



Self-reported adherence by MARS-CZ reflects LDL cholesterol goal achievement among statin users: validation study in the Czech Republic

Katerina Ladova MSc,¹ Petra Matoulkova PharmD, PhD,² Zdenek Zadak MD, PhD,⁴ Karel Macek MD, PhD,^{2,6} Pavel Vyroubal MD, PhD,⁵ Jiri Vlcek PhD³ and Donald E. Morisky ScD, MSPH, ScM⁷

¹Postgraduate Student, ²Assistant Professor, ³Professor, Head of Department, Department of Social and Clinical Pharmacy, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic

⁴Professor, ⁵Research Fellow, 3rd Internal Gerontometabolic Clinic, Teaching Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic

⁶Research Fellow, Outpatient Department, Teaching Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic

⁷Professor, UCLA School of Public Health, Department of Community Health Sciences, Los Angeles, CA, USA

Keywords

LDL cholesterol, MARS, medication adherence, self-reported adherence, statin, validation

Correspondence

Ms Katerina Ladova
Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove,
Department of Social and Clinical Pharmacy
Charles University in Prague
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Kralove
Czech Republic
E-mail: ladok5aa@faf.cuni.cz

Accepted for publication: 14 May 2014

doi:10.1111/jep.12201

Abstract

Rationale, aims and objectives Measuring self-reported adherence may contribute to minimizing the risk of therapy failure. Hence, the main aim of the study was to assess the psychometric properties of the Czech version of Medication Adherence Report Scale (MARS-CZ) and its appropriateness for use in long-term statin therapy where goal levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) should be achieved.

Methods Anonymous structured interview was performed to determine self-reported adherence by MARS-CZ in outpatients chronically treated with statins. At the same time, medication records were reviewed for inclusion of patients into groups of those who achieved and do not achieved LDL-c goal according to cardiovascular risk level. Reliability and validity of MARS-CZ were tested as well as the relationship between adherence and LDL-c goal achievement was examined.

Results A total of 136 (86.6%) patients completed the interview; mean age was 66.1 years; 49.3% were male. The mean score of MARS-CZ was 24.4 and showed positive skewing. Satisfactory internal consistency (Cronbach's $\alpha = 0.54$), strong test-retest reliability ($r = 0.83$, $P < 0.001$; intra-class correlation = 0.63, 95% confidence interval: 0.35–0.81) and positive correlation with eight-item Morisky Medication Adherence Scale ($r = 0.62$, $P < 0.001$) were indicated. Low validity values were found between MARS-CZ and 12-item Short Form Health Survey mental and physical subscales. MARS-CZ score significantly correlated with LDL-c goal achievement ($P < 0.05$) when all patients who achieved LDL-c goal (35%) reported high adherence to statin. MARS-CZ score also correlated with cardiovascular risk level and doctor's judgments on adjusting treatment targets for each patient.

Conclusion This study proved MARS-CZ as an acceptable self-reported adherence measure. In routine clinical practice, MARS-CZ could be helpful to reveal medication non-adherence before the alteration of drug regimen and thereby contributing to enhancement of statin therapy management.

Introduction and objective

Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) belong among important pharmacotherapy approaches in reduction of cardiovascular (CV) risk in a broad spectrum of patients. It has been shown that each 1 mmol L⁻¹ reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) has been related to 20% major CV risk decrease with further benefits of more intensive statin regimens [1,2].

Guidelines also tend to enforce the reduction of LDL-c even more progressively to achieve target goals according to patient risk level [3,4]. However, as shown in the multinational survey Lipid Treatment Assessment Project 2 approximately one-third of patients did not achieve the desired LDL-c goals and only 30% of patients with chronic heart disease and ≥ 2 CV risk factors reached the lowest recommended LDL-c level (1.8 mmol L⁻¹) [5].

Non-achievement of LDL-c goals could not be considered only as a problem of inappropriate drug management (e.g. low drug dose, unsuitable type of drug) but other factors such as patient non-adherence may contribute to therapy failure [6,7]. Medication non-adherence has led to lower effectiveness, increased adverse clinical outcomes [8], and certainly higher health care costs [9,10]. Therefore, measuring patient related adherence with established assessment tools should be required to achieve optimal health outcomes [10,11].

Although numerous direct and indirect methods have been proposed, patient self-reported adherence measured by questionnaires and interviews ensure time saving, inexpensive as well as easy to fill and assess instruments enabling their simple application in every day practices [12]. Moreover, a combination of self-reported and objective adherence measures seems very preferable. This has also been proven by studies observing the level of adherence along with LDL-c goals achievement [13,14].

The five-item Medication Adherence Report Scale (MARS-5) (©Professor Rob Horne) [15], which assesses non-adherent behaviour based on the evaluation of drug regimen frequency and which has already been used in various settings, countries and diseases [16–21], can be applied as a reasonably accurate instrument in measuring self-reported adherence. Hence, the main objective of the present study was to confirm the psychometric properties of the Czech translation of MARS-5 (MARS-CZ). As we believe in the very desirability of reporting clinically relevant data, we selected LDL-c goal achievement in statin users as one of the criteria for the construct validity of the self-reported instrument. To get an insight into patient health behaviour (e.g. healthy adherer effect) [22], we also gathered data on factors potentially influencing medication adherence and therapy outcomes.

Materials and methods

Participants and data collection

The cross-sectional prospective pilot study was undertaken at the Teaching Hospital Hradec Kralove (THHK) in cooperation with the Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove (Czech Republic). All patients who attended three outpatient settings for dyslipidemia and internal medicine in period from 20 March 2013 to 3 July 2013 were asked by doctors to participate in the study. To be included, patients had to (1) had been on daily statin monotherapy at least for 3 months before entering the study; (2) be ≥ 18 years of age; (3) had been examined for LDL-c level in the fasting state on the day of or at least 2 weeks before visiting doctor; and (4) be able to understand and communicate in Czech language with no discernible cognitive impairment. Only patients who had signed the informed consent were enrolled. The study was approved by the Ethics Committee of THHK.

Face-to-face structured interviews were conducted to determine self-reported medication adherence, socio-demographic (age, sex, mother tongue, education, employment, living status and household income), lifestyle (smoking, diet and exercise) characteristics and actual pharmacotherapy including over-the-counter (OTC) drugs and food supplements. In respect of validation process, quality of life was assessed. Interviews, standardized in written protocol, were always conducted by one researcher (K.L.) and took place in a discreet room on the day of a regularly scheduled

appointment. Each interview lasted for approximately 10 to 15 minutes. Before each interview, the programme had been explained to each patient by the researcher, patients were assured of anonymity and advised to answer truthfully. Neither doctors nor nurses had access to answers given by any of the patients. On the day of the interview, medication records were reviewed for data regarding medical history together with biochemical parameters.

The biochemical parameters assessment from all patients was carried out in the same laboratory of THHK. LDL-c as the primary aim of statin therapy was analysed using Modular PPE Chemistry Analyser (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA). For each patient, the CV risk and LDL-c goal achievement were calculated according to an algorithm based on the European and Czech guidelines for dyslipidemia [3,23,24]. Target levels of LDL-c were established for patients at very high, high, and moderate risk as <1.8 , <2.5 and <3.0 mmol L⁻¹, respectively. There was no patient with low CV risk in the study. Doctors' judgments on adjusting treatment targets were collected as well.

