarding the management of the disease, and should be done in every country. Emphasis should be placed on preventive behavior, including secondary prevention and prevention of falls.

Although a good understanding of the disease may not be sufficient to bring about changes in health-related behavior, knowledge is a prerequisite for the success of preventive efforts. Effective education programs and counselling provided by physicians and other healthcare professionals (such as pharmacists and

nurses) should be based on the current level of the patient's knowledge and should be directed mainly to at-risk groups.

Both cross-sectional [5–7] and interventional studies, especially those using visual and/or interactive methods [8–10], have shown that increased knowledge about osteoporosis (receiving education about the disease) is associated with greater compliance (willingness to adhere) to preventive behaviors.

Although Werner [11] summarized that this “knowledge–prevention” relationship is mostly limited to calcium intake and/or physical activity, and encouraged further research to be directed at other health-related behaviors, low calcium intake and physical inactivity seem to be important risk factors for osteoporosis-related fractures. Furthermore, physical inactivity was the strongest predictor of hip fracture in the Australian BoneCare Study [12].

Many studies, including those with large random samples, examined osteoporosis knowledge among the general, middle-aged or elderly populations [13–15]. However, we know relatively little of the level of knowledge among women with risk factors for osteoporosis [16] or who are already affected by osteoporosis and thus at considerably increased fracture risk [17].

Osteoporosis is a chronic (often silent) disease; therefore, its successful management requires a long-term commitment to the treatment and compliance with the accompanying lifestyle recommendations. Based on this fact, we hypothesized that women treated for the disease have better knowledge than those who have only recently been referred for the assessment of osteoporosis.

The study objectives were: (a) to evaluate knowledge about osteoporosis and to identify its correlates among women aged  $\geq 40$  years attending outpatient centers; (b) to compare the level of knowledge between women treated for osteoporosis (osteopenia) and first-time attendees.



## 2. Methods

We conducted a cross-sectional survey among women attending outpatient centers providing health-care to patients with osteoporosis (outpatient centres) in the Czech Republic.

### 2.1. Participants

A total of 474 women aged  $\geq 40$  years were included in the study. Patients were divided into two different participant subgroups: patients with diagnosis of osteoporosis or osteopenia and who are receiving treatment for the disease, including those treated with calcium and/or vitamin D supplementation only (OS group); and first-time attendees referred for the assessment of osteoporosis (comparison group). The diagnosis of osteoporosis (osteopenia) was obtained from medical records and based on the most recent bone mineral density measurements of the hip or spine (DXA, WHO criteria). Patients with femoral or lumbar T-scores below  $-1$  SD were included in the OS group.

Participants were recruited from nine outpatient centers between March and October 2004. The number of subjects from each center ranged from 5 to 144. Women meeting the criteria of either the OS or comparison group were asked to complete a self-administered or (if necessary) interviewer-assisted questionnaire. Altogether, 530 (87%) women agreed to participate and returned the questionnaire. Of these, 21 subjects were excluded as they were aged  $< 40$  years, and 35 subjects were excluded due to incomplete questionnaire forms. The questionnaire forms available for analysis covered 78% of all women recruited and approximately 81% of the target population.

The study protocol was approved by the local Ethical Committees.

### 2.2. Questionnaires

We used two types of questionnaire forms, the OS form and comparison form, which were completed during participants' visits to the centers.

Both questionnaire forms collected information on age, level of education, menopausal status, osteoporosis-related fractures, hormone replacement therapy (HRT) and health status markers—the number of concomitant prescription drugs and the patient's

self-perceived general health status. The OS form also included questions on treatment duration and a set of questions directed at current and past osteoporosis medication, adverse events and compliance with the treatment (these data will be published at a later date).

Participants' knowledge about osteoporosis was assessed using the Osteoporosis Questionnaire (OPQ) developed by Pande et al. [18]. Czech translation of the OPQ formed the final part of both types of the questionnaire forms. OPQ is a 20-item multiple-choice questionnaire covering general information about osteoporosis (5 questions), risk factors (7 questions), consequences and treatment (4 questions on each). There are three possible responses to each question, only one of which is correct. A "do not know" response is provided for each question to avoid guessing. Each correct response scored 1 point, each incorrect response scored  $-1$  point, and a "do not know" response scored 0 point, as used in the original instrument [18]. More than 5 missing responses was considered significant and was a reason for exclusion from the analysis ( $N = 35$ ). Occasional missing responses in the OPQ were treated as "do not know". As emphasis was placed on anonymity of the respondent, no effort was made to recheck the forms and encourage completion of missing answers.

To ensure optimal quality of the questionnaires, back translation of the OPQ, consultations with clinicians and piloting of both the OS and comparison forms (each administered to 10 women) were carried out before study start.

### 2.3. Statistical analysis

Quantitative analysis (medians, means, percentages) was performed for the cohort as a whole and separately for the OS and comparison subgroups.

Since most variables did not follow a normal distribution, non-parametric statistics were applied. To investigate differences between the OS and comparison groups, as well as relationships between knowledge score and other variables, the following statistical tests were used:

- (1) Simple chi-square test for two dichotomous (categorical) variables;
- (2) Non-parametric Kendall correlations [19] for two continuous (continuous and ordinal) variables;

- (3) Mann–Whitney test for dichotomous and continuous (ordinal) variables;
- (4) Partial Kendall correlations were used to control associations between knowledge and its correlates for potential confounders (age, education). The intensity of association was determined by the Kendall's tau correlation coefficient [19]. *P* values represent two-tailed significance.

Experience with HRT was treated as an ordinal variable (0, never used; 1, previous user; 2, current user).

With the exception of partial Kendall correlations, all statistical analyses were calculated using SPSS software Version 12.0. *P* < 0.05 was considered statistically significant.

### 3. Results

#### 3.1. Characteristics of participants

The median age of the total cohort was 63 years (the range was 41–82 years). Most women were menopausal never HRT users. Almost one-third of patients reported one or more osteoporotic fractures. Characteristics of study participants are summarized in Table 1. Patients in the OS group were older and reported less frequent HRT use.

#### 3.2. Knowledge about osteoporosis

Table 2 summarizes the OPQ responses of the two groups. Participants in the OS group gave more correct answers (17 from 20) but also more incorrect answers (12 from 20) than participants from the comparison group.

Unadjusted statistics showed no significant differences in the level of knowledge about osteoporosis between the two groups. Mean scores (median; range) were 6.6 points (7; from –7 to 20) and 6.1 points (6; from –4 to 17) in the OS and comparison groups, respectively. When controlled for age, statistics revealed the OS group to have better knowledge than the comparison group (Kendall's tau 0.07; *P* = 0.019).

There were no significant differences between the groups in responses to questions about risk factors (questions 2–4, 7, 9, 17 and 18), HRT (questions 1, 5 and 14) and fractures (questions 16, 19 and 20).

Table 1  
Sociodemographic and health characteristics of the study population

Characteristic	Total cohort ( <i>N</i> = 474)	OS group ( <i>N</i> = 306)	Comparison group ( <i>N</i> = 168)
Age (median)	63	65***	60
Education level	<i>N</i> = 468	<i>N</i> = 301	<i>N</i> = 167
Elementary (%)	38.3	38.6	37.8
Secondary (%)	51.7	50.8	53.3
University (%)	10.0	10.6	9.0
Education type	<i>N</i> = 316	<i>N</i> = 226	<i>N</i> = 90
Health care (%)	16.8	16.8	16.7
Other (%)	83.2	83.2	83.3
Menopausal status	<i>N</i> = 456	<i>N</i> = 298	<i>N</i> = 158
Premenopausal (%)	2.9	2.0	4.4
Natural menopause (%)	76.5	75.2	79.1
Surgical menopause (%)	20.6	22.8	16.5
No. of concomitant	<i>N</i> = 451	<i>N</i> = 289	<i>N</i> = 162
Rx drugs, median (mean)	2 (2.8)	2 (2.9)	2 (2.6)
General health status	<i>N</i> = 463	<i>N</i> = 298	<i>N</i> = 165
Very good (%)	2.6	2.3	3.0
Good (%)	33.9	31.2	38.8
Satisfactory (%)	50.5	52.3	47.3
Poor (%)	13.0	14.1	10.9
Low trauma fracture	<i>N</i> = 464	<i>N</i> = 300	<i>N</i> = 164
Yes (%)	31.3	32.0	29.9
No (%)	68.7	68.0	70.1
HRT	<i>N</i> = 474	<i>N</i> = 306	<i>N</i> = 168
Ever user (%)	17.7	10.5***	31.0
Current user (%)	7.4	5.6*	10.7
Previous user (%)	10.3	4.9***	20.2
Never user (%)	82.3	89.5	69.0

\**P* < 0.05; \*\**P* < 0.01; \*\*\**P* < 0.001.

#### 3.3. Correlates of knowledge about osteoporosis

Table 3 shows correlations between level of knowledge and demographic or health characteristics, for the total cohort and by group.

##### 3.3.1. Age

Based on OPQ score, the level of knowledge decreased with increasing age.

##### 3.3.2. Education

Women with a higher level of education achieved a better knowledge score. The median score was 10 points for women who had received university education, 8 points for secondary school graduates and 4 points for respondents with elementary education. The



Table 2  
Summary of responses to the OPQ questions, showing percentages of women responding correctly (incorrectly)

Question no.	Total cohort N=474	OS group N=306	Comparison group N= 168
1. A woman cannot take hormone replacement therapy (HRT) if she C: Has breast cancer (I: Is above 60 years of age, has hot flushes)	46.2 (13.5)	49.3 (12.1)	40.5 (16.1)
2. Early menopause is a risk factor for osteoporosis because of C: Lack of sex hormones (I: Psychological distress, neither of the above)	70.7 (6.8)	73.9 (7.8)	64.9 (4.8)
3. An excessive intake of which of the following is most likely to cause osteoporosis C: Alcohol (I: Leafy green vegetables, multivitamins)	47.0 (5.1)	50.0 (5.6)	41.7 (4.2)
4. Excessive dieting C: Can cause osteoporosis (I: Is good for your bones, has no effect on bones)	61.8 (10.5)	63.1 (10.5)	59.5 (10.7)
5. Side effects of HRT include C: Clots in the leg veins (I: Low back pain, vaginal dryness)	28.3 (15.0)	28.4 (16.0)	28.0 (13.1)
6. More women than men are reported to have osteoporosis because C: They actually do get osteoporosis more than men do (I: Men are not aware of it, women are more concerned about their health problems than men)	73.8 (15.8)	74.2 (17.3)	73.2 (13.1)
7. Osteoporosis is more likely to develop in people who C: Do not exercise at all (I: Exercise regularly, exercise occasionally)	76.4 (3.0)	76.8 (2.9)	75.6 (3.0)
8. Which of the following types of exercise will NOT strengthen bones much in osteoporosis C: Swimming (I: Running, walking)	10.5 (58.0)	11.1 (62.1)	9.5 (50.6)*
9. What is the LEAST likely cause of osteoporosis C: Weather changes (I: Genetic factors, lack of exercise)	70.5 (8.4)	69.6 (8.8)	72.0 (7.7)
10. Osteoporosis and osteoarthritis are C: Are different conditions with few similarities (I: Different names for the same disease, differ only in the parts of the body that are affected)	40.3 (22.2)	40.8 (21.2)	39.3 (23.8)
11. The condition characterized by fragile or brittle bones is commonly known as C: Osteoporosis (I: Arthritis, spondylitis)	81.2 (3.4)	83.0 (3.9)	78.0 (2.4)
12. The following is NOT a common complaint in patients with osteoporosis C: Swelling of the feet (I: Low back pain, loss of height)	58.6 (15.8)	61.1 (16.7)	54.2 (14.3)
13. A woman over 60 years is LEAST likely to develop C: Bone cancer (I: Osteoporosis, arthritis)	29.5 (13.3)	31.7 (14.1)	25.6 (11.9)
14. All types of hormone replacement therapy (HRT) C: Help prevent progress of osteoporosis (I: Cause regular menstrual bleeding, have no effect on bones)	53.4 (7.8)	54.6 (7.8)	51.2 (7.7)
15. Our bones are strongest at the following age C: Between 20 and 50 years (I: Below 20 years, over 50 years)	37.1 (54.2)	35.3 (56.9)	40.5 (49.4)
16. Having broken your wrist C: You are more likely to break the other wrist (I: Your chance of breaking the other wrist is lower, the chances of further fractures remains unchanged)	15.8 (61.2)	17.6 (58.8)	12.5 (65.5)
17. If your mother or father have had osteoporosis C: You are more likely to suffer from it (I: It does not affect your chance of suffering from it, you are less likely to suffer from it)	57.6 (17.9)	59.5 (17.3)	54.2 (19.0)
18. If you have an overactive thyroid C: You are more likely to suffer from osteoporosis (I: It does not affect the bones, you are less likely to suffer from osteoporosis)	23.8 (12.7)	25.8 (12.7)	20.2 (12.5)



Table 2 (Continued)

Question no.	Total cohort N= 474	OS group N= 306	Comparison group N= 168
19. Muscle weakness C: Makes you more likely to break bones (I: Does not affect your chance of breaking bones, has no effect on the chance of falling over)	59.3 (13.5)	61.8 (21.1)	54.8 (16.1)
20. You are more likely to fall over if you take C: Sleeping tablets, e.g. Diazepam (I: Hormone replacement therapy, aspirin)	59.9 (2.3)	57.2 (1.3)	64.9 (4.2)

C: correct response, % (I: incorrect responses, %); the rest to 100% represents “do not know” response alternative.

\*  $P < 0.05$ .

level of achieved education was not affected by age of the participants. Healthcare education graduates were more knowledgeable than those who had received education of another subject: median scores were 10 and 6 points, respectively ( $P < 0.001$ ). However, this question was not completed by a large number of participants.

### 3.3.3. Hormone replacement therapy

Participants who reported HRT use had better knowledge about osteoporosis than those who did not report HRT use. The median knowledge scores for current users, previous users and never HRT users were 10, 8 and 6, respectively. This association was significant, even when questions about HRT were excluded from the calculation of the knowledge score.

### 3.3.4. Health status

Associations between knowledge and health status markers were significant in the total cohort. The knowledge score was shown to be negatively correlated with the number of concomitant prescription drugs, and was significantly higher among women reporting a better self-perceived general health status. When analyzed separately by group, correlations between knowledge and health status markers did not show statistical significance in the comparison group.

The relationships between knowledge score and type of menopause (natural/surgical) or between knowledge score and osteoporosis-related fracture (yes/no) were not statistically significant, even when analysed separately by group. In the OS group, knowledge was not associated with treatment duration.

Table 3

Correlates of knowledge about osteoporosis based on the OPQ responses (correlation coefficient Kendall's tau, two-tailed significance)

Knowledge score correlated with	Total cohort (N= 474)	OS group (N= 306)	Comparison group (N= 168)
Age			
Simple	-0.14 (<0.001)***	-0.12 (0.004)**	-0.22 (<0.001)***
Education			
Simple	0.29 (<0.001)***	0.29 (<0.001)***	0.31 (<0.001)***
HRT experience			
Simple	0.18 (<0.001)***	0.15 (0.001)**	0.26 (<0.001)***
Control-age	0.15 (<0.001)***	0.14 (<0.001)***	0.21 (<0.001)***
Control-education	0.16 (<0.001)***	0.14 (<0.001)***	0.23 (<0.001)***
Concomitant prescription drugs			
Simple	-0.12 (0.001)**	-0.14 (0.002)**	-0.09 (NS)
Control-age	-0.09 (0.003)**	-0.12 (0.002)**	-0.06 (NS)
Control-education	-0.09 (0.004)**	-0.11 (0.005)**	-0.08 (NS)
General health status			
Simple	-0.11 (0.002)**	-0.09 (0.054)	-0.17 (0.007)**
Control-age	-0.11 (<0.001)***	-0.09 (0.019)*	-0.09 (NS)
Control-education	-0.06 (0.053)	-0.04 (NS)	-0.04 (NS)

\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$

#### 4. Discussion

The present study is the first multi-center study to examine the level of knowledge about osteoporosis in women in the Czech Republic, and is among the first studies to compare such knowledge in women with and without diagnosis of osteoporosis.