Instruments

Medication adherence was assessed by MARS-CZ. Additional self-reported measures included well-established eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) [25] and 12-item Short Form Health Survey (SF-12v2) [26]. The choice of instruments was based on the hypothesis that MARS-5 and MMAS-8 scores will correlate in measuring adherence and, on the other hand, MARS-5 and SF-12v2 physical and mental subscales lack any relationship. Scoring of each scale, including the implication of missing data whenever necessary, was conducted in accordance with developers' guidance. For the study purposes, questionnaires were adapted for statin therapy using the term 'drugs lowering cholesterol'.

MARS-CZ consisted of five items generic across therapies focusing on non-adherent behaviour. Patients were asked to indicate the frequency of non-adherent aspects of drug administration ('forget to take', 'alter the dose', 'stop taking', 'decide to miss a dose' and 'taking less than instructed') rated on a five-point Likert scale. Questions were composed in form of negative statements to minimize social desirability and phrased in a non-threatening way as if non-adherence was considered normal. Sum score ranged between 5 and 25 as 1 point was for 'always', 2 for 'often', 3 for 'sometimes', 4 for 'rarely' and 5 for 'never' and was dichotomized into high (≥ 23 points) and low (<23 points) level of adherence.

To obtain an instrument conceptually equivalent with the original version, translation and validation process was needed. The forward/backward translation of MARS-CZ was performed, approved by the author of the original questionnaire (R. Horne) and piloted among 15 healthy or chronically ill adults as had been published previously [27]. The test-retest reliability was carried out to ensure the stability of the scale. MARS-CZ accompanying by MMAS-8, cover letter and prepaid return envelope were sent to the first 50 patients approximately 4 weeks after the interview with the request to complete the survey in respect of quality assurance. No reminder was performed.

MMAS-8 was selected for its frequent use in measuring adherence to chronic medications and for its good psychometric properties, simplicity, generalizability and reliability ($\alpha = 0.83$) [25]. The generated Czech language version was made available

(©Professor D. E. Morisky, unpublished). The MMAS-8 sum scores ranged between 0 and 8 with recommended cut-offs <6 for low, 6 to <8 for medium and 8 for high adherence.

Quality of life was measured by SF-12v2 [26], for which the Czech translation was provided, a tool that enables the evaluation of the patients overall physical and mental health. Sum score ranged between 0 and 100 with 0 indicating the lowest and 100 the highest level of perceived health. The first question of SF-12v2 focused on general health status was used additionally as a single parameter in the study analysis.

Behavioural factors potentially influencing adherence and therapy outcomes

Chronically treated patients may show higher inclination for healthy behaviour [28]. Therefore, some behavioural factors taken as preventive approach to lipid-lowering therapy were explored in relation to self-reported adherence. Smoking, physical activity and diet probably interacting with lipid metabolism (legume, fruit and vegetables, vegetable oils and nuts, whole grain and psyllium) [3] as well as patient self-medication were examined in this regard.

Statistical analysis

Summary statistics overall and by MARS-CZ adherence level were calculated to describe patient characteristics and records obtained from medication review. Groups were compared using two-sided chi-square, Fisher exact or Goodman – Kruskal gamma tests at the $P < 0.05$ level of significance. The scores of each scale (MMAS-8 and SF-12v2 subscales) were calculated overall and by MARS-CZ adherence level. Data analysis was conducted using software R version 3.02 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Reliability

The internal consistency of the scale was evaluated by Cronbach's alpha (α) coefficient [29] with the generally acceptable level of internal reliability 0.7 even if lower levels have been proposed [30]. Mean inter-item correlation was calculated since MARS-CZ involves small number of items. Acceptable values ranged from 0.2 to 0.4. The test-retest reliability at a 4-week interval was measured by Pearson's correlation coefficient (r) and intra-class correlation coefficient (ICC) assuming values above 0.8 and 0.6, respectively, as reliable [31,32].

Validity

Convergent validity was evaluated between MARS-CZ and MMAS-8 scores using Pearson's r as well as divergent validity which was established based on computing the correlations between MARS-CZ and mental and physical subscales of SF-12v2. Known groups' validity was evaluated on LDL-c goal achievements and doctors' judgments.

Results

A total of eligible 157 patients were addressed, of which 136 (86.6%) completed the interview and were included into the analy-

Table 1 Sum scores of MARS-CZ and MMAS-8 ($n = 136$)

	Mean	Median	SD	Min–max range	Interquartile range
MARS-CZ	24.4	25	1.2	19–25	24–25
MMAS-8	7.3	7.8	1.0	2.5–8	7–8

MARS-CZ, Medication Adherence Report Scale – Czech version; MMAS-8, eight-item Morisky Medication Adherence Scale; SD, standard deviation.

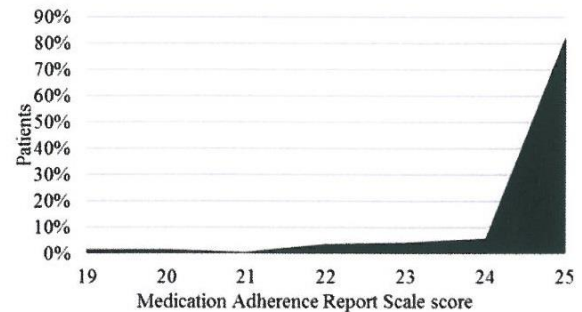


Figure 1 Score distribution on Medication Adherence Report Scale – Czech version (MARS-CZ).

sis. No participant was excluded due to non-completion of more than 1 item of MARS-CZ or MMAS-8. Single missing item was substituted by the median score of all respondents [33]. One participant was excluded from test-retest because of not completing any item. The proportion of men (67; median age 67 years) and women (69; median age 67 years) was almost the same; all of them understood and spoke Czech as their mother tongue.

All the sum scores of self-reported adherence measures used in the study are displayed in Table 1. The distribution of MARS-CZ sum score was skewed (Fig. 1), which was supported by facts that mean MARS-CZ score was 24.4 and only 10 (7.4%) participants indicated low adherence score. Characteristics of study participants according to the level of adherence by MARS-CZ are demonstrated in Table 2. Men showed lower adherence than women ($P = 0.008$). Statistically significant difference was only found in relation to monthly household income and the level of CV risk ($P < 0.05$).

None of the lifestyle characteristics significantly correlated with adherence by MARS-CZ except the current use of OTC drugs or food supplements ($P < 0.05$). Some patients probably supposed the positive effect of physical activity, diet and non-smoking on their CV risk or overall health because 71.3% patients stated that they pursue physical exercises, 94.8% patients reported consuming fruit or vegetables and 69.1% whole-grain food daily or weekly. Consistently, more than 80% patients were non-smokers. On the other hand, no patient referred to any consumption of red yeast rise and phytosterols directed for potential beneficial effect on LDL-c levels [3] providing an accompanying or alternative therapeutic lipid-lowering option [34]. Drugs (e.g. phenytoin, carbamazepine, St. John's wort) influencing LDL-c levels were addressed but no patient used them.