The knowledge level should be assessed using psychometrically valid instruments. We have chosen OPQ [18] because this tool shows good levels of difficulty and discrimination, excellent reliability and high criterion validity (based on contrasted groups). Questions in the OPQ cover the topics of which patients need to be aware (such as general information, risk factors, consequences and treatment). Content validity of questions included in the final questionnaire (20 of 71 questions tested in the prototype questionnaire) was ensured by review by clinicians. In the Czech translation we tried to retain the original level of readability. As in the study by Pande et al., the questionnaires in our study (containing Czech translation of OPQ as the final part) were completed by participants (either by themselves or with interviewer assistance) during a clinic visit.

In the sample of 474 women aged  $\geq 40$  years and attending outpatient centers, we found relatively poor levels of knowledge about osteoporosis in both the OS (mean score 6.6) and comparison (mean score 6.1) groups; the maximum possible score was 20 points. The sample of first-time attendees aged  $>50$  years examined by Pande et al., achieved a mean score of 8.5 points. However, the direct comparison could be misleading because the study by Pande et al., was relatively small (50 subjects) and participants were selected for the purpose of developing the OPQ tool.

We found differences in age between the analyzed subgroups. Patients in the OS group were significantly older and consequently reported less frequent experience with HRT. After accounting for differences in age, we showed that women treated for osteoporosis have better knowledge than first-time attendees to the center. However, this difference was not as great as we had hypothesized, as unadjusted statistics had not revealed any difference in knowledge between the OS and comparison groups.

The basic level of knowledge about osteoporosis (questions 11 and 6 regarding disease characteristics and a higher prevalence in women, respectively) was relatively good in both the OS and the comparison

groups. Eighty-three percent of participants with osteoporosis or osteopenia (OS group) chose the correct answer concerning definition of osteoporosis. Kutsal et al. [17] found that only 54% of participants, based on self-reporting, were aware of osteoporosis. However, they had addressed apparently a less educated population. More than three quarters of participants in our study know that lack of exercise is an important risk factor for osteoporosis. This result corresponds with the findings of Magnus et al. (72% of women) [13] and Drozdowska et al. (74–84%, according to age category) [15]. However, when asked more detailed question about exercise (question 8, which type of exercise will not strengthen bones much in osteoporosis), only 10% of participants give the correct answer, and, perhaps surprisingly, the OS group were less knowledgeable than the comparison group. We expected better levels of knowledge concerning fractures, especially in the OS group. Knowledge of risk factors was also relatively poor. Excessive intake of alcohol (a risk factor for many chronic diseases) was identified as a risk factor by less than 50% of the participants.

Our data confirm previous findings indicating a positive correlation between knowledge (awareness) of osteoporosis and higher levels of education [5,14,15,17,20], and a negative correlation between knowledge and increasing age [13–15,17].

Other observations concerning the relationship between level of knowledge about osteoporosis and personal experience of this disease are less consistent. In the study by Drozdowska et al. [15], osteoporosis was not found to significantly influence the level of knowledge, although answers to some questions (calcium intake) were found to be affected by personal experience with the disease. In a large Norwegian study by Magnus et al. [13], having osteoporosis or knowing somebody with osteoporosis were associated with increased knowledge. However, in another study, first-degree relatives of individuals with osteoporosis did not have greater levels of knowledge than people without such diagnosed family member [16].

It is surprising that the proportion of women who reported an osteoporotic fracture was approximately the same in both groups. Although self-reporting of fractures may not be sufficiently accurate [21,22], comparisons between education-balanced groups could be informative. This finding indicates that a fracture is often the first manifestation of osteoporosis. We did



not find any association between level of knowledge and fracture history in our study.

We observed substantially better knowledge among women reporting experience with HRT. It has previously been shown that knowledge about oestrogen was among the most important factors associated with the use of HRT [23]. It can be expected that increased knowledge about oestrogen corresponds with increased understanding of the menopause and its consequences (increased osteoresorption) and such knowledge can contribute to the decision of starting (increasing) preventive efforts such as HRT. In a study of Belgian women aged  $\geq 50$  years and working in a university hospital, however, osteoporosis was not perceived to be a more important disease by women with HRT experience than by those without such experience [24].

Poor self-perceived health status and self-reports of multiple prescription medications were associated with poor knowledge about osteoporosis in the total cohort. It is possible that a good understanding of the disease could reduce the anxiety and thus lead to better-perceived health. In addition, less-knowledgeable patients are probably less interested in their own health and less involved in prevention. Therefore, they are more likely to present with advanced osteoresorption or symptomatology and to suffer from more chronic diseases. It is also possible that less-knowledgeable individuals exert pressure on physicians to prescribe more drugs. Number of concomitant prescription drugs correlated negatively with knowledge in the OS group but not in the comparison group. One explanation could be that an osteoporotic patient with no comorbidity is more concentrated to osteoporosis and motivated to understand the disease than a patient suffering from a variety of other diseases. At present, how an increased knowledge about osteoporosis in osteoporotic women may influence health-related quality of life is unknown and further research in this field is needed.

There were several limitations to the survey. Our sample is not a randomly selected population. Recruiting participants directly from the clinics might have biased the sample by including participants with relatively high health beliefs and those better motivated to co-operate with healthcare providers. Individuals attending outpatient centers are likely to gain better knowledge in comparison with women (even those women suffering from osteoporosis) who do not seek

medical attention. Furthermore, women with better knowledge of osteoporosis could have been more willing to participate in this survey and to return fully completed questionnaire forms, consequently achieving higher knowledge scores. However, the percentage of individuals who returned fully completed questionnaires is relatively high (81% of the target population). In patients with osteoporosis, it has been shown that non-respondents have poorer health than respondents [25]. We found good general health status was an important factor associated with increased knowledge, and this may also have contributed to a slightly higher knowledge score.

As knowledge about osteoporosis among female attendees of outpatient centers was relatively poor, and increased knowledge was associated with the use of HRT that prevents osteoporosis, it is necessary to promote knowledge in this field. In Belgium, a long-term health promotion strategy increased awareness of osteoporosis in women aged  $\geq 45$  years [26]. On the other hand, in Israel, Werner et al. found a low level of knowledge about the disease after an education campaign that was focused on osteoporosis and the authors encouraged complementary methods [16]. It is evident that improving awareness of the target population through healthcare providers is of general concern. As osteoporosis management is an interdisciplinary challenge, face-to-face consultations with physicians, pharmacists and nurses seem to be an important step in raising knowledge about osteoporosis. This approach is cheap and should be interactive with feedback from patients to ensure good understanding of the advice given (interactive methods with involvement of participants seem to be effective [10]); however, healthcare providers need to be adequately trained and skilled for the approach to be successful. There should be a particular focus on increasing knowledge of the areas essential for successful prevention (or treatment) and early diagnosis—for example, types of exercise suitable for bone health and risk factors. It is also important to provide detailed information concerning fractures and how to prevent them among patients with osteoporosis.

In summary, we found that knowledge about osteoporosis among Czech women aged  $\geq 40$  years and attending outpatient centers is relatively poor. When controlled for age, women diagnosed with osteoporosis (osteopenia) and treated for the disease showed better



knowledge levels than first-time attendees to the center. Women who reported experience with HRT and those with better health status also achieved better knowledge scores. To improve knowledge of osteoporosis, special attention should be paid to elderly women, those who have never used HRT, poorly educated women and those treated with several prescription drugs.

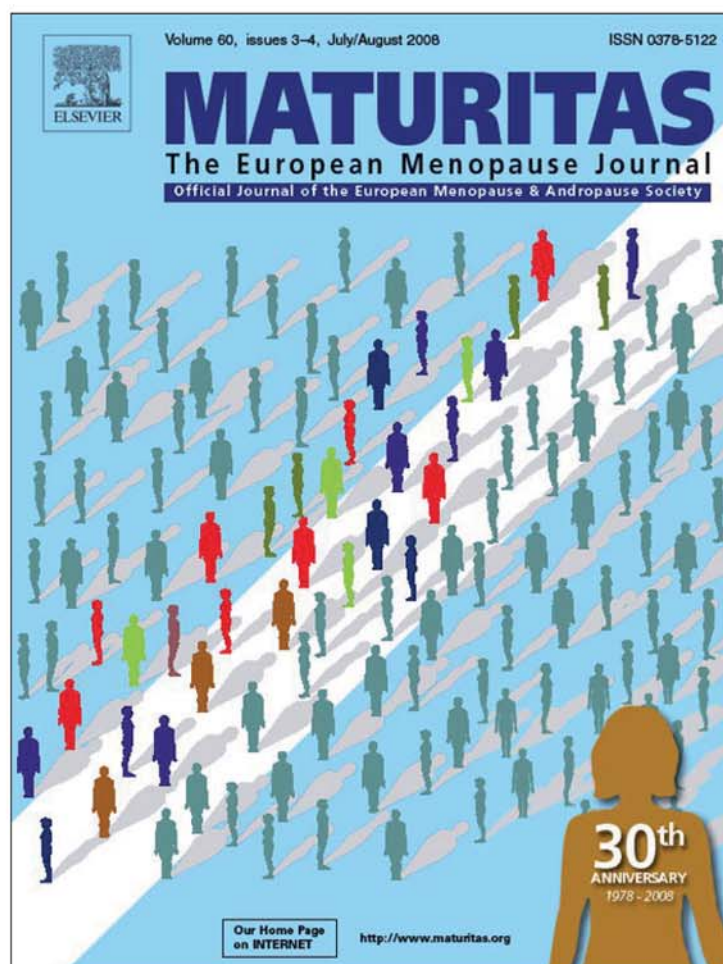
### Acknowledgements

The authors would like to thank students of the Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove and nursing staff of the participating centers for their assistance with data collection. This project was supported by grant No. MSM 111600004.

### References

- [1] Schwenkglens M, Lippuner K, Hauselmann HJ, Szucs TD. A model of osteoporosis impact in Switzerland 2000–2020. *Osteoporos Int* 2005;16:659–71.
- [2] Max W, Sinnot P, Kao C, Sung HY, Rice DP. The burden of osteoporosis in California. *Osteoporos Int* 2002;13:493–500.
- [3] Lippuner K, von-Overbeck J, Perrelet R, Bosshard H, Jaeger P. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. *Osteoporos Int* 1997;7:414–25.
- [4] Štěpán J, Šmíd M, Prokeš M, et al. The economics aspects of osteoporosis in the Czech Republic. *Čas Lék čes* 1998;137:707–15.
- [5] Werner P, Olchovsky D, Shemi G, Vered I. Osteoporosis health-related behaviors in secular and orthodox Israeli Jewish women. *Maturitas* 2003;46:283–94.
- [6] Yu S, Huang YC. Knowledge of, attitudes toward, and activity to prevent osteoporosis among middle-aged and elderly women. *J Nurs Res* 2003;11:65–72.
- [7] Chang SF, Chen CM, Chen PL, Chung UL. Predictors of community women's osteoporosis prevention intention—a pilot study. *J Nurs Res* 2003;11:231–40.
- [8] Kulp JL, Rane S, Bachmann G. Impact of preventive osteoporosis education on patient behavior: immediate and 3-month follow-up. *Menopause* 2004;11:116–9.
- [9] Raab CA, Gregerson D, Shaw JM, Snow C. Postmenopausal women take steps to reduce their osteoporosis risk. *Womens Health Issues* 1999;9:211–8.
- [10] Brecher LS, Pomerantz SC, Snyder BA, Janora DM, Klotzbach-Shimomura KM, Cavalieri TA. Osteoporosis prevention project: a model multidisciplinary educational intervention. *J Am Osteopath Assoc* 2002;102:327–35.
- [11] Werner P. Knowledge about osteoporosis: assessment, correlates and outcomes. *Osteoporos Int* 2005;16:115–27.
- [12] Eisman J, Clapham S, Kehoe L. Osteoporosis prevalence and levels of treatment in primary care: the Australian BoneCare Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:1969–75.
- [13] Magnus JH, Joakimsen RM, Berntsen GK, Tollan A, Soogaard AJ. What do Norwegian women and men know about osteoporosis? *Osteoporos Int* 1996;6:32–6.
- [14] Saw SM, Hong CY, Lee J, et al. Awareness and health beliefs of women towards osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:595–601.
- [15] Drozdowska B, Pluskiewicz W, Skiba M. Knowledge about osteoporosis in a cohort of Polish females: the influence of age, level of education and personal experiences. *Osteoporos Int* 2004;15:645–8.
- [16] Werner P, Olchovsky D, Erlich-Gelaki H, Vered I. First-degree relatives of persons suffering from osteoporosis: beliefs, knowledge, and health-related behavior. *Osteoporos Int* 2003;14:306–11.
- [17] Kutsal YG, Atalay A, Arslan S, et al. Awareness of osteoporotic patients. *Osteoporos Int* 2005;16:128–33.
- [18] Pande KC, Takats D, Kanis JA, Edwards V, Slade P, McCloskey EV. Development of a questionnaire (OPQ) to assess patient's knowledge about osteoporosis. *Maturitas* 2000;37:75–81, <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378512200001651>.
- [19] Siegel S, Castellan NJ. Nonparametric statistics for the behavioral sciences. 2nd ed Boston: McGraw-Hill; 1988. pp. 254–260.
- [20] Terrio K, Auld GW. Osteoporosis knowledge, calcium intake, and weight-bearing physical activity in three age groups of women. *J Community Health* 2002;27:307–20.
- [21] Ismail AA, O'Neill TW, Cockerill W, et al. Validity of self-report of fractures: results from a prospective study in men and women across Europe. EPOS Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:248–54.
- [22] Nevitt MC, Cummings SR, Browner WS, et al. The accuracy of self-report of fractures in elderly women: evidence from a prospective study. *Am J Epidemiol* 1992;135:490–9.
- [23] Sogaard AJ, Tollan A, Berntsen GK, Fonnebo V, Magnus JH. Hormone replacement therapy: knowledge, attitudes, self-reported use and sales figures in Nordic women. *Maturitas* 2000;35:201–14.
- [24] Rozenberg S, Twagirayezu P, Paesmans M, Ham H. Perception of osteoporosis by Belgian women who work in a university hospital. *Osteoporos Int* 1999;10:312–5.
- [25] Beard CM, Lane AW, O'Fallon WM, Riggs BL, Melton III LJ. Comparison of respondents and nonrespondents in an osteoporosis study. *Ann Epidemiol* 1994;4:398–403.
- [26] Tellier V, De-Maeseneer J, De-Prins L, Sedrine WB, Gosset C, Reginster JY. Intensive and prolonged health promotion strategy may increase awareness of osteoporosis among postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:131–5.

Provided for non-commercial research and education use.  
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



## Self-reported compliance with osteoporosis medication—Qualitative aspects and correlates

Magda Vytrisalova<sup>a,\*</sup>, Sarka Blazkova<sup>a</sup>, Vladimir Palicka<sup>b</sup>, Jiri Vlcek<sup>a</sup>, Marketa Cejkova<sup>a</sup>, Tomas Hala<sup>c</sup>, Karel Pavelka<sup>d</sup>, Helena Koblihova<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Social and Clinical Pharmacy, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Czech Republic

<sup>b</sup> Osteocentre, Institute of Clinical Biochemistry and Diagnostics, Charles University in Prague, Faculty of Medicine and University Hospital in Hradec Kralove, Czech Republic

<sup>c</sup> Osteocentre, Regional Hospital Pardubice, Faculty of Medical Health Care, University Pardubice and SYNARC/CCBR Czech, Center for Clinical and Basic Research, Pardubice, Czech Republic

<sup>d</sup> Institute of Rheumatology, Prague and Department of Rheumatology of the First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Czech Republic

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 1 April 2008

Received in revised form 30 June 2008

Accepted 2 July 2008

#### Keywords:

Osteoporosis

Compliance

Knowledge

Co-medication

Self-report

### ABSTRACT

**Objectives:** The analysis aims to assess (1) compliance with anti-osteoporosis pharmacotherapy and (2) the prevalence of calcium and vitamin D co-medication among Czech women in common clinical practice.