Table 2 Study participant characteristics in accordance with MARS-CZ adherence level

Characteristics	Total sample <i>n</i> = 136	Low adherence (MARS-CZ <23) <i>n</i> = 10	High adherence (MARS-CZ ≥23) <i>n</i> = 126
Mean age (SD)	66.1 (10.7)	65.5 (9.9)	66.2 (10.8)
Sex (%) [*]			
Male	67 (49.3)	9 (90.0)	58 (46.0)
Female	69 (50.7)	1 (10.0)	68 (54.0)
Living alone (%)	31 (22.8)	1 (10)	30 (23.8)
Highest education level (%)			
Basic	11 (8.1)	0 (0)	11 (8.7)
Secondary	102 (75.0)	8 (80)	94 (74.6)
University	23 (16.9)	2 (20)	21 (16.7)
Working status (%)			
Employed	26 (19.1)	2 (20)	24 (19.0)
Unemployed	1 (0.7)	0 (0)	1 (0.8)
Retired	98 (72.1)	7 (70)	91 (72.2)
Self-employed	11 (8.1)	1 (10)	10 (7.9)
Household income (%) ^{**}			
< 9.999 CZC	28 (20.6)	1 (10)	27 (19.0)
10.000–19.999 CZC	60 (44.1)	2 (20)	58 (46.0)
20.000–29.999 CZC	26 (19.1)	3 (30)	23 (18.3)
30.000–39.999 CZC	12 (8.8)	4 (40)	8 (6.3)
40.000–49.999 CZC	1 (0.7)	0 (0)	1 (0.8)
> 50.000 CZC	7 (5.1)	0 (0)	7 (5.6)
Drugs			
Mean number of drugs (SD)	5.3 (3.0)	5.3 (2.7)	5.3 (3.0)
> 5 drugs (%)	56 (41.2)	5 (50.0)	51 (40.5)
OTC drugs/food supplements (%) [*]	78 (57.4)	2 (20)	76 (60.3)
Cardiovascular prevention (%)			
Primary	90 (66.2)	5 (50.0)	85 (67.5)
Secondary	46 (33.8)	5 (50.0)	41 (32.5)
Cardiovascular risk (%) [*]			
Very high	70 (51.5)	9 (90)	61 (48.4)
High	35 (25.7)	1 (10)	34 (27.0)
Moderate	31 (22.8)	0 (0)	31 (24.6)
Blood pressure			
Mean systolic (SD)	135.9 (15.6)	145.0 (17.3)	135.2 (15.3)
Mean diastolic (SD)	80.8 (8.1)	84.5 (9.8)	80.5 (7.9)

^{*}Significant difference among adherence groups ($P < 0.05$).

[†]Total sample was 134.

CZC, Czech crown (−0.037 Euro in February 2014); MARS-CZ, Medication Adherence Report Scale – Czech version; OTC, over-the-counter; SD, standard deviation.

Reliability

Cronbach's α for MARS-CZ was 0.54, which is considered to be poor, still acceptable level of internal consistency as well as the value 0.21 of the mean inter-item correlation. Item to total correlation of MARS-CZ ranged from 0.35 to 0.60 (Table 3). The test-retest survey was completed by 29 participants where the mean (standard deviation; SD) score of MARS-CZ after test-retest was 24.1 (1.3). Pearson's r was 0.83 ($P < 0.001$) and ICC value was 0.63 [95% confidence interval (CI): 0.35 – 0.81] indicating

Table 3 Internal consistency of MARS-CZ^{*}

	Mean (SD)	Corrected item-total correlation	Cronbach's α if item deleted
Question 1	4.68 (0.59)	0.35	0.33
Question 2	4.96 (0.26)	0.37	0.08
Question 3	4.90 (0.36)	0.56	0.48
Question 4	4.88 (0.45)	0.60	0.48
Question 5	4.98 (0.19)	0.52	0.25

^{*}Cronbach's α was 0.54.

MARS-CZ, Medication Adherence Report Scale – Czech version; SD, standard deviation.

Table 4 Correlations between MARS-CZ score and other self-reported measures

	Correlation coefficient	<i>P</i> -value
MMAS-8	0.62	<0.001
Physical subscale	0.14	0.098
Mental subscale	0.11	0.183

MARS-CZ, Medication Adherence Report Scale – Czech version; MMAS-8, eight-item Morisky Medication Adherence Scale.

strong reliability. Only one participant had lower adherence score by MARS-CZ in the second survey administration compared to data obtained by the interview. Although slight decrease of adherence score was reported by 11 and slight increase by two participants, no change has been noticed at individual adherence sum scores.

Summary scores and reliabilities of MMAS-8 and SF-12v2 subscales

Descriptive values of MMAS-8 are demonstrated in Table 1 where 15 (11.0%) participants had low, 54 (39.7%) medium and 67 (49.3%) high level of adherence, respectively. Cronbach's α for MMAS-8 in this survey was 0.45 and test-retest reliability expressed by Pearson's r was 0.71 ($P < 0.001$) and by ICC was 0.49 (95% CI: 0.16 – 0.72). Mean (SD) and median scores of SF-12v2 physical subscale were 45.4 (11.2) and 47.6, whereas mental subscale 52.3 (9.2) and 53.6. The mean (SD) and median scores of SF-12v2 general health were 52.0 (23.0) and 60.0, with no significant correlation according to MARS-CZ adherence level.

Validity

Convergent and divergent validities of MARS-CZ with MMAS-8 and SF-12v2, respectively, are demonstrated in Table 4. Significant correlation was found between MARS-CZ and MMAS-8 and, as expected, low validity values were found between MARS-CZ, mental and physical subscales of SF-12v2. Moreover, significant correlation between level of adherence by MARS-CZ and LDL-c goal achievement ($P < 0.05$) was observed. All patients who achieved LDL-c goal (34.8%) reported high adherence to statin therapy, whereas 9 from 10 patients reporting low adherence did not achieve LDL-c goal. Doctors' judgments (categorized as goal cholesterol achieve, goal cholesterol non-achieve or boundary goal

cholesterol), analysed by Goodman – Kruskal gamma test, also correlated with MARS-CZ ($P < 0.05$). Additionally, among biochemical parameters, only high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) levels showed significant correlation with adherence by MARS-CZ ($P < 0.05$). Score by MMAS-8 did not significantly correlate with LDL-c goal achievement.

Discussion and conclusion

Self-reported medication adherence is the most easily applicable tool to identify limitations in patient behaviour to the given treatment plan with the aim to reach more comprehensive care of patients with chronic therapy. The Czech translation of well-established MARS-5 with satisfactory psychometric characteristics provided in the present study can positively contribute to these findings.

The internal consistency of MARS-CZ was lower compared with the original English versions [15,17,21] but mostly showed closer outcomes with other translated versions in all reliability parameters [19,20]. Since the mean inter-item correlation and results of test-retest survey remained within reference values, the reliability of the scale had thus been predicted. It is noteworthy that the already validated Czech version of MMAS-8 showed the value of Cronbach's α 0.45, which is considered to be below the acceptable level. Similar results were demonstrated in a study by Bäck *et al.* [20] comparing the Swedish version of MARS-5 and 4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) in two cohorts of patients with bipolar disorder (α was 0.37 and 0.45, respectively). However, MMAS-4 has often showed poor psychometric properties [35], thus we chose the eight-item scale because it had better psychometric properties in the original study [25]. Since being aware of that in validation studies, lower values of its translated version have been demonstrated [30,36].