**Methods:** A cross-sectional multicentre questionnaire survey was performed in consecutive secondary care female patients aged  $\geq 40$  years. Three main dimensions of compliance were studied: drug compliance (based on missed doses over the last month), co-medication with calcium/vitamin D and compliance with dosing instructions for safe and effective use of bisphosphonates (BIS).

**Results:** The therapy in 200 osteoporosis patients was alendronate (44.5%), risedronate (24.5%), raloxifene (18%) and calcitonin (13%). The three dimensions of compliance were not associated with each other. None of the compliance-related outcomes correlated with the osteoporosis knowledge score obtained in the Osteoporosis Questionnaire (OPQ) of Pande et al. The most frequently reported reason for non-compliance was "drug not handy". Similar mean compliance rates were achieved with once daily and once weekly BIS. The rates of current calcium and vitamin D co-medication were 73% and 62%, respectively. Calcium co-medication was associated with obtaining information on medications against osteoporosis from other sources besides health care professionals ( $P=0.038$ ). Compliance with dosing instructions correlated negatively with age ( $P=0.001$ ).

**Conclusion:** Compliance with osteoporosis medication in Czech women is suboptimal, in particular the prevalence of co-medication with calcium/vitamin D should be higher. It is needed to implement strategies focused on the patient's beliefs about the disease and perceptions of outcome rather than those promoting the knowledge alone.

© 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Osteoporosis is a common chronic progressive condition with detrimental consequences requiring long-term effective treatment. The morbidity of osteoporosis is caused by low-trauma fractures associated with disability and reduced quality of life [1,2]. Patients with hip, vertebral and shoulder fractures have a high mortality rate compared with the general population [3]. In the United States, the total burden of osteoporosis was estimated in 2005 to be more than 2 million incident fractures at a cost of almost \$17 billion [4]. An estimate based on data from 2000 suggests that

the greatest number of osteoporosis-related fractures occurred in Europe where the fractures contributed with 1.75% to the global burden of non-communicable disease [1]. In Europe, osteoporosis-related fractures accounted for more disability-adjusted life years (DALYs) lost than common cancers, with the exception of lung cancer [1].

Medication adherence is a key indicator of drug effectiveness. From osteoporosis studies evaluating the relationship between medication adherence and treatment outcome it follows that improved adherence to antiresorptive therapy may significantly reduce osteoporosis-related fracture risk [5–7], use of physicians' services [6] and hospitalization rates [7].

Several medications have been shown to increase bone mineral density and reduce fracture risk. Antiresorptive therapy (bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators, calcitonin) and recently also osteoanabolic and dual acting therapy are widely used

\* Corresponding author. Tel.: +420 495067486; fax: +420 495512266.  
E-mail address: [magda.vytrisalova@faf.cuni.cz](mailto:magda.vytrisalova@faf.cuni.cz) (M. Vytrisalova).



in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Despite advances in development of osteoporosis-specific medication, patients' failure to take the treatment as prescribed (compliance) and for the recommended duration (persistence) have hindered reduction of this public-health burden [8]. Approximately 50% of patients do not follow their prescribed treatment regimen and/or discontinue treatment within one year [9]. The asymptomatic nature of the disease is a factor contributing to non-compliance with therapy in patients treated for osteoporosis. In contrast to other "silent" diseases, there is a lack of options for patient self-monitoring [10], which can promote medication adherence as shown for example in patients with type 2 diabetes [11]. Bisphosphonates (BIS) require particular attention with respect to compliance, as they need to be used in a special way to maximize gastrointestinal absorption of the drug and reduce risk of adverse effects. Once weekly regimens have been shown to promote adherence in most [12–14] but not all [15] studies. Although regimens with longer dosing intervals may modestly improve adherence (and persistence in particular) to BIS therapy [9], it should be understood that missed doses or improper dosing may have greater consequences with extended dosing intervals [16].

The benefit from anti-osteoporosis treatment shown in large fracture end-point trials can only be achieved in calcium and vitamin D replete patients. Calcium and vitamin D supplementation is recommended for all patients receiving anti-osteoporosis treatment [17] and is also comprehended in the Czech guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis [18]. Therefore, to maximize the anti-fracture effectiveness of osteoporosis pharmacotherapy, it is necessary (1) to ensure adherence to specific (antiresorptive or osteoanabolic) therapy and (2) to supply calcium and vitamin D.

Previous research on medication adherence in osteoporosis addressed particularly the primary adherence to antiresorptive treatment and its correlates [9]; data sources were primarily administrative databases [5–7,12,13,15,19–21] which document prescription filling (willingness to comply). The methodology relies on the assumption that patients who receive timely pharmacy refills take their medications correctly and has several limitations: e.g. obtaining medications in alternative ways, medication during hospitalization, a lack of information concerning the reason for non-adherence, switching treatments and health plans changing. Relatively little is known about the qualitative aspects of medication taking behaviour [14,22,23] especially with respect to non-bisphosphonate therapy.

The objectives of this analysis were: (1) to assess compliance with anti-osteoporosis pharmacotherapy and (2) to establish the prevalence of calcium and vitamin D co-medication among women  $\geq 40$  years of age in common clinical practice. Anti-osteoporosis pharmacotherapy is understood here as drugs approved for the treatment of osteoporosis in the Czech Republic at the time of data collection (alendronate, risedronate, raloxifene and calcitonin).

## 2. Methods

### 2.1. Design and setting

A cross-sectional questionnaire survey was performed in consecutive secondary care female patients aged  $\geq 40$  years. Study participants were recruited from nine outpatient centres providing health care to patients with osteoporosis (outpatient centres) in the Czech Republic during 2004. Most participants came from five outpatient centres of hospitals (University Hospital in Hradec Kralove; Regional Hospital Pardubice; Institute of Rheumatology, Prague; Hospital and Health Centre, Kralupy

nad Vltavou; Hospital Jihlava) the rest was recruited from four specialized units within health centres (Hradec Kralove, Praha).

The overall response rate was approximately 80%. In this study, compliance-related data are analysed. Details on the questionnaire and patient recruitment were published previously [24].

### 2.2. Participants

Women who met the following criteria were the target study population:

- (1) They were diagnosed with osteoporosis or osteopenia (T-scores below  $-1$  SD) based on recent bone mineral density measurements (within 2 years; hip or spine, DXA, WHO criteria [25]);
- (2) They were receiving treatment for the disease (2nd visit to the centre at least), exclusive of calcium and/or vitamin D supplementation alone.

### 2.3. Questionnaire

The questionnaire (termed OS form in [24]) was self-administered or interviewer-assisted (if needed) during the enrollee's visit to the centre to collect information on:

- (1) Sociodemographic characteristics (age, level of education);
- (2) Health characteristics (menopausal status, number of concomitant prescription drugs, self-perceived general health status);
- (3) Osteoporosis-specific characteristics (previous fractures, treatment duration, change of osteoporosis-related symptoms during the therapy—pain, mobility);
- (4) Osteoporosis medication (current and previous anti-osteoporosis treatment, hormone replacement therapy, current calcium and vitamin D supplements);
- (5) Drug compliance with the current antiresorptive treatment;
- (6) Adverse events experienced with osteoporosis medication;
- (7) Osteoporosis knowledge from the Czech translation of the osteoporosis questionnaire developed by Pande et al. [26];
- (8) Sources of information on the medications against osteoporosis.

The questionnaire is available upon request.

The Osteoporosis Questionnaire (OPQ) [26] is a 20-item multiple-choice questionnaire covering general information about osteoporosis, risk factors, consequences and treatment. Each correct response scored  $-1$  point, each incorrect response scored  $-1$  point, and a "do not know" response scored 0 point, as used in the original instrument. As emphasis was placed on anonymity of the respondent, no effort was made to recheck the forms and encourage completion of missing answers.

### 2.4. Outcome measures

In the study of medication taking behaviour, the following terms are used: compliance, persistence and adherence. These terms should be clearly defined as the results can vary significantly with definition. In the osteoporosis field, the recent literature tends to use the unified concept presented below [8,27–29].

Compliance is the consistency and accuracy with which the prescribed regimen is followed or quality of intake (number of days supplied/observable period). Persistence addresses the length of time on therapy or recommended duration of treatment. Adherence is a combination of persistence and compliance [8,27–30].



#### 2.4.1. Drug compliance

How many times did you miss your dose over the last month (30 days)?

- (a) I missed my dose: – times
- (b) I did not take my dose because of health problems: – times
- (c) I did not take my dose for other reasons: – times. Please specify:

Drug compliance was expressed as the percentage of daily doses taken within the last month. For once weekly BIS, one missed tablet was counted as seven missed daily doses. Recall period of 30 days (the longest standard health status assessment period) was derived from the framework within which self-perceived health is reported [31].

#### 2.4.2. Calcium/vitamin D co-medication

Do you use any other medications or food supplements for the treatment of osteoporosis? (e.g. calcium or vitamin D supplements)

Yes, please specify: –/no

Calcium and vitamin D co-medication was evaluated qualitatively (self-report of current use).

#### 2.4.3. Compliance with dosing instructions

Women currently treated with BIS were asked to provide additional information about how the drug is taken:

- (a) With which drink do you take your medication?
- (b) With how much drink do you take it?
- (c) How long after taking your medication do you stay in the upright position? (minutes)
- (d) How long after taking your medication do you have breakfast (something to eat)? (minutes)
- (e) Do you take any other medications at a time? Yes/No

Compliance with each individual dosing instruction was defined as use in accordance with the respective manufacturer's instruction.

#### 2.5. Statistical analysis

Since most variables did not follow a normal distribution, non-parametric statistics were applied. To investigate the associations between variables, the following tests were used:

- (1) Simple chi-square test for two dichotomous variables;
- (2) Kendall correlations for two continuous (ordinal) variables;
- (3) Mann-Whitney test for dichotomous and continuous (ordinal) variables.

Compliance with dosing instructions was treated as a numeric variable (dosing instruction non-compliance score). Non-accordance with the manufacturer's guidelines or each missing answer to an individual item (Section 2.4.3a–e) scored 1 point. The correct technique scored 0 point. Calcium/vitamin D co-medication was treated as an ordinal variable (0, no supplementation; 1, current use of either calcium or vitamin D; 2, current use of both calcium and vitamin D). Partial correlations were used to control associations between compliance-related outcomes and their correlates for potential confounders (age).

### 3. Results

We studied 200 women (median age 65 years) with diagnosis of osteoporosis (92%) or osteopenia (8%). Most women were menopausal and were treated for osteoporosis for more than one year. Experience with hormone replacement therapy (HRT) was reported by 7.5% of patients. Characteristics of study participants are summarized in Table 1.

Eighty-nine (44.5%) of the patients received alendronate, 49 (24.5%) risedronate, 36 (18%) raloxifene and 26 (13%) calcitonin (nasal spray). Of those using BIS, 20 patients were treated with once daily formulations (10 patients received 10 mg alendronate and 10 patients received 5 mg risedronate), the rest was on once weekly BIS. Switching therapies within the last month (30 days) was not observed.

The subgroups of patients treated with BIS, raloxifene and calcitonin were age-matched. The general health status was poorer in the calcitonin subgroup than in the BIS and raloxifene subgroups

**Table 1**  
Sociodemographic and health characteristics of the study population (N=200)

Age, median (range)	65 (45–82)
Education level	N = 198
Elementary (%)	40.9
Secondary (%)	48.0
University (%)	11.1
Education type	N = 160
Health care (%)	17.5
Other (%)	82.5
Menopausal status	N = 195
Premenopausal (%)	1.5
Natural menopause (%)	79.5
Surgical menopause (%)	19.0
No. of concomitant Rx drugs	N = 190
Mean	2.8
Median (range)	2 (0–20)
0 (%)	24.2
1–2 (%)	32.6
3–4 (%)	18.4
5–6 (%)	14.7
7–8 (%)	6.9
9–10 (%)	2.2
More than 10 (%)	1.0
General health status	N = 196
Very good (%)	3.6
Good (%)	31.1
Satisfactory (%)	53.6
Poor (%)	11.7
Low-trauma fracture	N = 194
Yes (%)	36.6
No (%)	63.4
Osteoporosis treatment duration	N = 199
Less than 1 year (%)	14.1
1–2 years (%)	20.6
2–5 years (%)	37.2
More than 5 years (%)	28.1
Duration of therapy with current antiresorptive drug	N = 188
Mean, months	23
Median (range), months	15 (1–96)
≤1 year (%)	43.6
>1 year (%)	56.4
No. of previous antiresorptive drugs	N = 188
0	77.7
1 (Once switched)	20.7
2 (Twice switched)	1.6

**Table 2**  
Compliance-related outcomes

	Current antiresorptive medication			Total, N = 200
	BIS, N = 138	RAL, N = 36	CAL, N = 26	
Data on compliance provided by $N_{\text{valid}}$ (%)	124 (90)	31 (86)	25 (96)	180 (90)
Mean drug compliance in % <sup>a</sup>	94 <sup>b</sup>	93	87	93
Missed doses reported by % <sup>a</sup>	15 <sup>b</sup>	39	36	22
Most frequent reason for missed doses	Drug not handy	Health problems	Drug not handy	Drug not handy
Patients on current drug holidays	2	1	2	5
>80% compliance in % <sup>a</sup>	89	94	88	89
Current calcium co-medication in % <sup>c</sup>	73	72	73	73
Current vitamin D co-medication in % <sup>c</sup>	59	61	77	62
Compliance with triple therapy <sup>d</sup> in % <sup>a</sup>	48	42	60	49

BIS–bisphosphonates, RAL–raloxifene, CAL–calcitonin.

<sup>a</sup> 100% is  $N_{\text{valid}}$ .

<sup>b</sup>  $P < 0.01$  (BIS vs. other antiresorptive drug).

<sup>c</sup> 100% is  $N$ .

<sup>d</sup> >80% compliance with antiresorptive drug + co-medication with both calcium and vitamin D.

( $P < 0.001$  for each). More concomitant prescription drugs were reported in the calcitonin subgroup (mean 4.4) compared to the BIS (mean 2.6) or raloxifene (mean 2.4) subgroup (non significant). Calcitonin was less frequently first-line treatment ( $P = 0.032$ ).

A total of 40 patients reported adverse event(s) (AEs) with the current or previous anti-osteoporosis medication (31 patients with antiresorptives and 10 patients with calcium). The most frequent were gastrointestinal AEs and allergy (intolerance). All reported AEs were in accordance with the corresponding summaries of product characteristics. The AEs led to antiresorptive drug withdrawal in 18 patients due to gastrointestinal disorders ( $N = 10$ ), allergy ( $N = 4$ ) and other problems ( $N = 4$ ).

### 3.1. Compliance-related outcomes

The compliance-related outcomes in the treatment subgroups are presented in Table 2. Drug compliance was significantly better in patients receiving BIS compared to other antiresorptives ( $P = 0.003$ ) and poorer in calcitonin users than in patients on BIS ( $P = 0.023$ ). The treatment groups did not differ significantly in calcium/vitamin D co-medication. Drug compliance was not associated with calcium/vitamin D co-medication. Those who did not provide information on drug compliance reported less frequently calcium/vitamin D co-medication ( $P = 0.006$ ). Among BIS users, compliance with dosing instructions correlated neither with drug compliance nor (when controlled for age) with calcium/vitamin D co-medication.

None of the compliance-related outcomes correlated with knowledge about osteoporosis and the number of previous antiresorptive drugs (switching therapies).

#### 3.1.1. Drug compliance

A total of 180 (90%) patients provided information on drug compliance. Compliance >80% was reported by 90% of them.

Experience with HRT was associated with better compliance ( $P = 0.033$ ) while self-perceived adverse event(s) of any medication against osteoporosis correlated with poorer compliance ( $P = 0.022$ ). Drug compliance correlated negatively with time on the current OP medication ( $P = 0.041$ ). Drug compliance >80% was associated with a shorter duration of osteoporosis treatment ( $P = 0.022$ ). Drug compliance did not correlate with age, number of concomitant drugs, previous fracture, health status, menopausal status, improvement of osteoporosis-related symptoms, education and osteoporosis knowledge. Similar mean compliance rates were obtained with once daily and once weekly BIS, i.e. 95% and 93%, respectively.

A total of 355 doses were reported as missed. The reasons for missing the doses were (a) forgetting (23%), (b) health problems (12%) and (c) other reasons (65%). Reasons classified as (c) (other reasons) were further specified by 12 patients only as follows: “drug not handy” (in 8 patients), high co-payments (in 2 patients) and fear of adverse effects (in 2 patients).

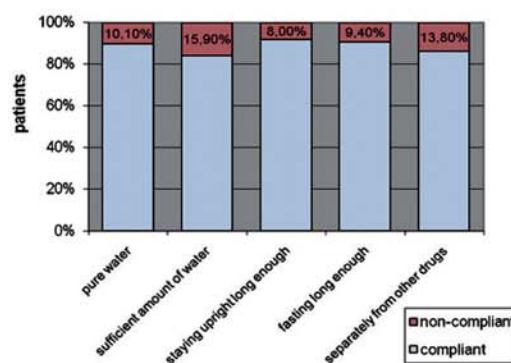
#### 3.1.2. Calcium and vitamin D co-medication

Current use of both calcium and vitamin D supplements was reported by 103 (51.5%) of the patients. Thirty-four (17%) did not use any supplements.

Calcium/vitamin D co-medication was not associated with education level, previous fracture, treatment duration, number of concomitant drugs and menopausal status. Current use of vitamin D increased with increasing age ( $P = 0.006$ ). Calcium co-medication correlated with better health status ( $P = 0.012$ ) and obtaining information on medications against osteoporosis from other sources (mass media, literature, package insert) besides health care professionals ( $P = 0.038$ ). Patients treated with once daily and once weekly BIS did not differ in calcium/vitamin D co-medication.

#### 3.1.3. Compliance with dosing instructions

All five dosing recommendations specified below were followed by 58.0% of BIS users. As many as 31.2, 9.4 and 1.4% of patients on BIS were non-compliant with one, two or five recommendations, respectively. The proportions of patients compliant with each individual instruction are shown in Fig. 1.



**Fig. 1.** Compliance with dosing instructions in patients currently treated with bisphosphonates (alendronate and risedronate);  $N = 138$ . Compliance is defined as use in accordance with the manufacturer's instructions.



**Table 3**  
Composite compliance-related outcomes in patients treated with bisphosphonates (N = 138)

Outcome	Patients (%)
>80% compliance + current calcium and vitamin D co-medication + compliance with all dosing instructions	19.6
>80% compliance + compliance with all dosing instructions	44.2
100% compliance <sup>a</sup> + compliance with all dosing instructions	42.0

<sup>a</sup> 100% compliance = no missed dose within the last month.

Compliance with dosing instructions correlated negatively with age ( $P=0.001$ ), even when instructions for optimal absorption and for ensuring safety were analysed separately,  $P=0.007$  and  $P=0.011$ , respectively. Compliance with dosing instructions was better in the alendronate than risedronate subgroup ( $P=0.001$ ). Compliance with dosing instructions was not associated with dosing interval (daily/weekly formulation), number of concomitant drugs, previous fracture, treatment duration, general health status, education level and osteoporosis knowledge.

Composite compliance-related outcomes in patients treated with BIS are presented in Table 3.

#### 4. Discussion

Within this study, data on compliance with osteoporosis medication in women attending outpatient centres in the Czech Republic were analysed. Our study is among the few that aimed to analyse drug compliance qualitatively [14,22,23] and to describe all important dimensions of compliance with osteoporosis medication in one osteoporosis population.

Our typical respondent was a postmenopausal woman receiving two concomitant prescription drugs on average, with no previous fracture, and treated for osteoporosis for more than one year, most frequently with BIS.

As the study patients were recruited directly from the clinics [24], our sample may include primarily the women who are more motivated to co-operate with health care professionals. Respondents (approximately 80% of the target population) are likely to better comply with the treatment regimen than non-respondents. Further, the majority of participants were recruited from large osteoporosis centres where the most specialized care is provided. Generally in the Czech female population treated for osteoporosis, lower compliance could be expected than in our study subjects.

All compliance-related outcomes are based on patients' self-reports. Self-report is likely to overestimate compliance [32], particularly in terms of quantitative measures (doses taken within the last month). The over-reporting can be attributed to social desirability bias and poor recall (for forgotten events). However, the recall period of 1 month (the same as in Carr's study [14]) was associated with significantly less over-reporting than shorter periods [33]. On the other hand, self-report correlated well with pill counts [34,35]. Self-reporting is flexible and the data are of particular importance to the conditions that require complex treatment regimens.

##### 4.1. Compliance-related outcomes

In our sample of 200 women aged  $\geq 40$  and attending outpatient centres, high levels of compliance were reported that might reflect patients' over-reporting. On the other hand, it is apparent that some patients (8%) would not like to communicate their compliance.

Three main dimensions of compliance with osteoporosis medication were studied—drug compliance (based on missed doses of antiresorptive drug over the last month), co-medication with calcium/vitamin D and compliance with dosing instructions for safe and effective use of BIS. The three-dimensions were not associated with each other.

The compliance-related outcomes did not correlate with osteoporosis knowledge score in the osteoporosis questionnaire [26]. A relationship was found between calcium co-medication and obtaining information from other sources besides health care professionals. One explanation based on Health Belief Model could be that osteoporosis is not perceived as life-threatening disease. It is possible that the overall knowledge about the disease and treatment influences medication taking behaviour in diseases perceived as dangerous more than in those known as "silent". Similarly to our study, no association between medication compliance and knowledge was found in other fields: diabetes [36], asthma [37] and coronary heart disease [38]. Knowledge could play a more important role in symptomatic patients, e.g. those with heart failure [39], and in subjects who really 'believe that they are vulnerable or susceptible to the disease, that they actually have it, and that the consequences of the disease on their well-being could be serious' [40]. A relationship between knowledge and medication adherence (with antiretroviral treatment) was shown in HIV-positive patients [41].

##### 4.1.1. Drug compliance

Patients treated with BIS reported less frequently missed doses. Better drug compliance in this subgroup could reflect patient preferences for the more convenient dosing regimen, as most study patients received once weekly BIS. It is also possible that physicians are more focused on the special uncommon dosing and provide more thoughtful counselling in patients on BIS therapy.

Slightly poorer drug compliance was found in patients treated with calcitonin. Despite the difference in the used study methods, our results are in accordance with the findings of the database study [15], with the risk for adherence failure being highest among patients receiving calcitonin. Calcitonin is a drug with minimum risks (adverse effects, contraindications, interactions) and therefore is often preferred in patients with poorer health status and intolerance to other drugs. These patients could be less motivated to take the medications as prescribed.

Similarly to both studies documenting prescription filling [9] and those reflecting self-reported compliance [14,22], we did not identify clear factors influencing/predicting non-compliance. In contrast to Carr's study [14] previous fracture was not related to better compliance in our sample. Age was not associated with drug compliance as in previous studies based on self-report [14,29].

As in other diseases, the prescription of antiresorptives should meet strict diagnostic criteria to avoid unnecessary long-term drug exposure and adverse events. Troublesome adverse events which can accompany anti-osteoporosis medication were consistently referred to as a factor reducing adherence [14,22,23,29]. The negative effect on drug compliance has also been confirmed in our study.

HRT users (previous or current) reported better compliance with antiresorptive drugs. In a previous analysis [24] of our survey, HRT use was associated with better knowledge about osteoporosis. Women with experience of HRT probably better understand menopause-related conditions and are motivated to comply with osteoporosis therapy. It is also possible that HRT users take higher responsibility for their own health and the higher health belief provides a background for better health-related behaviour including drug compliance. However, the number of women who had experienced HRT was small ( $N=15$ ).



Adherence typically decreases with time, as shown also in our study. Contrary to Carr's study [14], duration of osteoporosis treatment was associated with lower compliance.

Drug compliance correlated neither with number of concomitant prescription drugs nor with co-medication with calcium/vitamin D. Our results are in accordance with the findings of Grant et al. [42] who evaluated adherence to cardiovascular drugs (medicine by medicine) in patients with type 2 diabetes. They found that higher number of prescribed medicines was not associated with poorer per-medicine adherence. In the osteoporosis field, adherence was even better in patients with more frequent concomitant prescription medication [23]. Although we evaluated calcium/vitamin D co-medication only qualitatively, our results support the theory that polypharmacy alone does not lead to reduced medication adherence and patients should not be classified as compliers or non-compliers but as compliers to some specific therapy [42].

Our data did not show any difference in compliance with BIS between dosing on a daily and weekly basis (drug compliance, compliance with dosing instructions, calcium/vitamin D co-medication); however, the number of patients on the once daily dosing was small ( $N=20$ ). Our data are consistent with the findings in a previous self-report based study that evaluated adherence in terms of compliance [14].

Unintentional non-compliance was less common than intentional. The most frequently reported reason for missed doses was drug not handy. This can reflect either lack of the patient's motivation for the treatment or poor communication within the health care system.

#### 4.1.2. Calcium and vitamin D co-medication

Sufficient intake of calcium and vitamin D is necessary for the maximum effectiveness of antiresorptive drugs. Some preparations containing calcium pertain to OTC (over the counter) drugs in the Czech Republic, while vitamin D is dispensed on medical prescription only. As has been shown in primary care [43], we found a relatively low prevalence of calcium and vitamin D co-medication.

It is positive that vitamin D co-medication increased with age as vitamin D deficiency or insufficiency is known to be more common in higher age categories than in younger patients. Co-medication with calcium supplements may be lower in patients with poorer health due to worse tolerability. Calcium co-medication was associated with obtaining information from other sources besides health care professionals, but not with osteoporosis knowledge score. Within the psychiatric field, Sleath's study found that number of sources of antidepressant information was related to adherence [44]. From this it follows that besides the knowledge about the disease and treatment, it may be of relevance how the information has been obtained and accepted. The number of information sources may reflect the patient's motivation and engagement in healthy behaviour better than knowledge alone that is strongly influenced by the level of education.

#### 4.1.3. Compliance with dosing instructions

Overall, 42% of patients were not taking BIS correctly compared to 26% in Hamilton's study [22]. In contrast to drug compliance, age was strongly related to poorer compliance with dosing instructions in patients receiving BIS. It may be difficult for the elderly to follow special dosing instructions, even when once weekly regimens are chosen.

The most frequent reason for incorrect administration was the same as in Hamilton's study, too little water, accounting for 15% and 16% in Hamilton's study and ours, respectively. At the time of data collection, evidence about alendronate gastrointestinal adverse effects appeared. It is possible that health care profession-

als emphasized the safety instructions for alendronate use and as a result compliance was better in alendronate than in risedronate subgroup.

Only 20% of patients using BIS reported "optimal triple therapy", i.e. satisfactory compliance (>80% and compliance with all dosing instructions) and co-medication with both calcium and vitamin D. The percentage seems extremely low.

#### 4.2. Improving compliance

As recommended in other therapeutic fields [39], to improve the patient compliance with osteoporosis medication, it is needed to implement strategies focused on the patient's beliefs about the disease and perceptions of outcome, rather than those promoting the knowledge alone. Since intentional non-compliance is more common than unintentional, understanding the reasons for non-compliance in each individual patient should be the first step toward improvements. It is important to choose an optimal treatment schedule which fits the patient's life style.

#### 4.3. Summary

Compliance with osteoporosis medication in Czech women is suboptimum, in particular the prevalence of co-medication with calcium/vitamin D should be higher. The individual dimensions of compliance were not associated with each other. Medication regimens that require following specific instructions are likely to reduce compliance, particularly in the elderly. Despite the relatively small number of study subjects, our conclusions support the previous findings in the osteoporosis field [14] that multiple factors form the background of medication taking behaviour and determinants of each aspect of adherence depending on the definition could be identified. Close monitoring of compliance is also needed in patients on once weekly regimens.

#### Acknowledgements

The authors would like to thank Milan Hejcman for his assistance with the project, Eva Kodytkova for her assistance with the preparation of the manuscript and students of the Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove and nursing staff of the participating centres for their assistance with data collection. This project was supported by grant no. MSM 111600004.

#### References

- [1] Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726–33.
- [2] Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16:447–55.
- [3] Johnell O, Kanis JA, Odén A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004;15:38–42.
- [4] Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res* 2007;22:465–75.
- [5] Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004;15:1003–8.
- [6] McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48:271–87.
- [7] Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922–8.
- [8] Compston JE, Seeman E. Compliance with osteoporosis therapy is the weakest link. *Lancet* 2006;368:973–4.
- [9] Seeman E, Compston J, Adachi J, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int* 2007;18:711–9.
- [10] Reginster JY, Rabenda V, Neuprez A. Adherence, patient preference and dosing frequency: understanding the relationship. *Bone* 2006;38(4 Suppl. 1):S2–6.



- [11] Martin S, Schneider B, Heinemann L, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006;49:271–8.
- [12] Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453–60.
- [13] Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005;80:56–61.
- [14] Carr AJ, Thompson PW, Cooper C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos Int* 2006;17:1638–44.
- [15] Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1645–52.
- [16] Emkey RD, Ettinger M. Improving compliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Am J Med* 2006;119(4 Suppl. 1):S18–24.
- [17] National Institute for Clinical Excellence. Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. January, 2005. Available from <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA087guidance.pdf>. [last accessed 20 June 2008].
- [18] Bayer M, Blahoš J, Broulík P, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy. *Osteol Bull* 2003;8:8–13.
- [19] Papaioannou A, Ioannidis G, Adachi JD, et al. Adherence to bisphosphonates and hormone replacement therapy in a tertiary care setting of patients in the CANDOO database. *Osteoporos Int* 2003;14:808–13.
- [20] Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, Freeman A, Saag KG. Channeling and adherence with alendronate and risedronate among chronic glucocorticoid users. *Osteoporos Int* 2006;17:1268–74.
- [21] Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 2005;165:2414–9.
- [22] Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003;14:259–62.
- [23] McHorney CA, Schousboe JT, Cline RR, Weiss TW. The impact of osteoporosis medication beliefs and side-effect experiences on non-adherence to oral bisphosphonates. *Curr Med Res Opin* 2008;24:707.
- [24] Vytrisalova M, Kubena A, Vlcek J, Palicka V, Hala T, Pavelka K. Knowledge of osteoporosis correlated with hormone therapy use and health status. *Maturitas* 2007;56:21–9.
- [25] Anonymous. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. Vol. 843. Geneva: World Health Organisation; 1994.
- [26] Pande KC, Takats D, Kanis JA, Edwards V, Slade P, McCloskey EV. Development of a questionnaire (OPQ) to assess patient's knowledge about osteoporosis. *Maturitas* 2000;37:75–81. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037851220001651>.
- [27] Gold DT, Silverman S. Review of adherence to medications for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4:21–7.
- [28] Dezi CM. Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. *Manage Care* 2001;10:42–5.
- [29] Rossini M, Bianchi G, Di-Munno O, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006;17:914–21.
- [30] Gregoire J, Moisan J, Guibert R, Ciampi A, Milot A. Predictors of self-reported noncompliance with antihypertensive drug treatment: a prospective cohort study. *Can J Cardiol* 2006;22:323–9.
- [31] Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:54.
- [32] Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, Brenner DE. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol* 1993;11:1189–97.
- [33] Lu M, Safren SA, Skolnik PR, et al. Optimal recall period and response task for self-reported HIV medication adherence. *AIDS Behav* 2008;12:86–94.
- [34] Hamilton GA. Measuring adherence in a hypertension clinical trial. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003;2:219–28.
- [35] Hugen PW, Langebeek N, Burger DM, et al. Assessment of adherence to HIV protease inhibitors: comparison and combination of various methods, including MEMS (electronic monitoring), patient and nurse report, and therapeutic drug monitoring. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:324–34.
- [36] Chan YM, Molassiotis A. The relationship between diabetes knowledge and compliance among Chinese with non-insulin dependent diabetes mellitus in Hong Kong. *J Adv Nurs* 1999;30:431–8.
- [37] Tattersell MJ. Asthma patients' knowledge in relation to compliance with drug therapy. *J Adv Nurs* 1993;18:103–13.
- [38] Alm-Roijer C, Stagmo M, Uden G, Erhardt L. Better knowledge improves adherence to lifestyle changes and medication in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2004;3:321–30.
- [39] Van der Wal MH, Jaarsma T, Moser DK, Veeger NJ, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Compliance in heart failure patients: the importance of knowledge and beliefs. *Eur Heart J* 2006;27:434–40.
- [40] Vermeire E, Hearnshaw H, Van-Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:331–42.
- [41] Weiss L, French T, Finkelstein R, Waters M, Mukherjee R, Agins B. HIV-related knowledge and adherence to HAART. *AIDS-Care* 2003;15:673–9.
- [42] Grant RW, Devita NG, Singer DE, Meigs JB. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1408–12.
- [43] Bayly JR, Hollands RD, Riordan-Jones SE, et al. Prescribed vitamin D and calcium preparations in patients treated with bone remodelling agents in primary care: a report of a pilot study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:131–7.
- [44] Sleath B, Wurst K, Lowery T. Drug information sources and antidepressant adherence. *Community Ment Health J* 2003;39:359–68.