Even if the correlation between MARS-CZ and MMAS-8 in the present study indicated potential differences between these two instruments, it was still considered to be sufficient. One of the suggested explanations for the above mentioned differences could be that not each questionnaire is suitable for the same cohort of patients. Such explanation is however not very probable since both instruments have been chosen according to their previous use in patients with CV diseases, most often suffering from asymptomatic conditions (e.g. hypertension [25], dyslipidemias and [14] diabetes mellitus [37]), or in patients involved in primary CV prevention [19]. Discrepancies may also be explained by the way of expression of adherence problems in each questionnaire. MARS-CZ enables patients answering on Likert scale, a method perhaps more comfortable and less prescriptive than dichotomous responses. Further, MARS-CZ offers general statements focused on patients' tendency to avoid taking medication, adjusting doses, etc. other than prescribed by the doctors. In contrast, MMAS-8 items are more specific and describe reasons why patients might be non-adherent (e.g. forget taking medication when travelling, taking medication everyday can be weary).

Similarly to other studies, the majority of participants reported high adherence and data showed positively skewed distribution. This could also be demonstrated by counting up the total MMAS-8 score of patients with high and medium adherence, in which case the total would be comparable with patients having high adherence by MARS-CZ score (89.0% vs. 92.6%). Consequently, self-

reported adherence is compatible with the identification of non-adherence problems in long-term therapies. Still, adherence overestimation mostly caused by social desirability and non-admitting of non-adherence in order to avoid disappointment of health care professionals ought to be taken into account too [12]. Moreover, the present study was carried out in tertiary setting; therefore, patients might have relied even more on their doctors, as they considered them to be the elite of medicine. The positive skewing might have also emerged due to dichotomizing adherence into two categories and based on this assumption, downgrading of cut-offs may be suggested [18]. Unfortunately, the uniform scoring of MARS-CZ had not been defined and we are inclined to predict that the reduction of the total score of high adherence may allow to include patients with higher tendency to alter the treatment plan. If we, for instance, assume the score of 20 and more points for high adherence [18], only two patients from our study sample would have reported low adherence. Moreover, patients would be considered adherent even if they answer 'sometimes' two times or 'rarely' to all items on the scale. Nevertheless, the most reliable cut-off should be evaluated.

Correlation analyses with other self-reported measures are the most often selected methods in validation studies [19,27]. In addition, quantifying self-reported adherence has been validated by comparing reported adherence with clinical outcome measures (e.g. blood pressure, glycaemia) [25,36]. For the purposes of the present study, LDL-c goal achievement has been chosen as the main outcome of long-term statin therapy. Positive correlation with MARS-CZ provides the study with a unique character, performed by easy structured questioning. This technique may prove helpful in statin therapy management to reveal non-adherence before the alteration of drug regimen and emphasize its value in outpatient settings. The relationship between LDL-c goal achievement and adherence was consistent with other studies concerning self-report adherence as well as prescription refills [14,38]. High adherence has been also associated, as in the present study, with the increase of HDL-c level [39]. This supports the importance of alerting to the non-adherence behaviour if clinical outcomes are not reached. Bermingham *et al.* [14] proved strong relationship between LDL-c goal achievement and adherence score by MMAS-4, which result has not been supported by our results with MMAS-8.

About one-third of patients did not achieve LDL-c goals according to their CV risk, which was compatible with results by Lipid Treatment Assessment Project 2 [5]. Because CV risk level significantly correlated with adherence by MARS-CZ too, and the majority of LDL-c non-achievers reporting low adherence were in very high CV risk, it is necessary to optimize therapy management more appropriately so as to lead to effective prevention and reduction of CV complications [8].

Based on the individual approach of the doctor's evaluation of patients, CV conditions were additionally analysed due to not having more than one biochemical parameters measure from each patient and the consequent inability to assess the desired level of LDL-c goal achievement by some patients. According to the doctors' judgments, the percentage of patients achieving goal cholesterol level was higher (56%) than in biochemically determined LDL-c achievers (35%). Since the correlation of doctors' judgments with self-reported adherence was also positive, it may be applicable in further research and especially in clinical practice.

The data obtained in the present study suggested that self-reported adherence has stronger relations with male gender as well with monthly household income. Furthermore, in the previous Czech study by Matoukova *et al.* [27], significant correlations between MARS-CZ and beliefs about medication were shown, which was supported by the results from studies running on English version [15]. In the present study, no association was found between self-reported adherence and lifestyle characteristics, with the exception of self-medication, which may potentially cause adherence bias.

The present study has several limitations. First, the number of participants could explain the lower values of internal consistency compared with English versions. On the other hand, all the reliability parameters of MARS-CZ were within the accepted ranges, which support the reliability of the scale at an early stage of research [40] even if it should be verified by a mail questionnaire survey. Another limitation was the tertiary setting itself. Therefore, it would be needed to enlarge this type of study in primary health care facilities, which may yet be more problematic in terms of data inconsistencies. Thus, tertiary institutions seem to be more appropriate for validation studies. The adherence level reported by our participants was very high showing some potential biases, which could affect the generalizability of research outcomes. In point of its relevance, however, further studies can rely on our findings. Furthermore, it should be recommended to analyse adherence according to more LDL-c measures over time and assess doctors' awareness of targeting LDL-c levels because we did not verify it since doctors' judgments were only secondary aim of the study.

In conclusion, the Czech version of MARS-5 was shown to be an acceptable instrument in measuring self-reported adherence to the therapy. It is a short and simple questionnaire that can be used by trained health professionals in face-to-face interviews. Even more, it can also be used in research studies on medication taking behaviour. Findings of the present study proved convergent and divergent validity of MARS-CZ as well as positive correlation with LDL-c goal achievement in outpatient settings. However, these results should be confirmed by further studies to ensure their generalizability. In routine clinical practice, MARS-CZ could be an appropriate tool for alerting to the medication non-adherence in patients chronically treated with statins and thereby contributing to enhancement of therapy management.

Acknowledgements

The study was supported by the Charles University in Prague (Project SVV 260 066). We would like to thank the staff of all outpatient wards of THHK for their active collaboration and Dalibor Svoboda for providing statistical analysis. The authors express their grateful thanks especially to Professor Donald E Morisky and Professor Rob Horne who gave permissions for use of MMAS-8 and MARS-5, respectively for the study purposes.