## 4.2 Komentář

Předkládané publikace jsou hlavními výstupy multicentrického dotazníkového šetření ANALÝZA FARMAKOTERAPIE OSTEOPORÓZY V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI provedeného v roce 2004. Tato studie navazuje na předchozí observační průřezovou studii léčby osteoporózy (OP) z našeho pracoviště [123].

Projekt byl realizován formou retrospektivní průřezové studie. Data získaná z obsáhlého anonymního dotazníku byla doplněna údaji o diagnóze ze zdravotnické dokumentace příslušného pracoviště. Dotazník určený ženám léčeným pro OP (skupina OS) je k dispozici v plném znění v příloze 1, dotazník pro ženy dosud neléčené (srovnávací skupina) v příloze 2.

Šetření probíhalo na 9 pracovištích ČR, ve kterých jsou léčeny pacientky s OP. Šlo o: (1) poradenskou pracoviště specializovanou pro léčbu OP (osteologické poradny, osteocentra) v rámci velkých nemocnic a (2) ambulance specializovaných lékařů, kde jsou sledováni pacienti s OP (revmatologické a ortopedické ambulance).

Přestože byl dotazník anonymní, 10 % respondentů nevedlo informaci o compliance. U podobných průzkumů je tedy potřeba se sníženou kvalitou dat počítat a promyslet (definovat v příslušném software) práci s „missing values“.

Ve srovnání s teoretickým náhodně vybraným vzorkem žen sledovaných kvůli OP považujeme znalosti a compliance v naší kohortě za nadstandardní. Důvody jsou zřejmé: (1) nábor pacientek přímo ve zdravotnickém zařízení, (2) případný selekční bias účastnic studie (výraznější aktivní zájem u respondentů ve srovnání s non-respondenty) a (3) charakter zúčastněných pracovišť (zejména velká osteocentra zajišťující úzce specializovanou a velmi kvalitní péči).

Od doby provádění dotazníkového šetření se terapeutické možnosti značně rozšířily a tendence k uvádění nových léčebných modalit do klinické praxe je stále intenzivnější. V roce 2004 nebyl v ČR pro léčbu OP registrován stroncium-ranelát, teriparatid, alfacalcidol, ibandronát ani zoledronát. Jak je podrobněji rozvedeno v kapitole 1.2.8.1, význam podávání HRT se od roku 2004 poněkud změnil.

V léčbě bisfosfonáty hodnocenými v naší studii (alendronát, risedronát) dnes naprosto převládají (> 95 %) režimy s týdenními dávkovacími intervaly [data VZP připravovaná k publikaci]; trend dalšího prodlužování dávkovacího intervalu neustále pokračuje (ibandronát jednou měsíčně nebo čtvrtletně; zoledronát jednou ročně). Tyto režimy zajišťují pacientům větší pohodlí, a proto jsou velmi často upřednostňovány před každodenním podáváním [124, 125]. Dodržování specifických doporučení pro zajištění absorpce a bezpečnosti se tedy stávají menším problémem. Naopak význam suplementační léčby trvá nadále. Jak se ukazuje, je zejména nedostatečná saturace vitamínem D (i v české populaci [47]) velmi častá, proto někteří autoři zdůrazňují potřebu vyšších dávek ( $\geq 800$  IU denně) [40]. Adherenci k léčbě by mohlo podpořit rozšíření nabídky fixních kombinací antiosteoporotik s vitamínem D.

Nedostatečná adherence pacientů k léčbě je významným a studovaným problémem i v ČR [103, 119–123, 126]. Jak ukazuje projekt AdHOC, který zahrnul bezmála 4 tisíce seniorů z 11 evropských zemí, byla non-adherence nejvyšší právě u podskupiny českých seniorů [121]. Z našeho pracoviště pochází studie 177 pacientů léčených pro nespecifické střevní záněty, ve které byla adherence hodnocena rovněž výpovědí pacienta. Stejně jako v naší studii byla úmyslná non-compliance relativně častá a přispívaly k ní nežádoucí příhody [103]. V souladu s našimi výsledky nenalezli ani ostatní autoři výrazný korelát adherence mezi demografickými charakteristikami pacientů či charakteristikami onemocnění [103, 126]. Urbánek a spol. provedli dotazníkové šetření mezi 102 pacienty léčenými warfarinem. Znalost interakcí warfarinu s potravou korelovala signifikantně s dosaženým vzděláním respondentů [120]. Korelaci znalostí se vzděláním jsme odhalili i v naší kohortě pacientek sledovaných kvůli OP.

Logickým vyústěním uvedených zjištění je snaha o zvyšování adherence, jejíž nedílnou součástí by měl být optimální management nežádoucích příhod a lékových problémů obecně. Potřebu

zlepšit informovanost v otázkách farmakoterapie chronických onemocnění vnímáme stejně jako ostatní autoři. Na edukaci pacientů s cílem zvýšit motivaci k léčbě by se měli kromě lékařů více podílet lékárníci a vysokoškolsky vzdělané zdravotní sestry [120, 127].

Lepší představu o adherenci k léčbě poskytne kombinace několika metod [89]. Proto plánujeme naše zjištění prostřednictvím subjektivní metodiky (informace od pacientů samotných) doplnit analýzou dat zdravotní pojišťovny (objektivní nepřímá metoda)<sup>1)</sup>.

Náš další výzkumný záměr by měl přinést pilotní informaci o adherenci praktických lékařů (PL) k doporučeným postupům [128] a zhodnotit jejich aktivity v oblasti boje s OP<sup>2)</sup>.

Od realizace studií<sup>1)2)</sup> očekáváme komplexnější pohled na problematiku adherence k léčbě OP a na léčbu OP v běžné klinické praxi obecně. Získané poznatky by měly posloužit jako podklady pro zefektivnění prevence OP i péče o pacienty s již rozvinutým onemocněním. Při řešení výzkumných projektů z oblasti managementu OP bychom rádi i nadále rozvíjeli spolupráci Katedry sociální a klinické farmacie FaF UK se Společností pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP a se Společností všeobecného lékařství ČLS JEP. Ve spolupráci s uvedenými subjekty budeme využívat zjištěné poznatky v edukaci zdravotníků, studentů a při přípravě materiálů pro pacienty.

---

<sup>1)</sup> Blažková Š., Býma S., Hála T., Palička V., Štěpán J., Vlček J., Vytřísalová M.: *Analýza spotřeby antiresorpční a osteoanabolické terapie.*

*Cílem projektu je zjistit spotřebu antiosteokatabolických a osteoanabolických léčiv a zmapovat některé aspekty provádění densitometrických vyšetření. Jedná se o analýzu dat Všeobecné zdravotní pojišťovny za období 2002–2006 se zaměřením na muže.*

*Dosavadní výstupy projektu: viz kapitola 8.2 – 7, 8; 8.3 – 10; 8.4 – 3.*

<sup>2)</sup> Blažková Š., Býma S., Hála T., Kuběna A., Palička V., Štěpán J., Vlček J., Vytřísalová M.: *Bariéry v managementu osteoporotických zlomenin na úrovni praktických lékařů.*

*Cílem projektu je zhodnotit (kvantitativně i kvalitativně) klíčové aspekty zachytu pacientů ohrožených zlomeninou a posoudit míru zapojení PL do managementu OP. Jde o dotazníkové šetření provedené u náhodně vybraného vzorku PL ordinujících na území ČR. Okruhy otázek jsou následující: vnímání významu PL v boji proti OP, identifikace rizikových pacientů, vlastní iniciativa v managementu OP, spolupráce se specialisty, informovanost a zdroje informací, znalosti o OP a bariéry v managementu OP. Čtyřstránkový formulář dotazníku byl rozeslán poštou ve dvou kolech (podzim 2007).*

*Dosavadní výstupy projektu: viz kapitola 8.1 – 3; 8.2 – 6; 8.3 – 7, 8; 8.4 – 2.*



## 5. Závěr

Ve sledované kohortě žen  $\geq 40$  let, které navštěvují (navštívily) pracoviště ambulantních specialistů kvůli osteoporóze, jsme dospěli k těmto závěrům:

1. Kvantitativní compliance k antiosteokatabolické léčbě byla relativně vysoká ( $\approx 90\%$ ). To je pravděpodobně způsobeno (přinejmenším částečně) použitou metodikou (výpověď pacienta o vynechaných dávkách léčiva), která compliance nadhodnocuje. Je však třeba přihlídnout i k počtu respondentů, kteří údaje o compliance neuvedli ( $8\%$ ).
2. Nebyl identifikován faktor, který by jasně předpovídal non-compliance. U pacientek, které uváděly nežádoucí příhody, jsme zaznamenali poněkud nižší compliance (vynechávání dávek antiresorpčního léčiva). Compliance nesouvisela s počtem současně užívaných léčiv na lékařský předpis. Dokonce ani jednotlivé specificky vymezené dimenze non-compliance spolu vzájemně nekorelovaly.
3. Úmyslná non-compliance byla častější než spontánní non-compliance (zapomínání).
4. Prevalence užívání přípravků s obsahem vápníku a vitamínu D současně se specifickou léčbou je nedostatečná. Suplementaci vápníkem spolu s vitamínem D uváděla přibližně polovina pacientek.
5. Užívání suplementů s obsahem vápníku bylo spojeno se získáváním informací o léčivech na osteoporózu z více zdrojů.
6. Více než  $40\%$  pacientek neužívalo bisfosfonáty v souladu s doporučeními výrobce, která mají omezit riziko nežádoucích účinků (dostatečně zapít a zůstat ve vzpřímené poloze) a zajistit dostatečnou absorpci (zapíjení čistou vodou, dodržení intervalu mezi požitím léku a snídaní či další medikací). Nejčastějším pochybením bylo užití tablety s nedostatečným množstvím vody. Compliance k těmto specifickým doporučením korelovala negativně s věkem.
7. Nebyl nalezen rozdíl v compliance k léčbě bisfosfonáty s denním a týdenním intervalem podávání. Pouze jedna pětina pacientek léčených bisfosfonáty uvedla optimální farmakoterapii – tj. uspokojivou kvantitativní compliance ( $> 80\%$ ), dodržování všech doporučení k zajištění absorpce a bezpečnosti a komedikaci vápníkem i vitamínem D. Pečlivé monitorování compliance je proto potřeba rovněž u pacientů užívajících léčiva s prodlouženým dávkovacím intervalem.
8. Znalosti o osteoporóze jsou relativně nízké. Alarmující je zejména nedostatečné povědomí o léčebně-preventivních režimových opatřeních. Znalosti, které se týkají zlomenin, byly nízké jak u žen teprve odeslaných na vyšetření tak u žen již léčených pro osteoporózu.
9. Dosažené vzdělání silně ovlivňovalo znalosti o osteoporóze nikoli compliance k farmakoterapii.
10. Ženy s rizikovými faktory zlomeniny nevykazovaly hlubší znalosti o osteoporóze. Vyšší věk a horší celkový zdravotní stav byl naopak spojen s nižšími znalostmi. Ve snaze znalosti o osteoporóze prohloubit by měla být zvláštní pozornost věnována starším ženám s nižším vzděláním a s hojnou konkomitantní medikací.

11. Znalosti o osteoporóze nekorelovaly s (žádným aspektem) compliance k léčbě osteoporózy ani s užíváním suplementace vápníkem či vitamínem D.
12. Zjištěné poznatky budeme využívat v edukaci zdravotníků, studentů a při přípravě materiálů pro pacienty.



## 6. Seznam použité literatury

- [1] Šmajstrla V.: Kost v Bibli. Abstrakta – 12. Kongres českých a slovenských osteologů. *Osteol Bull* 2009; 14: 109–144.
- [2] Johnell O., Kanis JA.: An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1726–1733.
- [3] NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–795.
- [4] Poole KE., Compston JE.: Osteoporosis and its management. *BMJ* 2006; 333: 1251–1256.
- [5] Štěpán J.: Algoritmus diagnostiky a léčby osteoporózy. *Farmakoterapie* 2005; 485–494.
- [6] Ebeling PR.: Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008; 358: 1474–1482.
- [7] 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.
- [8] Lips P., van Schoor NM.: Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 447–455.
- [9] Kanis JA., Burlet N., Cooper C., et al.: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399–428.
- [10] Johnell O., Kanis JA., Oden A., et al.: Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 38–42.
- [11] Center JR., Nguyen TV., Schneider D., et al.: Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353: 878–882.
- [12] Boue S., Lafuma A., Fagnani F., et al.: Estimation of direct unit costs associated with non-vertebral osteoporotic fractures in five European countries. *Rheumatol Int* 2006; 26: 1063–1072.
- [13] Bayer M., Jeníček J., Kučerová I., Palička V., Kutílek Š., Rosa J.: Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II. Část první (pracovní verze) 2007. [http://www.smos.cz/docs/dp\\_smos1.pdf](http://www.smos.cz/docs/dp_smos1.pdf) (20. 11. 2009)
- [14] Bayer M., Jeníček J., Kučerová I., Palička V., Kutílek Š., Rosa J.: Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II. Část druhá (pracovní verze) 2007. [http://www.smos.cz/docs/dp\\_smos2.pdf](http://www.smos.cz/docs/dp_smos2.pdf) (20. 11. 2009)
- [15] Sarfati J., de Vernejoul MC.: Impact of combined and progestogen-only contraceptives on bone mineral density. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 134–138.
- [16] Kanis JA., Johnell O., Oden A., et al.: FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385–397.
- [17] Seeman E., Delmas PD.: Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354: 2250–2261.
- [18] Gass M., Dawson-Hughes B.: Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med* 2006; 119 (4 Suppl 1): S3–S11.
- [19] Palička V., Živný P.: Glukoglukokortikoidy indukovaná osteoporóza. *Remedia* 2007; 17: 448–450.
- [20] Fitzpatrick LA.: Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 453–468.
- [21] Allport J.: Incidence and prevalence of medication-induced osteoporosis: evidence-based review. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 435–441.
- [22] Dormuth CR., Carney G., Carleton B., et al.: Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1395–1402.
- [23] Douglas IJ., Evans SJ., Pocock S., Smeeth L.: The Risk of Fractures Associated with Thiazolidinediones: A Self-controlled Case-Series Study. *PLoS Medicine* 2009; 6: 1–8.

- [24] Meier C., Kraenzlin ME., Bodmer M., et al.: Use of Thiazolidinediones and Fracture Risk. *Arch Intern Med* 2008; 168: 820–825.
- [25] O'Keane V., Meaney AM.: Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 26–31.
- [26] Tůma I.: Osteoporóza a schizofrenie. *Psychiat pro Praxi* 2006; 5: 211–213.
- [27] Daal L., Van Lieshout J.: Falls and medications in the elderly. *Neth J Med* 2005; 63: 91–96.
- [28] Štěpán J.: Stimulátory kostní novotvorby ve světle nových poznatků. *Remedia* 2009; 19: 267–271.
- [29] Delmas PD.: Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359: 2018–2026.
- [30] Mayes SL.: Review of postmenopausal osteoporosis pharmacotherapy. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 276–285.
- [31] Zethraeus N., Ström O., Borgström F., et al.: The cost-effectiveness of the treatment of high risk women with osteoporosis, hypertension and hyperlipidaemia in Sweden. *Osteoporos Int* 2008; 19: 819–827.
- [32] Štěpán J.: Acidum ibandronicum. *Remedia* 2006; 16: 4–13.
- [33] Horák P.: Kyselina zoledronová. *Remedia* 2006; 16: 324–331.
- [34] Rosa J.: Raloxifen. *Remedia* 2007; 17: 430–436.
- [35] Kutílek Š.: Stimulátory kostní novotvorby. *Remedia* 2006; 16: 346–353.
- [36] Rosa J.: Teriparatid. *Remedia* 2008; 18: 338–344.
- [37] Pleiner-Duxneuner J., Zwettler E., Paschalis E., et al.: Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatide. *Calcif Tissue Int* 2009; 84: 159–170.
- [38] Automatizovaný informační systém léčivých přípravků. MV AISLP 2009.2. Souhrny údajů o přípravcích (SPC).
- [39] Bonnick SL., Shulman L.: Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? *Am J Med* 2006; 119 (4 Suppl 1): S25–S31.
- [40] Tang BM., Eslick GD., Nowson C., et al.: Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657–666.
- [41] MacLean C., Newberry S., Maglione M., et al.: Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008; 148: 197–213.
- [42] Horák P.: Alfakalcidol v léčbě osteoporózy. *Remedia* 2008; 18: 448–453.
- [43] Avenell A., Gillespie WJ., Gillespie LD., O'Connell D.: Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD000227.
- [44] Bischoff-Ferrari HA., Dawson-Hughes B., Willett WC., et al.: Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999–2006.
- [45] Cauley JA., Lacroix AZ., Wu L., et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008; 149: 242–250.
- [46] Cauley JA., Parimi N., Ensrud KE., et al.: Serum 25 HydroxyVitamin D and the Risk of Hip and Non-spine Fractures in Older Men. *J Bone Miner Res* 2009; in press.
- [47] Kasalický P., Rosa J., Bubeníček P., Šlechtická A.: Hodnoty 25(OH)D3 u pacientů osteocentra – dosahujeme cílových hodnot při obvyklé suplementaci? Abstrakta – 12. Kongres českých a slovenských osteologů. *Osteol Bull* 2009; 14: 109–144.
- [48] Ringe JD., Schacht E.: Prevention and therapy of osteoporosis: the roles of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatol Int* 2004; 24: 189–197.
- [49] Ringe JD., Dorst A., Faber H., et al.: Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int* 2004; 24: 63–70.
- [50] Graham DY., Malaty HM.: Alendronate and naproxen are synergistic for development of gastric ulcers. *Arch Intern Med* 2001; 161: 107–110.



- [51] Etminan M., Lévesque L., Fitzgerald JM., Brophy JM.: Risk of upper gastrointestinal bleeding with oral bisphosphonates and non steroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1188–1192.
- [52] Adami S., Pavelka K., Cline GA., et al.: Upper gastrointestinal tract safety of daily oral risedronate in patients taking NSAIDs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1278–1285.
- [53] Miyake K., Kusunoki M., Shinji Y., et al.: Bisphosphonate increases risk of gastroduodenal ulcer in rheumatoid arthritis patients on long-term nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *J Gastroenterol* 2009; 44: 113–120.
- [54] Bone HG., Hosking D., Devogelaer JP., et al.: Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189–1199.
- [55] Blake GM., Fogelman I.: Strontium ranelate: a novel treatment for postmenopausal osteoporosis: a review of safety and efficacy. *Clin Interv Aging* 2006; 1: 367–375.
- [56] Štěpán J., Marešová K.: Má stroncium ranelát anabolický účinek? Abstrakta – 12. Kongres českých a slovenských osteologů. *Osteol Bull* 2009; 14: 109–144.
- [57] Kase NG.: Impact of hormone therapy for women aged 35 to 65 years, from contraception to hormone replacement. *Gend Med* 2009; 6 Suppl 1: 37–59.
- [58] Fait T.: Současné postavení hormonální terapie v klimakterické medicíně. *Farmakoterapie* 2005; 1: 507–512.
- [59] Palacios S., Foidart JM., Genazzani AR.: Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. *Maturitas* 2006; 55: 297–307.
- [60] Farquhar C., Marjoribanks J., Lethaby A., et al.: Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD004143.
- [61] Cummings SR., San Martin J., McClung MR., et al.: Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765.
- [62] Sabate E., ed.: Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, World Health Organization, 2003.  
[http://books.google.com/books?hl=cs&lr=&id=kcYUTH8rPiwC&oi=fnd&pg=PR5&dq=Sabate+E,+ed.+Adherence+to+longterm+therapies:+evidence+for+action.+Geneva,+World+Health+Organization,+2003&ots=ty2Pmq-ct\\_&sig=NH-qA9k4p\\_NZe-qOYQnN6Mr5bQIM#PRA3-PA1143,M1](http://books.google.com/books?hl=cs&lr=&id=kcYUTH8rPiwC&oi=fnd&pg=PR5&dq=Sabate+E,+ed.+Adherence+to+longterm+therapies:+evidence+for+action.+Geneva,+World+Health+Organization,+2003&ots=ty2Pmq-ct_&sig=NH-qA9k4p_NZe-qOYQnN6Mr5bQIM#PRA3-PA1143,M1) (20. 11. 2009)
- [63] Seeman E., Compston J., Adachi J., et al.: Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 711–719.
- [64] Lekkerkerker F., Kanis JA., Alsayed N., et al.: Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1311–1317.
- [65] Kothawala P., Badamgarav E., Ryu S., et al.: Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1493–1501.
- [66] Caro JJ., Ishak KJ., Huybrechts KF., et al.: The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004; 15: 1003–1008.
- [67] McCombs JS., Thiebaud P., McLaughlin-Miley C., Shi J.: Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004; 48: 271–287.
- [68] Huybrechts KF., Ishak KJ., Caro JJ.: Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006; 38: 922–928.
- [69] Rossini M., Bianchi G., Di-Munno O., et al.: Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006; 17: 914–921.
- [70] Carr AJ., Thompson PW., Cooper C.: Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1638–1644.
- [71] Hamilton B., McCoy K., Taggart H.: Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003; 14: 259–262.

- [72] McHorney CA, Schousboe JT, Cline RR, Weiss TW. The impact of osteoporosis medication beliefs and side-effect experiences on non-adherence to oral bisphosphonates. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 707.
- [73] Ström O., Borgström F., Kanis JA., Jönsson B.: Incorporating adherence into health economic modelling of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20: 23–34.
- [74] Steiner JF., Earnest MA.: *Lingua medica: The language of medication-taking*. *Ann Intern Med* 2000; 132: 926–930.
- [75] Vermeire E., Hearnshaw H., Van-Royen P., Denekens J.: Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 331–342.
- [76] Cramer JA., Roy A., Burrell A., et al.: Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44–47.
- [77] Dezii CM.: Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. *Manag Care* 2001; 10: 42–45.
- [78] Boudes P.: Drug compliance in therapeutic trials: a review. *Control Clin Trials* 1998; 19: 257–268.
- [79] Cramer JA., Benedict A., Muszbek N., et al.: The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 76–87.
- [80] Kripalani S., Yao X., Haynes RB.: Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 540–550.
- [81] Osterberg L., Blaschke T.: Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–497.
- [82] Vrijens B., Vincze G., Kristanto P., et al.: Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336: 1114–1117.
- [83] Van Wijk BL., Klungel OH., Heerdink ER., de Boer A.: Initial non-compliance with antihypertensive monotherapy is followed by complete discontinuation of antihypertensive therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 587–593.
- [84] Svensson S., Kjellgren KI., Ahlner J., Säljö R.: Reasons for adherence with antihypertensive medication. *Int J Cardiol* 2000; 76: 157–163.
- [85] Mar J., Rodríguez-Artalejo F.: Which is more important for the efficiency of hypertension treatment: hypertension stage, type of drug or therapeutic compliance? *J Hypertens* 2001; 19: 149–155.
- [86] Takiya LN., Peterson AM., Finley RS.: Meta-analysis of interventions for medication adherence to antihypertensives. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1617–1624.
- [87] Gerbino PP., Shoheiber O.: Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1279–1283.
- [88] Dickson M., Plauschinat CA.: Compliance with Antihypertensive Therapy in the Elderly: A Comparison of Fixed-Dose Combination Amlodipine/Benazepril versus Component-Based Free-Combination Therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 8: 45–50.
- [89] Petrilla AA., Benner JS., Battleman DS., et al.: Evidence-based interventions to improve patient compliance with antihypertensive and lipid-lowering medications *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1441–1451.
- [90] Avorn J., Monette J., Lacour A., et al.: Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA* 1998; 279: 1458–1462.
- [91] LaRosa JH., LaRosa JC.: Enhancing drug compliance in lipid-lowering treatment. *Arch Fam Med* 2000; 9: 1169–1175.
- [92] Pedan A., Varasteh L., Schneeweiss S.: Analysis of factors associated with statin adherence in a hierarchical model considering physician, pharmacy, patient, and prescription characteristics. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 487–496.



- [93] Peterson AM., Takiya L., Finley R.: Meta-analysis of interventions to improve drug adherence in patients with hyperlipidemia. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 80–87.
- [94] Hauptman PJ.: Medication adherence in heart failure. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 99–106.
- [95] Van der Wal MH., Jaarsma T., Moser DK., et al.: Compliance in heart failure patients: the importance of knowledge and beliefs. *Eur Heart J* 2006; 27: 434–440.
- [96] Nau DP., Aikens JE., Pacholski AM.: Effects of gender and depression on oral medication adherence in persons with type 2 diabetes mellitus. *Gen Med* 2007; 4: 205–213.
- [97] Grant RW., Devita NG., Singer DE., Meigs JB.: Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1408–1412.
- [98] Vermeire E., Wens J., Van-Royen P., et al.: Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD003638.
- [99] Melikian C., White TJ., Vanderplas A., et al.: Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002; 24: 460–467.
- [100] Vanderpoel DR., Hussein MA., Watson-Heidari T., Perry A.: Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone maleate/metformin hydrochloride in subjects with type 2 diabetes mellitus: a retrospective database analysis. *Clin Ther* 2004; 26: 2066–2075.
- [101] Gold DT., Silverman S.: Review of adherence to medications for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2006; 4: 21–27.
- [102] Kane S., Huo D., Aikens J., Hanauer S.: Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003; 114: 39–43.
- [103] Červený P., Bortlík M., Kuběna A., et al.: Nonadherence in inflammatory bowel disease: results of factor analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1244–1249.
- [104] Kardas P.: Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 897–903.
- [105] Pechère JC., Hughes D., Kardas P., Cornaglia G.: Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 245–253.
- [106] Kardas P., Devine S., Golembesky A., Roberts C.: A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 106–113.
- [107] Pechère JC., Cenedese C., Müller O., et al.: Attitudinal classification of patients receiving antibiotic treatment for mild respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 399–406.
- [108] Lacro JP., Dunn LB., Dolder CR., et al.: Prevalence of and risk factors for medication non-adherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 892–909.
- [109] Kronish IM., Rieckmann N., Halm EA., et al.: Persistent depression affects adherence to secondary prevention behaviors after acute coronary syndromes. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 1178–1183.
- [110] Dolder CR., Lacro JP., Leckband S., Jeste DV.: Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 389–399.
- [111] Sleath B., Wurst K., Lowery T.: Drug information sources and antidepressant adherence. *Community Ment Health J* 2003; 39: 359–368.
- [112] Haddad and Niaz. What works in schizophrenia: Depot preparations may improve outcomes. *BMJ* 2006; 333: 353.
- [113] Tiihonen J., Walhbeck K., Lönnqvist J., et al.: Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006; 333: 224.

- [114] Weiss L., French T., Finkelstein R., et al.: HIV-related knowledge and adherence to HAART. *AIDS-Care* 2003; 15: 673–679.
- [115] Berg KM., Arnsten JH.: Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 Suppl 1: S79–S87.
- [116] Reinhard MJ., Hinkin CH., Barclay TR., et al.: Discrepancies between self-report and objective measures for stimulant drug use in HIV: cognitive, medication adherence and psychological correlates. *Addict Behav* 2007; 32: 2727–2736.
- [117] Mansoor LE., Dowse R.: Medicines information and adherence in HIV/AIDS patients. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 7–15.
- [118] Aronson JK.: Medication errors: EMERGING solutions. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 589–591.
- [119] Kucera Z., Vlcek J., Hejdova M.: Theoretical exposure of chronically treated patients to lipid lowering agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 61–67.
- [120] Urbánek K., Kohlová I., Marečková J.: Informovanost, percepce rizik a compliance pacientů užívajících warfarin. *Klin Farmakol Farm* 2008; 22: 6–10.
- [121] Cooper C., Carpenter I., Katona C., et al.: The AdHOC Study of older adults' adherence to medication in 11 countries. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 1067–1076.
- [122] Spaniel F., Vohlídka P., Hrdlicka J., et al.: ITAREPS: information technology aided relapse prevention programme in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 98: 312–317.
- [123] Hejdova M., Palicka V., Kucera Z., Vlcek J.: Effects of alendronate and calcitonin on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. An observational study. *Pharm World Sci* 2005; 27: 149–153.
- [124] Weiss TW., McHorney CA.: Osteoporosis medication profile preference: results from the PREFER-US study. *Health Expect* 2007; 10: 211–223.
- [125] Duarte JW., Bolge SC., Sen SS.: An Evaluation of patients' preferences for osteoporosis medications and their attributes: The PREFER-international study. *Clin Ther* 2007; 29: 488–503.
- [126] Strojil J., Urbánek K., Sobolová L.: Compliance při léčbě hypolipidemiky. *Klin farmakol farm* 2005; 19: 146–148.
- [127] Linhartová A., Kotlářová L.: Compliance pacienta s léčbou z pohledu lékárníka. *Praktické lékárenství* 2006; 2: 135–136.
- [128] Blahoš J., Palička V., Býma S.: Doporučené postupy pro praktické lékaře. Osteoporóza. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP 2006.  
[http://www.svl.cz/Files/nastenka/page\\_4766/Version1/Osteoporoz.pdf](http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4766/Version1/Osteoporoz.pdf)  
 (20. 11. 2009)



## 7. Seznam použitých zkratk

AktVitD	aktivní metabolity vitamínu D
ALN	alendronát
BIS	bisfosfonáty
BMD	bone mineral density, hustota kostního minerálu
Ca	vápník
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
ČR	Česká republika
DEXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, dvouenergieová rtg absorpciometrie
ERT	estrogen replacement therapy
fx	zlomenina
fx-vert	zlomenina obratle
fx-non-vert	non-vertebrální zlomenina
GIT	gastrointestinální
GK	glukokortikoidy
HAK	hormonální antikoncepce
HRT	hormone replacement therapy, hormonální substituční terapie
IBA	ibandronát
IF	Impact Factor
IU	International Unit, mezinárodní jednotka
i.v.	intravenózní
ISSN	International Standard Serial Number
KV	kardiovaskulární
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, nesteroidní antiflogistika
NÚ	nežádoucí účinky
OP	osteoporóza
OP-fx	osteoporotická zlomenina
PL	praktický lékař
p.o.	perorální
RANKL	receptor activator of nuclear factor $\kappa$ B ligand
RIS	risedronát
RLX	raloxifen
SMOS	Společnost pro metabolická onemocnění skeletu
TE	tromboembolie, tromboembolický
VDR	receptory pro vitamin D
VitD	vitamin D
VZP	Všeobecná zdravotní pojišťovna
ZOL	zoledronát