References

- Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., *et al.* (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 376 (9753), 1670–1681.
- Mihaylova, B., Emberson, J., Blackwell, L., Keech, A., Simes, J., Barnes, E. H., Voysey, M., Gray, A., Collins, R. & Baigent, C. (2012) The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 380 (9841), 581–590.
- Reiner, Z., Catapano, A. L., De Backer, G., *et al.* (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 32 (14), 1769–1818.
- Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., *et al.* (2012) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *International Journal of Behavioral Medicine*, 19 (4), 403–488.
- Waters, D. D., Brotons, C., Chiang, C. W., *et al.* (2009) Lipid treatment assessment project 2 a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation*, 120 (1), 28–34.
- Frolkis, J. P., Pearce, G. L., Nambi, V., Minor, S. & Sprecher, D. L. (2012) Statins do not meet expectations for lowering low-density lipoprotein cholesterol levels when used in clinical practice. *The American Journal of Medicine*, 113 (8), 625–629.
- Pittman, D. G., Fenton, C., Chen, W., Haffner, S. & Pendergrass, M. (2002) Relation of statin nonadherence and treatment intensification. *The American Journal of Cardiology*, 110 (10), 1459–1463.
- Simpson, R. J. Jr & Mendys, P. (2010) The effects of adherence and persistence on clinical outcomes in patients treated with statins: a systematic review. *Journal of Clinical Lipidology*, 4 (6), 462–471.
- Dragomir, A., Cote, R., White, M., Lalonde, L., Blais, L., Berard, A. & Perreault, S. (2010) Relationship between adherence level to statins, clinical issues and health-care costs in real-life clinical setting. *Value in Health*, 13 (1), 87–94.
- Cutler, D. M. & Everett, W. (2010) Thinking outside the pillbox – medication adherence as a priority for health care reform. *The New England Journal of Medicine*, 362 (17), 1553–1555.
- Maningat, P., Gordon, B. R. & Breslow, J. L. (2013) How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? *Current Atherosclerosis Reports*, 15 (1), 291.
- Osterberg, L. & Blaschke, T. (2005) Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine*, 353 (5), 487–497.
- Afonso, N. M., Nassif, G., Aranha, A. N., Delor, B. & Cardozo, L. J. (2006) Low-density lipoprotein cholesterol goal attainment among high-risk patients: does a combined intervention targeting patients and providers work? *The American Journal of Managed Care*, 12 (10), 589–594.
- Birmingham, M., Hayden, J., Dawkins, I., Miwa, S., Gibson, D., McDonald, K. & Ledwidge, M. (2011) Prospective analysis of LDL-C goal achievement and self-reported medication adherence among statin users in primary care. *Clinical Therapeutics*, 33 (9), 1180–1189.
- Horne, R. & Weinman, J. (2002) Self-regulation and self-management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventer medication. *Psychology & Health*, 17 (1), 17–32.
- Salt, E., Hall, L., Peden, A. R. & Home, R. (2012) Psychometric properties of three medication adherence scales in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Nursing Measurement*, 20 (1), 59–72.
- Cohen, J. L., Mann, D. M., Wisnivesky, J. P., Home, R., Leventhal, H., Musumeci-Szabo, T. J. & Halm, E. A. (2009) Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 103 (4), 325–331.
- Ediger, J. P., Walker, J. R., Graff, L., *et al.* (2007) Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 102 (7), 1417–1426.

19. Mahler, C., Hermann, K., Horne, R., Ludt, S., Haefeli, W. E., Szecsenyi, J. & Jank, S. (2010) Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 16 (3), 574–579.
20. Bäck, A., Sundell, K. A., Horne, R., Landén, M. & Mårdbj, A. (2012) The Medication Adherence Report Scale (MARS-5) in a Swedish sample with bipolar disorder – a pilot study. *The International Journal of Person Centered Medicine*, 2 (2), 263–270.
21. Ohm, R. & Aaronson, L. S. (2006) Symptom perception and adherence to asthma controller medications. *Journal of Nursing Scholarship*, 38 (3), 292–297.
22. Ladova, K., Vlcek, J., Vytrisalova, M. & Maly, J. (2014) Healthy adherer effect – the pitfall in the interpretation of the effect of medication adherence on health outcomes. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 20 (2), 111–116.
23. Soska, V., Vaverkova, H., Vrablik, M., et al. (2013) [Opinion of the Czech Atherosclerosis Society's committee (CSAT) on the ESC/EAS guidelines related to the diagnostics and treatment of dyslipidemias issued in 2011]. *Vnitřní Lekarství*, 59 (2), 120–126.
24. Vaverkova, H., Soska, V., Rosolova, H., et al. (2007) [Czech atherosclerosis society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia in adults]. *Casopis Lekarů Ceskych*, 146 (6), 2–15.
25. Morisky, D. E., Ang, A., Krousel-Wood, M. & Ward, H. J. (2008) Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 10 (5), 348–354.
26. Ware, J. E., Kosinski, M. & Keller, S. D. (1996) A 12-item short-form health survey – construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care*, 34 (3), 220–233.
27. Matoulkova, P., Krulichova, I. S., Macek, K., Vlcek, J., Bastecka, D., Pricova, M. & Horne, R. (2013) Chronically Ill Czech Patients' beliefs about medicines: the psychometric properties and factor structure of the BMQ-CZ. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 47 (3), 341–348.
28. Patrick, A. R., Shrank, W. H., Glynn, R. J., Solomon, D. H., Dormuth, C. R., Avorn, J., Cadarette, S. M., Mogun, H. & Brookhart, M. A. (2011) The association between statin use and outcomes potentially attributable to an unhealthy lifestyle in older adults. *Value in Health*, 14 (4), 513–520.
29. Cronbach, L. J. (1951) Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*, 16 (3), 297–334.
30. Kim, J. H., Lee, W. Y., Hong, Y. P., Ryu, W. S., Lee, K. J., Lee, W. S. & Morisky, D. E. (2014) Psychometric properties of a short self-reported measure of medication adherence among patients with hypertension treated in a busy clinical setting in Korea. *Journal of Epidemiology*, 24 (2), 132–140.
31. Altman, D. G. (1991) *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman and Hall.
32. Shrout, P. E. & Fleiss, J. L. (1979) Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological Bulletin*, 86 (2), 420–428.
33. Korb-Savoldelli, V., Gillaizeau, F., Pouchot, J., Lenain, E., Postel-Vinay, N., Plouin, P. F., Durieux, P. & Sabatier, B. (2012) Validation of a French version of the 8-item Morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 14 (7), 429–434.
34. Becker, D. J., French, B., Morris, P. B., Silvent, E. & Gordon, R. Y. (2013) Phytosterols, red yeast rice, and lifestyle changes instead of statins: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *American Heart Journal*, 166 (1), 187–196.
35. Shalansky, S. J., Levy, A. R. & Ignaszewski, A. P. (2004) Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. *The Annals of Pharmacotherapy*, 38 (9), 1363–1368.
36. Al-Qazaz, H., Hassali, M. A., Shafic, A. A., Sulaiman, S. A., Sundram, S. & Morisky, D. E. (2010) The eight-item Morisky Medication Adherence Scale MMAS: translation and validation of the Malaysian version. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 90 (2), 216–221.
37. Tibaldi, G., Clatworthy, J., Torchio, E., Argentero, P., Munizza, C. & Horne, R. (2009) The utility of the Necessity–Concerns Framework in explaining treatment non-adherence in four chronic illness groups in Italy. *Chronic Illness*, 5 (2), 129–133.
38. Parris, E. S., Lawrence, D. B., Mohn, L. A. & Long, L. B. (2005) Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*, 28 (3), 595–599.
39. Mansur, A. P., Mattar, A. P., Tsubo, C. E., Simao, D. T., Yoshi, F. R. & Daci, K. (2001) Prescription and adherence to statins of patients with coronary artery disease and hypercholesterolemia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 76 (2), 111–118.
40. Lance, C. E., Butts, M. M. & Michels, L. C. (2006) The sources of four commonly reported cutoff criteria – what did they really say? *Organizational Research Methods*, 9 (2), 202–220.



SYSTEMATIC REVIEW

Healthy adherer effect – the pitfall in the interpretation of the effect of medication adherence on health outcomes

Katerina Ladova MSc,¹ Jiri Vlcek PhD Professor,² Magda Vytrisalova PharmD PhD³ and Josef Maly MSc PhD³

¹Postgraduate Student, ²Head of Department, ³Assistant Professor, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Department of Social and Clinical Pharmacy, Hradec Kralove, Czech Republic

Keywords

adherence, bias, drug therapy, health outcomes, healthy adherer effect, patient behaviour

Correspondence

Ms Katerina Ladova
Charles University in Prague
Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove
Department of Social and Clinical Pharmacy
Heyrovského 1203
500 05 Hradec Kralove
Czech Republic
E-mail: ladok5aa@faf.cuni.cz

Accepted for publication: 23 September 2013

doi:10.1111/jep.12095

Abstract

Rationale, aims and objectives Different designs of studies monitoring adherence may cause bias and subsequent unavailability to compare results. Healthy adherer effect (HAE) is a type of bias reflecting patient behaviour. It cannot be easily monitored in study population and can favourably affect health outcomes that may be incorrectly attributed to drug therapy. The aim of this paper was to assess the HAE impact on health outcomes of studies concerning medication adherence.

Methods Systematic review of literature from PubMed, EMBASE and Cochrane Register of Controlled Trials identified all randomized controlled or observational studies dealing with HAE. Included studies were analysed with respect to relationships between HAE, adherence to therapy and health outcomes.

Results Seven studies were identified – two randomized controlled and five cohort studies. Significant occurrence of HAE in relation to mortality was not observed while one study indicated the presence of HAE in relation to surrogate (bone mineral density). Cohort studies were mainly based on drug class effect, but HAE was not revealed. Factors associated with patient behaviour (e.g. smoking, regular preventive screening) were also not clearly associated with the occurrence of HAE, but their inclusion in design of cohort studies can help to detect health seeking behaviour.

Conclusion Only a few studies concerning HAE were found, but they did not obtain any consistent conclusions. HAE impact was supposed particularly on treatment outcomes that may be easier affected by patient behaviour. However, researchers and clinicians should be still aware of HAE, interpret results carefully and verified them in further studies.

Introduction

Adherence to therapy is an issue we meet still more frequently. It should not be neglected in the treatment strategy to address any nosologic units, as it is a highly variable factor affecting the response to therapy. Especially in long-term chronic diseases, non-adherence presents a global problem of crucial importance and may have not only health, but also social and economic consequences [1]. Emphasis on adequate adherence is therefore one of the pillars of minimizing risks of therapy [2].

Adherence is the matter of many research works. However, its understanding varies across studies that may lead to difficulties in the comparability of final results. Typical pitfall is terminological inconsistency, or how to evaluate and measure adherence, respectively. Usually, we use the definition of the World Health Organization, which describes adherence as the extent to which the

patients follow the advice of health care professionals. This range reflects patient behaviour in relation to drug use as well as other non-pharmacological interventions of health care workers [1]. Adherence may be referred to as a synonym for compliance [3] or more typically involves compliance and persistence [4]. The best option of adherence quantification is by way of evaluation of compliance (i.e. medication possession ratio or proportion of days covered) and persistence separately [5]. Measuring adherence is most often performed by self-report surveys and by analysis of prescription refill databases [6]. However, it is questionable whether every single instrument is sufficiently accurate and sensitive and if they are combined well with each other [7].

In addition to the definitions of terms and methods of measuring adherence, adherence may be influenced by the character of study population and therapeutic interventions, that is, all that may limit the ability to test the specific relationship between adherence to

therapy and health. As important determinants of adherence, there are factors based on patient behaviour, his/her attitudes, knowledge, expectations or opinions related to the treatment. These determinants vary individually and depend on the treatment plan [8]. Based on the behavioural indicators of the medication, or overall health, we may further identify adherence affecting phenomena and bias, such as the so called healthy adherer effect (HAE). However, such phenomena do not allow easy monitoring in study population, and the assessment of the extent of their influence may present difficulties either. The term bias is understood as any systematic error or deviation that can confound the final outcomes [9].

HAE was first named in 1980 [10]. It occurs in patients with high adherence to therapy and patients who also have a higher adherence to other treatments or health seeking behaviour (e.g. undergoing regular vaccinations, preventive medical check-ups and recommended screening unrelated to the disease itself, or follow healthy lifestyle). Any favourable effect on health outcomes can then be incorrectly attributed to drug therapy examined in the study [11,12]. The only metaanalysis focusing on HAE examined the relationship between medication adherence and mortality in more than 46 000 patients [13]. This study was motivated by an apparent paradox arising from previous works that indicated a reduced risk in mortality and morbidity in patients with high adherence to placebo. As shown in the metaanalysis, the risk of mortality decreased to about half in patients with high adherence to the active drug therapy and even to placebo and supported the assumption of HAE to be the link between medication adherence and a tendency to care of own health [13].

The aim of this paper was to assess the HAE impact on health outcomes of studies concerning medication adherence.

Methods

The paper gives a systematic overview of the literature from PubMed and EMBASE databases and Cochrane Central Register of Controlled Trials. Randomized controlled or observational studies dealing with HAE were included in the review and were searched using the keywords or phrases or the MeSH (Medical Subject Headings) Terms 'adherer' or 'healthy adherer' or 'healthy adherers' or 'healthy adherer effect' or 'healthy adherer bias', in the period 1950 to March 2013, limited to publications written in English. The earlier terms 'compliance bias', or 'adherence bias', part of which HAE has been reported, were also added to the search. Any papers in form of editorials, conference abstracts, comments, letters, experimental studies on animal models, economic analyses, reviews and metaanalysis were excluded. Consequently, abstracts of publications were revised and included studies analysed in respect of relationships between HAE, medication adherence and health outcomes.

Results

As shown in Fig. 1, seven publications were identified for this review, of which two were randomized controlled trials and five observational cohort studies. Table 1 demonstrates characteristics of these studies.

Two studies (Table 2) monitored HAE in measuring adherence to placebo and its effect on mortality, morbidity or surrogate.

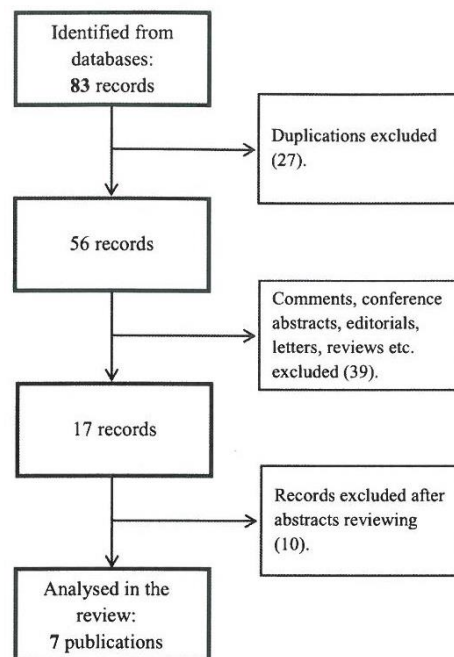


Figure 1 Search for relevant studies.

Significant occurrence of HAE in relation to mortality was not observed, while one study indicated the presence of HAE in relation to surrogate. Behaviour parameters possibly associated with the occurrence of HAE in these studies were taken into account only in case of smoking and self-reported health status [14,15].