## 8.

### Seznam publikovaných vědeckých a odborných prací

#### 8.1

##### Práce publikované in extenso

1. Vytrisalova M., Kubena A., Vlcek J., Palicka V., Hala T., Pavelka K.: Knowledge of osteoporosis correlated with hormone therapy use and health status. *Maturitas* 2007; 56 (1): 21–29.  
*ISSN: 0378-5122, IF v době přijetí k publikaci 2,004*
2. Vytrisalova M., Blazkova S., Palicka V., Vlcek J., Cejkova M., Hala T., Pavelka K., Koblihova H.: Self-reported compliance with osteoporosis medication – qualitative aspects and correlates. *Maturitas* 2008; 60 (3): 223–229.  
*ISSN: 0378-5122, IF v době přijetí k publikaci 2,023*
3. Blazkova S., Vytrisalova M., Palicka V., Stepan J., Byma S., Kubena AA., Hala T., Vlcek J.: Osteoporosis risk assessment and management in primary care – focus on quantity and quality. *J Eval Clin Pract* 2010; in press.  
*ISSN: 1356-1294, IF v době přijetí k publikaci 1,843*
4. Blažková Š., Vytřísalová M., Vlček J.: Mechanizmy účinku frekventně používaných léčiv a jejich terapeutická hodnota – antiresorpční a osteoanabolická léčiva. *Praktické lékařství* 2006; 2 (3): 114–117.
5. Koblihová H., Vytřísalová M., Vlček J.: Role farmakoepidemiologie ve výzkumu léčiv. Summer Course Pharmacoepidemiology and Drug Safety. *Remedia* 2006; 16 (4): 450–452.
6. Blažková Š., Vytřísalová M., Vlček J.: Osteoporóza: léčebně-preventivní opatření. *Remedia* 2006; 16 (4): 354–361.
7. Widimský J. jr, Vytřísalová M., Pechandová K.: Amlodipin/atorvastatin – fixní kombinace. *Remedia* 2007; 17 (3): 232–237.
8. Vytřísalová M.: Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá. *Remedia* 2009; 19 (3): 225–230.
9. Vytřísalová M., Česka R.: Jak podpořit adherenci k farmakologické léčbě. *Remedia* 2009; 19 (4): 246–250.

#### 8.2

##### Abstrakta

1. Vlček J., Vytřísalová M.: Calcitonin and HRT in the treatment of osteoporosis in relation to patients. In Juretić D. Hormones as regulators and drugs. Zadar: CROPBSA-CEEPUS Summer University 2002, s. 33.
2. Vytřísalová M., Vlček J.: Analýza vztahu pacientů k léčbě osteoporózy. In Grundmann M. I. česko-slovenská konference klinické farmakologie. Rožnov pod Radhoštěm: Sekce klin. farmakol. Č. spol. exp. a klin. farmakol a Slov. spol. klin. farmakol. 2003, s. 60, ISBN 80-7042-347-1.
3. Vytřísalová M., Nakládalová L., Vlček J.: Self-reported benefits and adverse events related to use of antiosteoporotic agents). In 33rd European Symposium on Clinical Pharmacy. Risk Management in Pharmacotherapy. European Society of Clinical Pharmacy. Prague 20–23 October 2004, s. 27, ISBN 972-8152-78-7.
4. Cadikova B., Andrajati R., Koblihova H., Vytrisalova M., Vlcek J., Haaijer-Ruskamp FM., Novotna J., Zemkova M.: The inventory of antibiotics in Czech home medicine cabinets. In



33rd European Symposium on Clinical Pharmacy. Risk Management in Pharmacotherapy. European Society of Clinical Pharmacy. Prague 20–23 October 2004, s. 76–77, ISBN 972-8152-78-7.

5. Vytřísalová M., Blažková Š., Vlček J.: Self-reported compliance with antiresorptive treatment. In Abstracts of the 22nd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Lisbon, Portugal, 24–27 August 2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15 (Suppl 1): S1–S316.
6. Blažková Š., Vytřísalová M., Býma S., Palička V., Štěpán J., Vlček J., Hála T.: Barriers to the management of osteoporosis in primary care: Osteoporosis risk assessment – area for improvement. In 14th Regional conference WONCA Europe 2008, Istanbul, Turkey, 4–7 September 2008, s. 387.
7. Vytřísalová M., Blažková Š., Palička V., Štěpán J.: Analýza preskripce antiosteoporotik mužským pacientům v letech 2002–2006. In *Abstrakta – 12. Kongres českých a slovenských osteologů*. *Osteol Bull* 2009; 14: 139.
8. Vytřísalová M., Blažková S.: Exposure to osteoporosis medication in men. In ISPOR Twelfth Annual European Congress. Research Abstracts. *Value Health* 2009; 12 (7): A450–A451.

### 8.3

#### Ústní prezentace

1. Vlček J., Vytřísalová M.: Calcitonin and HRT in the treatment of osteoporosis in relation to patients. CROPBSA-CEEPUS Summer University. Zadar, Chorvatsko, 25. 7.–1. 8. 2002.
2. Vytřísalová M., Vlček J.: Analýza vztahu pacientů k léčbě osteoporózy. I. česko-slovenská konference klinické farmakologie. Sekce klin. farmakol. Č. spol. exp. a klin. farmakol. a Slov. spol. klin. farmakol. Rožnov pod Radhoštěm, 16.–18. 10. 2003.
3. Vytřísalová M., Nakládalová L., Vlček J.: Self-reported benefits and adverse events related to use of antiosteoporotic agents. 33rd European Symposium on Clinical Pharmacy. Risk Management in Pharmacotherapy. European Society of Clinical Pharmacy. Praha 20.–23. 10. 2004.
4. Vytřísalová M.: Rizika spojená s užíváním bisfosfonátů. VI. Konference mladých lékárníků v Opavě. 28.–29. 5. 2004.
5. Koblíhová H., Vytřísalová M., Andrajati R.: Compliance při užívání antibiotik. VII. Konference mladých lékárníků v Opavě „Přínosy a rizika léčby antibiotiky“. 13.–14. 5. 2005.
6. Vytřísalová M., Vlček J.: Rizika spojená s bisfosfonáty indikovanými v léčbě osteoporózy. Vinobraní klinické farmacie VII. Aktuální problematika revmatických onemocnění, odhalování a řešení rizik farmakoterapie. ČLK, ČFS ČLS JEP, FaF. Mikulov, 25.–26. 11. 2005.
7. Vytřísalová M., Blažková Š.: Bariéry v managementu osteoporotických zlomenin na úrovni praktických lékařů (výsledky dotazníkového šetření). II. Jarní interaktivní konference SVL ČLS JEP. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. Praha, 4.–6. 4. 2008.
8. Vytřísalová M.: Bariéry v managementu osteoporózy na úrovni praktických lékařů. VI. studentská vědecká konference PGS, FaF UK Hradec Králové, 22. 4. 2008.
9. Vytřísalová M., Vlček J.: Některé aspekty compliance pacienta ve farmakoterapii – vliv na účinnost, bezpečnost a způsoby řešení. XV. kongres České internistické společnosti ČLS JEP. Brno, 24.–27. 9. 2008.
10. Vytřísalová M., Blažková Š., Palička V., Štěpán J.: Analýza preskripce antiosteoporotik mužským pacientům v letech 2002–2006. XII. mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů. Společnost pro metabolická onemocnění skeletu. Ostrava, 1.–3. 10. 2009.

## 8.4 Postery

1. Vytrřisalov M., Blařkov Š., Vlček J.: Self-reported compliance with antiresorptive treatment. 22nd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Lisbon, Portugal, August 24–27, 2006. Poster 638.
2. Blařkov Š., Vytrřisalov M., Byma S., Palička V., řtěpn J., Vlček J., Hala T.: Barriers to the management of osteoporosis in primary care: Osteoporosis risk assessment – area for improvement. 14th Regional conference WONCA Europe 2008, Istanbul, Turkey, September 4–7, 2008. Poster PP359.
3. Vytrřisalova M., Blazkova S.: Exposure to osteoporosis medication in men. ISPOR Twelfth Annual European Congress, Paris, France, October 24–27, 2009. Poster PMS92.



## 9. Souhrn

### Rešeršní část

**Úvod:** Osteoporóza (OP) je významnou civilizační chorobou, jejíž incidence neustále stoupá. Jedná se o systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované sníženým množstvím kostní hmoty a změnami kvality kostní tkáně. V důsledku těchto poruch se zvyšuje riziko zlomenin, které mají obrovský negativní dopad na veřejné zdraví. OP postihuje především postmenopauzální ženy; v poslední době se ale velká pozornost upíná rovněž k OP u mužů.

Mezi preventivní (a současně nefarmakologické léčebné) intervence patří především pestrá strava bohatá na vápník, dostatečná a přiměřená pohybová aktivita, vyloučení toxických vlivů a prevence pádů. Léčebnými přístupy se snažíme upravit narušenou rovnováhu mezi kostní resorpcí a novotvorbou. Základní opatření představuje suplementace vápníkem a vitamínem D. Specifickou farmakoterapii (antiosteoporotika) nejčastěji klasifikujeme dle převažujícího mechanismu účinku na léčiva antiosteokatabolická čili antiresorpční (bisfosfonáty, raloxifen, kalcitonin) a osteoanabolická (parathormony), popř. léčiva s duálním mechanismem (stroncium-ranelát). Současné léčebné postupy snižují riziko zlomeniny přibližně o polovinu a ukázaly se jako nákladově efektivní. Stejně jako u jiných chronických asymptomatických onemocnění představuje nízká adherence k terapii OP významný problém medicínský i ekonomický.

**Cíle:** podat ucelený přehled publikovaných prací z oblasti adherence k farmakologické léčbě a tím začlenit informace o adherenci k léčbě OP do širších souvislostí.

**Metodika:** rešerše literatury indexované v databázových systémech PubMed.

**Výsledky:** Nedostatečná adherence pacientů k léčbě je významným problémem veřejného zdravotnictví. Adherence je definována jako rozsah, ve kterém se pacientovo chování shoduje s radami zdravotníka. Spolu s farmakokinetikou tvoří nejvýznamnější zdroj variability v odpovědi na léčbu. Obecně lze uvést, že přibližně pouze polovina pacientů užívá dostatečné množství léčiva k dosažení terapeutického efektu. Tato skutečnost vede k nárůstu morbidit, mortality a ke zvýšení nákladů spojených s léčbou. Ve většině výzkumných prací je adherence chápána buď jako synonymum compliance, nebo jako nadřazený pojem pro compliance (shodu s doporučeným léčebným režimem) a perzistenci (kontinuitu pokračování léčby po doporučenou dobu). Non-adherence má dva aspekty: (1) pacient užívá nesprávné množství léčiva a (2) pacient užívá léčivo nesprávným způsobem.

V současné době neexistuje „zlatý standard“ v měření adherence, častěji se používají metody nepřímé. Koreláty adherence se liší dle charakteristik zkoumané populace i podle definice a metody zvolené k jejímu měření. Sociodemografické faktory adherenci většinou významně neovlivňují. Důležitější roli hraje motivace pacienta k léčbě, vzájemný vztah zdravotníka s pacientem, psychiatrická komorbidita, farmakoterapeutický režim a nežádoucí příhody.

Mezi úspěšné strategie na podporu adherence patří interaktivní edukace pacientů se zaměřením na motivaci k léčbě, jednoduché dávkovací režimy, telefonické konzultace a upomínky, tzv. case management, monitorování léčby a vtažení pacienta do léčebného procesu (self-monitoring). Důležitá je především kvalita vztahu zdravotník – pacient, reálná očekávání od léčby a zpětná vazba. Písemná informace doprovázející ústní sdělení a informovanost z více zdrojů byly spojeny s vyšší adherencí. Samotná písemná informace (distribuce informačních letáků) však nemá výrazný vliv. Nevhodná reklama na volně prodejné léky (parafarmaka) může adherenci k předepisované medikaci dokonce negativně ovlivnit.

Pro dlouhodobou léčbu upřednostňujeme léčiva podávaná nejvýše dvakrát denně. Prodloužení dávkovacího intervalu, podávání depotních přípravků a zejména využití fixních kombinací léčiv se ukázalo jako prospěšné. Vzhledem k negativní korelaci adherence s psychiatrickou komorbiditou

Lze včasnou diagnostikou a léčbou psychiatrických onemocnění zvýšit adherenci k léčbě somatických chorob. Lékárníci mohou podpořit adherenci k medikaci s finanční spoluúčastí pacienta i výdejem preferovaného (levnějšího) generika. V boji se spontánní non-adherenci je užitečné spojení užívání léčiv s běžnými denními aktivitami a používání dávkovačů léčiv.

**Závěr:** Monitorování adherence by mělo být součástí běžné klinické praxe zejména v případě chronických asymptomatických onemocnění.

## Původní část

**Úvod:** Vyšší adherence k antiresorpční léčbě OP významně snižuje riziko osteoporotické zlomeniny. Přibližně 50 % pacientů nedodrží léčebný režim a/nebo přeruší léčbu během prvního roku. Asymptomatická podstata choroby je faktorem, který k non-adherenci přispívá. Na rozdíl od ostatních „tichých“ onemocnění chybí u OP možnosti pro tzv. self-monitoring, jehož zapojení do léčebného procesu může adherenci podpořit. Některé studie ukázaly, že hlubší znalosti o OP jsou spojeny s vyšší adherencí k preventivním opatřením. Bisfosfonáty vyžadují s ohledem na compliance zvláštní pozornost; je potřeba je užívat specifickým způsobem kvůli zajištění dostatečné absorpce a kvůli snížení rizika nežádoucích účinků. Přestože režimy s prodlouženými dávkovacími intervaly mohou mírně zlepšit adherenci k léčbě bisfosfonáty (obzvláště perzistenci), je potřeba si uvědomit, že vynechané dávky nebo nesprávné užívání může mít na výsledek léčby větší negativní vliv. Prospěch z léčby antiosteoporotiky, který byl prokázán ve velkých studiích hodnotících výskyt zlomenin, může být dosažen pouze u pacientů s dostatečnou saturací vápníkem a vitamínem D. Suplementace vápníkem a vitamínem D je proto doporučena u všech nemocných léčených antiosteoporotiky.

**Cíle:** u žen starších 40 let sledovaných kvůli OP na pracovištích specializovaných lékařů: (1) analyzovat farmakologickou léčbu OP; (2) odhadnout míru lékové non-compliance; (3) hledat souvislosti mezi compliance k léčbě OP, znalostmi o OP a dalšími faktory demografickými i medicínskými; (4) zjistit a vzájemně porovnat znalosti o OP u osteoporotických patientek a u žen pro OP dosud neléčených; (5) studovat faktory ovlivňující tyto znalosti.

**Metodika:** průřezová studie formou multicentrického dotazníkového šetření (9 center specializovaných lékařů v ČR).

Osloveny byly: (a) ženy s diagnózou OP (osteopenie) a současně již léčené pro OP – skupina OS – a (b) ženy přicházející poprvé (do ambulance odeslány na vyšetření OP) – srovnávací skupina. Studovali jsme tři dimenze compliance: (1) lékovou compliance (na základě počtu vynechaných dávek antiresorpčního léčiva za poslední měsíc), (2) komedikaci vápníkem a vitamínem D a (3) při léčbě bisfosfonáty rovněž compliance s doporučeními, která mají zajistit jejich gastrointestinální bezpečnost a dostatečnou absorpci. Znalosti o OP byly hodnoceny pomocí dotazníku Osteoporosis Questionnaire (OPQ; Pande, et al., Maturitas 2000).