Obias-Manno *et al.* [14] were the very first focused on the occurrence of HAE. They analysed whether HAE outweighs the antiarrhythmic effect of given antiarrhythmics, which in turn increase mortality. They provide evidence of significant dependence of adherence to pharmacotherapy on mortality in patients with rhythm disorders, but no such placebo dependence was noticed. Among the possible reasons of the lack of HAE, any of the various causes of mortality in patients with ventricular arrhythmias in relation to the presence of the ischemic disease were considered. Health seeking behaviour had low impact on mortality associated with arrhythmias whereas complications in the form of sudden cardiac death may have occurred unexpectedly in apparently healthy persons. Responsible health seeking behaviour (non-smoking included) and the resulting incidence of HAE did not play an important role in determining adherence to treatment and health outcomes [14].

Demonstrable effects of HAE were not detected neither by reducing the risk of fracture in women in primary and nor in the secondary prevention of osteoporosis, although a considerable decrease in risk of hip fractures was detected in patients with high adherence to placebo [15]. Significant associations were observed between high adherence to placebo and reduced loss of bone mineral density in hip than in group of women with poor adherence to placebo. While evaluating HAE the authors observed

Table 1 Characteristics of identified studies.

Study	Type of study	Adherence ascertainment period	Number, age of participants	New users	Baseline period	Adherence range	Measuring adherence	Main analysed health outcome*
Obias-Manno 1996 [14]	RCT	≥ 4 months	1 153; ≥ 18 years	Yes	NA	60–100%	Pill counts	Mortality
Rasmussen 2007 [18]	Cohort	12 months	31 455; ≥ 66 years	No	–	High: ≥ 80% PDC Medium: 40%–79% PDC Poor: < 40% PDC	Prescription refills	Mortality
Cadarette 2011 [16]	Cohort	6 months	32 697; ≥ 65 years	Yes	1 year	High: ≥ 80% PDC Medium: 50%–80% PDC Poor: ≤ 50% PDC	Pharmacy claims	Morbidity
Curtis 2011 [15]	RCT	≥ 12 months	6 469 (only women); > 65 years	No	–	High: ≥ 80% Poor: < 80%	Diaries, Pill counts	Morbidity Surrogate
Patrick 2011 [19]	Cohort	12 months	29 675; ≥ 65 years	Yes	1 year	High: 100% PDC	Prescription refills	Morbidity
Rublee 2012 [20]	Cohort	12 months	94 287; ≥ 18 years	Yes	1 year	Poor: no refills in last 90 days or < 60% PDC	Pharmacy claims	Morbidity
Curtis 2012 [17]	Cohort	6 months	7 105; ≥ 65 years	Yes	6 months	High: ≥ 80% MPR Medium: 50%–80% MPR Poor: < 50% MPR	Prescription refills	Morbidity

*In detail Tables 2 and 3.

MPR, medication possession ratio; NA, non-available; PDC, proportion of days covered; RCT, randomized controlled trial.

poorer adherence to placebo in smokers and ex-smokers or women with worse self-reported health status [15].

Five observational cohort studies examined the changes of analysed outcomes in patients with different adherence. The occurrence of HAE was analysed mainly on the basis of drug class effect (Table 3) that the selected outcome either improved, or it had no effect, or showed the opposite effect [16–18]. Two of the cohort studies were focused on the influence of risk of fractures [16,17]. The first study monitored whether high adherence to the therapy with raloxifen or calcitonin may result in reduced risk of non-vertebral fractures. This was compared with use of bisphosphonates that had proven the positive effect on non-vertebral fractures. The second study compared bisphosphonates therapy with calcium channel blockers (or angiotensin converting enzyme inhibitors), which have a neutral effect on the risk of osteoporotic fractures, and selective serotonin reuptake inhibitors, which increase the risk. Another study of Rasmussen *et al.* [18] investigated the effect of antihypertensive and lipid-lowering drugs on mortality after myocardial infarction. All these cohort studies using drug class effect confirmed the effectiveness of the examined drugs and did not detect factors as HAE potentially associated with adherence. Patients reporting high adherence to therapy in one study concerning osteoporosis underwent more frequently regular screening unrelated to the antiosteoporotic treatment, but there was no significant difference [16].

The projects by Patrick *et al.* [19], and Rublee *et al.* [20] had different designs if compared with other observational studies mentioned earlier. Following previous works [21,22], Patrick *et al.* analysed the relationships between adherence in patients with statin therapy in primary prevention of cardiovascular disease, and recommended preventive activities (e.g. mammography, flu vaccination, faecal occult blood testing), or surrogates unrelated to the use of lipid-lowering drugs, but potentially related to unhealthy lifestyle (e.g. dehydration – kidney stones, alcohol consumption and smoking – gastrointestinal bleeding, sun exposure – malignant melanoma, risky behaviour – sexually transmitted diseases). Because adherence to statin therapy was associated with increased participation in these preventive health activities and decreased incidence of adverse clinical outcomes unrelated to statin therapy, the authors suggested the possibility of using these strategies to analyse HAE in connection with chronic therapy in non-randomized studies [19]. Rublee *et al.* showed the same tendency between adherence and higher utilization of preventive services as well as lower risk of cardiovascular events. But, when they studied these relationships in secondary prevention, attendance of only selected services was related to medication adherence and only gender-specific preventive services were associated with reduction of cardiovascular events [20].

Discussion

Most of the studies mentioned earlier suggested that the existence of HAE is probable. It was however detected only on selected results of effective therapies. For example, bone mineral density may be more likely influenced by patient behaviour [15]. It is not yet clear what proportion HAE takes and to what extent it may affect adherence to therapy. Evaluation of HAE is not commonly included in study designs, and especially observational studies

Table 2 Randomized placebo controlled trials – analysis of medication adherence in relation to health outcomes.

Study	Active drug therapy	Health outcomes	Impact of adherence to drug therapy/placebo on health outcomes
Obias-Manno 1996 [14]	Eucaïnıd, flecainıd, moricizın	Arrhythmic mortality after myocardial infarction	10% ↑ adherence to drug therapy → > 3x ↑ mortality No association between mortality and adherence to placebo
Curtis 2011 [15]	Alendronate	BMD, risk of fractures	High adherence to alendronate → ↑ BMD (spine, hip) High adherence to placebo → ↓ BMD (hip)* Poor adherence to placebo → ↓↓ BMD (hip) High adherence to placebo → 33% ↓ risk of hip fracture than in poor adherence to placebo* High adherence to placebo → 0 impact on risk of other types of fractures

*Significant reduction in comparison with poor adherence to placebo.

*Non-significant.

BMD, bone mineral density

Table 3 Adherence in observational studies with use of drug class effect.