**Výsledky:** Celkově byl studován soubor 474 žen s mediánem věku 63 let; 306 žen bylo zařazeno do skupiny OS a 168 žen do srovnávací skupiny. Ve skupině OS bylo 200 (65 %) patientek léčeno specifickou terapií. Jednalo se o alendronát (44,5 %), risedronát (24,5 %), raloxifen (18 %) a kalcitonin (13 %). Současnou suplementaci vápníkem uvádělo 73 % patientek, suplementaci vitamínem D pak 62 % patientek. Léčebné skupiny se v suplementační léčbě významně nelišily. U patientek, které nevedly informaci o compliance, byla suplementační léčba méně častá. Předem specifikované dimenze compliance spolu vzájemně nekorelovaly. Nejčastěji uváděným důvodem non-compliance bylo „nemám lék po roce“. Compliance k léčbě bisfosfonáty byla vyšší než k léčbě raloxifenem a kalcitoninem. Průměrná compliance se nelišila mezi bisfosfonáty podávanými jednou denně a jednou týdně. Komedikace vápníkem byla spojena se získáváním informací o léčivech na OP z dalších zdrojů kromě zdravotníků ( $p = 0,038$ ). Compliance s instrukcemi pro správné použití bisfosfonátů korelovala silně negativně s věkem ( $p < 0,001$ ). Ve skupině

OS bylo dosaženo znalostního skóre 7, ve srovnávací skupině 6 (mediány počtu bodů z OPQ). Statistika zohledňující věk respondenta ukázala lepší znalosti ve skupině OS ( $p = 0,019$ ). Překvapivě špatně dopadly otázky ohledně režimových opatření (vhodný pohyb, strava, nadměrný příjem alkoholu). V obou skupinách korelovaly znalosti pozitivně s dosaženým vzděláním a s užíváním hormonální substituční terapie a negativně s věkem ( $p < 0,001$  pro každý faktor). Ve skupině OS byly znalosti vyšší mezi ženami s lepším zdravotním stavem. Žádný výstup popisující compliance nekoreloval se znalostmi.

**Závěr:** Znalosti o OP a compliance s léčbou byly ve sledovaném souboru žen nedostatečné. Jako nejvýraznější problémy se jeví zejména: (1) špatná informovanost o základních léčebně-preventivních opatřeních v boji s OP, (2) častá absence komedikace vápníkem a vitamínem D mezi pacientkami léčenými specifickou léčbou a (3) nedodržování doporučení pro zajištění bezpečnosti a absorpce bisfosfonátů u starších patientek. Aktivita s cílem podpořit adherenci by měly být zaměřeny na motivaci pacientů k léčbě spíše než na edukaci ovlivňující znalosti samotné.



## 10. Summary

### Literature search

**Introduction:** Osteoporosis (OP) is an important non-communicable disease, the incidence of which is increasing. It is a systemic metabolic skeletal disease characterized by reduced bone mass and changes in bone tissue quality. These disorders increase the risk of fracture and consequently have a considerable impact on public health. OP affects primarily postmenopausal women, but has recently become a great concern in men as well.

Among the most important preventive (and non-drug therapeutic) interventions are a diverse diet high in calcium, adequate physical activity, avoidance of exposure to toxic substances and fall prevention. Multiple therapeutic strategies are used in attempts to restore balance between the bone resorption and the bone formation. A first-line intervention is calcium and vitamin D supplementation. Specific drug therapies (anti-osteoporosis drugs) are classified according to the predominant mechanism of action into anticatabolic or antiresorptive drugs (bisphosphonates, raloxifene, calcitonin) and formation stimulating, anabolic drugs (parathormones), and drugs with a dual mechanism of action (strontium-ranelate). The current treatment strategies reduce the risk of fracture by about half and have proved cost effective. As in other chronic asymptomatic diseases, poor adherence to OP therapy is a significant medical and economic concern.

**Objectives:** To provide a comprehensive review of the literature on OP drug therapy adherence and thus to put the adherence data in a wider context.

**Methods:** PubMed literature search.

**Results:** Poor adherence to therapy is a great public health concern. Adherence is defined as the extent to which the patient follows medical instructions. Pharmacokinetics and medication adherence are the most significant source of variation in the response to therapy. Generally, about half of patients only take adequate dose of medication needed to achieve the therapeutic effect. This fact results in increased morbidity, mortality and therapy costs. In most studies, medication adherence is either considered as synonymous to compliance or as an umbrella term for compliance (sticking to a prescription drug regimen) and persistence (staying on the medication for the recommended time). Non-adherence means principally two things: (1) the patient takes an inadequate dose of his/her medication (2) the patient takes the medication in an inadequate way.

Currently, there is no gold standard for medication adherence assessment and indirect methods are often used. Adherence correlates vary with population characteristics as well as with the definition and method used for the assessment. Sociodemographic factors usually have no effect on medication adherence. Important factors in this regard are the patient's motivation for treatment, health professional-patient relationship, psychiatric comorbidity, pharmacotherapeutic regimen and adverse events.

Successful strategies to promote adherence are interactive education of patients targeting the motivation for therapy, simple dosage regimens, phone consulting and reminders, case management, therapy monitoring and self-monitoring. Important factors are the quality of the relationship patient-health care professional, patient's realistic expectations of therapy outcome and feedback. Written information provided in addition to oral explanation and multiple sources of information were associated with higher adherence. Nevertheless, written information alone (distributed on leaflets) has low impact. Inappropriate advertising of over-the-counter medicines (paramedicines) can even have a negative effect on adherence to the prescribed drug.

Long-term therapy should be preferably taken not more than twice daily. A prolonged dose interval and use of depot and fixed-combination drugs proved effective. As adherence correlates

negatively with psychiatric comorbidity, early diagnosis and treatment of mental disorders can enhance adherence to treatment of somatic conditions. Higher adherence to co-pay therapy can also be achieved by promoting access to cheaper generic drugs. Helpful measures for combating spontaneous non-adherence can be matching medication times with daily routine activities and using medication dispensers, organizers and reminders.

**Conclusion:** The medication adherence monitoring should be an integral part of routine clinical practice, particularly in patients with chronic asymptomatic diseases.

### Original part

**Introduction:** Improved adherence to antiresorptive OP therapy may significantly reduce osteoporosis-related fracture risk. Approximately 50% of patients do not follow their prescribed treatment regimen and/or discontinue treatment within 1 year. The asymptomatic nature of the disease is a factor contributing to non-adherence. In contrast to other “silent” diseases, there is a lack of options for patient self-monitoring, which can promote medication adherence. Some studies have shown that increased knowledge about OP is associated with greater adherence to preventive behaviours. Bisphosphonates (BIS) require particular attention with respect to compliance, as they need to be used in a special way to maximize gastrointestinal absorption of the drug and reduce risk of adverse effects. Although regimens with longer dosing intervals may modestly improve adherence (and persistence in particular) to BIS therapy, it should be understood that missed doses or improper dosing may have greater consequences with extended dosing intervals. The benefit from anti-osteoporosis treatment shown in large fracture end-point trials can only be achieved in calcium and vitamin D replete patients. Calcium and vitamin D supplementation is therefore recommended for all patients receiving anti-osteoporosis treatment.

**Objectives:** In women over 40 years of age followed up for OP in specialized centres: (1) to analyze OP drug therapy; (2) to estimate the rate of non-compliance with OP drug therapy; (3) to analyze correlation between OP drug therapy compliance, OP-related knowledge and other demographic and medical factors; (4) to find out and compare the extent of OP-related knowledge in followed up OP patients and women not treated for OP; (5) to study the factors influencing OP-related knowledge.

**Methods:** A cross-sectional study using a multicentre questionnaire survey (in 9 specialized centres in the Czech Republic).

The following subjects were addressed: (a) women diagnosed with OP (osteopenia) and currently treated for OP (group OS) and (b) a comparison group of first-time attendees (women referred for the assessment of OP). The compliance was analyzed at three levels: (1) drug compliance (based on the number of missed doses of antiresorptive drug over the last month), (2) calcium/vitamin D supplementation, and (3) for bisphosphonate therapy, compliance with the guidelines for safe drug use and good gastrointestinal absorption. The OP-related knowledge was assessed using the Osteoporosis Questionnaire (OPQ; Pande, et al., Maturitas 2000).

**Results:** A total of 474 women were studied, median age of 63 years; 306 subjects were assigned to OS group and 168 subjects to the comparison group. In OS group, 200 (65%) patients were treated with specific therapy, i.e. with alendronate (44.5%), risedronate (24.5%), raloxifene (18%) and calcitonin (13%). Calcium supplementation was reported by 73% of the patients and vitamin D supplementation by 62% of the patients. No significant difference in calcium/vitamin D supplementation was found between therapies. Supplementation was less frequent in the patients who had not provided the data on compliance. No correlation was found between the types of compliance specified above. The most frequently reported reason for non-compliance was „drug not handy“. Compliance with bisphosphonate therapy was higher compared to raloxifene and calcitonin. The mean compliance rates did not differ between once-daily and once-weekly bisphosphonates.

Calcium supplementation was associated with obtaining information on OP treatment from other sources besides health care professionals ( $p = 0.038$ ). Compliance with the guidelines for proper bisphosphonate use correlated strongly negatively with age ( $p < 0.001$ ). The OP knowledge scores (median scores from the OPQ) obtained by OS and comparison group were 7 and 6, respectively. Statistical analysis adjusted for age revealed better OP-related knowledge in OS group ( $p = 0.019$ ). Surprisingly, poor scores were obtained for the questions concerning life style (physical activity, diet, alcohol consumption). In both OS and comparison groups, OP-related knowledge correlated positively with education level and hormone replacement therapy use and negatively with age ( $p < 0.001$  for each of the factors). OP-related knowledge was higher among women with better health than in women with poorer health in the OS group. None of the outputs describing compliance correlated with OP-related knowledge.

**Conclusion:** The study group showed inadequate OP-related knowledge and poor therapy compliance. The most relevant problems are: (1) poor awareness of the first-line therapeutic and preventive strategies to control OP, (2) low calcium and vitamin D supplementation in patients on specific therapy and (3) non-compliance with the guidelines for safe bisphosphonate use and absorption in older patients. Therapy adherence promotion needs to target the patient's motivation for therapy rather than the OP education alone.



## 11. Přílohy

Test znalostí o osteoporóze v původním znění (Osteoporosis Questionnaire, OPQ; Pande, et al., Maturitas 2000), jehož překlad tvoří závěrečnou část obou dotazníků, je dostupný na webové adrese:

[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=MImg&\\_imagekey=B6T9F-41Y86K0-2-1&\\_cdi=5113&\\_user=1490772&\\_orig=search&\\_coverDate=12%2F29%2F2000&\\_sk=999629997&view=c&wchp=dGLbVlb-zSkzS&md5=e6d51738b1eabafc26d3f95f09f737de&ie=/sdarticle.pdf](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6T9F-41Y86K0-2-1&_cdi=5113&_user=1490772&_orig=search&_coverDate=12%2F29%2F2000&_sk=999629997&view=c&wchp=dGLbVlb-zSkzS&md5=e6d51738b1eabafc26d3f95f09f737de&ie=/sdarticle.pdf) (16. 11. 2009)

**11.1**  
**Příloha 1**

Dotazník 1 určený pro skupinu OS (OS group).

## DOTAZNÍK PRO PACIENTKY S OSTEOPORÓZOU

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



**5. Užíváte ještě nějaké další léky nebo potravinové doplňky kvůli osteoporóze? (např. přípravky s vápníkem, vitamin D)** ano Jaké? \_\_\_\_\_ ne**6. Užívala jste dříve nějaký jiný lék na osteoporózu?** ano Jaký? \_\_\_\_\_ ne

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

Váš lék na osteoporózu: \_\_\_\_\_

**7. Jak dlouho tento lék již užíváte?**  méně než rok počet měsíců: \_\_\_\_\_ více než rok počet let: \_\_\_\_\_**8. Pozorujete sama na sobě od počátku léčby tímto lékem nějaké zlepšení pohyblivosti?** ano, výrazné  ano, mírné  ne**9. Kolikrát asi jste jej za poslední měsíc (30 dní) vynechala?**

a) zapomněla užít: \_\_\_\_\_ krát

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

c) jiný důvod: \_\_\_\_\_ krát Jaký? \_\_\_\_\_

**10. Vaše nejvyšší dosažené vzdělání je:** základní vyučen(a) středoškolské zdravotnické jiné vysokoškolské zdravotnické jiné**11. Svůj celkový zdravotní stav (dlouhodobě) považujete za:** velmi dobrý uspokojivý dobrý špatný

**12. Vyvolal u Vás některý lék na osteoporózu obtíže?** ano ne**Pokud ano, odpovězte prosím na následující otázky:**

a) Jaký lék? \_\_\_\_\_

b) Jaké obtíže?

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

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

(alespoň přibližně) \_\_\_\_\_

d) Vedly tyto obtíže k úplnému vysazení léku?

 ano ne

e) Vedly tyto obtíže k vynechání nejméně tří dávek?

 ano nef) Mívala jste podobné obtíže **než jste začala lék užívat** (z jiného důvodu)? nikdy občas výjimečně často**13. Užíváte pravidelně ještě další léky (mimo osteoporózu) vázané na lékařský předpis?** ano Kolikately? \_\_\_\_\_ Jaké? \_\_\_\_\_ ne**14. Kde jste získala informace o léčivech na osteoporózu? (Můžete označit i více odpovědí.)** od lékaře z médií nebo literatury od lékárníka z příbalového letáku jinde (vypište kde) \_\_\_\_\_

## TEST O OSTEOPORÓZE

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

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

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

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

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

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

- listové zeleniny
- multivitaminů
- alkoholu
- nevím

### 4. Nepřiměřené diety:

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

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

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

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

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

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

- pravidelně cvičí
- cvičí občas
- necvičí vůbec
- nevím



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

- plavání
- běh
- chůze
- nevím

**9. Osteoporózu většinou NEZPŮSOBÍ:**

- změny počasí
- genetické faktory
- nedostatek pohybu
- nevím

**10. Osteoporóza a osteoartritida jsou:**

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

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

- artritida
- osteoporóza
- spondylitida
- nevím

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

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

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

- osteoporóza
- artritida
- rakovina kosti
- nevím

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

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

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

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

**16. Pokud si zlomíte zápěstí:**

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

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

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

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

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

**19. Svalová slabost:**

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

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

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

DĚKUJEME ZA SPOLUPRÁCI

## 11. Příloha 2

Dotazník 2 určený pro srovnávací skupinu (Comparison group).



## DOTAZNÍK O OSTEOPORÓZE

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

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

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

**a) Vaše nejvyšší dosažené vzdělání je:**

základní  vyučen(a)  
 středoškolské  zdravotnické  vysokoškolské  zdravotnické  
 jiné  jiné

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

velmi dobrý  dobrý  uspokojivý  špatný

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

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

ne

**d) Užíváte pravidelně léky vázané na lékařský předpis?**

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

ne

**e) Užívala jste někdy hormonální substituční terapii?**

ano, užívám  ano, dříve  ne

**f) Trápí Vás tyto potíže?**

žaludeční, zažívací  ano  ne

křeče nohou  ano  ne

návaly  ano  ne

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

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

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

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

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

- listové zeleniny
- multivitaminů
- alkoholu
- nevím

**4. Nepřiměřené diety:**

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

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

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

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

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

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

- pravidelně cvičí
- cvičí občas
- necvičí vůbec
- nevím

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

- plavání
- běh
- chůze
- nevím

**9. Osteoporózu většinou NEZPŮSOBÍ:**

- změny počasí
- genetické faktory
- nedostatek pohybu
- nevím

**10. Osteoporóza a osteoartritida jsou:**

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

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

- artritida
- osteoporóza
- spondylitida
- nevím

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

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

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

- osteoporóza
- artritida
- rakovina kosti
- nevím

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

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

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

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

**16. Pokud si zlomíte zápěstí:**

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



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

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

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

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

**19. Svalová slabost:**

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

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

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

**DĚKUJEME ZA SPOLUPRÁCI**