Study	Drug therapy	Health outcomes	Impact of adherence to drug class therapy on health outcomes	Factors analysed for potential association with HAE
Cadarette 2011 [16]	o-BIS, raloxifen, nasal calcitonin	Non-vertebral fracture risk (primary and secondary prevention of osteoporosis)	High adherence to o-BIS → 0 impact on fracture risk (primary prevention) High adherence to o-BIS → ↓ fracture risk (secondary prevention) High adherence to raloxifen → ↑ fracture risk (primary prevention) a 0 impact on fracture risk (secondary prevention) High adherence to calcitonin → 0 impact on fracture risk (primary and secondary prevention)	Flu and Pneumococcal vaccinations, preventive health services unrelated to osteoporosis (mammography, Papanicolaou test, lipid testing) BMD test Co-morbidities Other drug use
Curtis 2012 [17]	o-BIS, SSRI, CaB/ACEI	Fracture risk (secondary prevention of osteoporosis)	High adherence to o-BIS → ↓ fracture risk High adherence to SSRI → ↑ fracture risk No association between fracture risk and adherence to CaB/ACEI	Preventive health services unrelated to osteoporosis (mammography, prostate cancer screening, colorectal cancer screening), flu and pneumococcal vaccinations Co-morbidities Other drug use Co-morbidity index
Rasmussen 2007 [18]	BB, statins, CaB	Mortality (secondary prevention after acute myocardial infarction)	Medium adherence to statin (–BB) → 12% ↑ mortality than in patients with poor adherence Poor adherence to statin (–BB) → 25% ↑ mortality than in patients with high adherence No association between mortality and adherence to CaB	

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; BB, beta blockers; o-BIS, oral bisphosphonates; BMD, bone mineral density; CaB, calcium channel blockers; HAE, healthy adherer effect; SSRI, selective serotonin re-uptake inhibitors.

represent a major methodological space for the emergence of bias. The resulting data should thus be interpreted by researchers and clinicians very carefully [11,23].

In clinical practice, the occurrence of HAE is not a pitfall when adherence to preventive strategies as well as other treatments in terms of improving health is supported [24]. However, the reason why studies try to detect HAE is the effort to accurately estimate the level of adherence, to create interventions for adherence improvement, and to ensure cost-effectiveness of therapeutic inter-

ventions [25,26]. Phenomena such as HAE can complicate this, overestimate adherence, or incorrectly attribute the changes of therapeutic effect to analysed therapy instead of adherence to another therapy or to some preventive activity [11,27]. Besides HAE, other potential bias should also be noted as associated with patient behaviour. For example, healthy user effect occurs in patients who decide to use one of the preventive therapies and at the same time tend to undergo further therapy or prevention to support their health conditions [11,21].

Adherence should be measured ideally in relation to objective parameters (mortality, morbidity and particular surrogates). It should be also determined whether patient behaviour can affect the given output. Obias-Manno *et al.* [14] noted that HAE is not significantly associated with arrhythmic mortality in patients after myocardial infarction because health seeking behaviour did not significantly affect the reduction of mortality. In contrast, Dormuth *et al.* [22] reported fewer car accidents among patients with high adherence to statin therapy than those with low adherence. Patrick *et al.* [19] observed that high adherence to statin therapy reduced the incidence of myocardial infarction, but also that such patients underwent more preventive health activities and had less outcomes associated with unhealthy lifestyle. It followed that one cannot generalize a design for all nosologic units, or for any therapeutic intervention, respectively. However, patients' attitudes towards their health could be revealed by inclusion of evaluation of preventive health activities in the studies directly unrelated to the drug therapy examined in the study [19].

Smoking has been analysed most frequently from the simpler factors that may be associated with HAE [14,15]. Three out of six publications were focused on therapy of osteoporosis, but none of them studied other factors with their effect on health outcomes (fractures). Such factors would be, for instance, intake of calcium and vitamin D, fall prevention, physical activity or weight loss [15–17]. One of the reasons why these factors were not incorporated into the analyses could be the use of administrative data, or so-called health care utilization data, that do not contain information about these and other factors (use of over-the-counter drugs and food supplements, alcohol consumption, physical exercise, diet, depression, patient frailty etc.) [17,18,28]. However, administrative claims could capture data about various forms of preventive services, used as a marker of a healthy lifestyle [19,20].

The use of drug class effect for detecting HAE seems to be the suitable method in observational studies. All results corresponded with evidence-based medicine [16–18]. Only for raloxifen the significantly higher risk of non-vertebral fractures in primary prevention of osteoporosis was completely against the hypothesis. This could be explained by the not very low bone mineral density of patients entering the study in which the therapy with raloxifen may be ineffective [16].

Recommendation on how the impact of HAE and other immeasurable phenomena on measuring drug effects could be reduced and better controlled is to monitor adherence in cohort of new users compared with other users, ensure at least 1-year baseline period for excluding prior drug use, and account for the analysis patients who stopped or discontinued drug therapy as they are still on drug use. Finally, it is appropriate to evaluate all potential risk factors that may influence health outcomes [28,29]. It was not clear in the case of studies concerning osteoporosis whether adherence to other medication, possibly used by patients, had also been monitored. Each group of drugs should be evaluated separately considering adherence and drug effect, and the use of more drugs in new users could strongly reflect the influence of variables related to patient behaviour [28].

Different results can be achieved in primary and secondary prevention. Impact of HAE in primary prevention of asymptomatic diseases may probably be pronounced [20,30]. Most of the presented studies were also conducted in cohorts of elderly (≥ 65 years) even in homogeneous group of elderly and fragile patients

such influence of HAE is not expected as in younger and therefore healthier and more active population [15–17]. The question then becomes what would be the likelihood of the occurrence of HAE in other age categories. Interesting findings were delivered by Granger *et al.* [31] comprising patients of 18 years of age. Unlike to any other studies, they observed a significant reduction in mortality and hospitalization rates even in patients with high adherence to placebo.

In Granger *et al.*'s study [31], adherence was also not measured using analysis of prescription refills, as it happened in most other works. Again, it should be alert that there is no universal method of measuring adherence and it is advisable to avoid potential bias at least by suitable combination of different instruments. Nevertheless, the metaanalysis of Simpson *et al.* [13] tried to assess adherence grouping studies according to the used methods and term definitions while no crucial changes in final results were achieved.

Additionally, no significant, but relatively large reduction of risk of hip fractures in patients with high adherence to placebo was noticed in the controlled study of Curtis *et al.* [15]. If authors attributed the lower incidence of hip fractures because of HAE, it is noteworthy why this did not happen also to other types of fractures. As in cases of patients with high adherence to placebo, where patient behaviour was responsible for overall mortality reduction [31], a reduction of all types of fractures would be expected.

In this paper usual terms for HAE were used but extension of searching for this bias as well as detailed analysis concerning relationships between health seeking behaviour and medication adherence should be a topic for further research.

In conclusion, HAE belongs among potential methodological pitfalls in context of unmeasured variables affecting adherence and health outcomes. This phenomenon is still disputable in relation to its understanding in design of research works. Recently, several studies appeared concerning the reveal of this bias although they did not obtain any consistent conclusions. Medication adherence is probably associated with patient health awareness, which may lead to potential interference of health outcomes. HAE impact was supposed particularly on treatment outcomes which may be easier affected by patient behaviour. However, it is necessary to obtain more information about HAE and how to control HAE in assessing the impact of adherence on health outcomes.

Acknowledgements

The study was supported by the Charles University in Prague (Project SVV 267 005).

References

1. Sabaté, E. (2003) Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization 2003. Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf (last accessed 11 May 2013).
2. Vlcek, J., Maly, J. & Dosedel, M. (2009) Pharmaceutical care of patients with diabetes mellitus and its relationship to clinical pharmacy. *Vnitřní Lekarství*, 55, 384–388.
3. Cramer, J. A., Roy, A., Burrell, A., Fairchild, C. J., Fuldeore, M. J., Ollendorf, D. A. & Wong, P. K. (2008) Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value in Health*, 11, 44–47.

4. Dezii, C. M. (2001) Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. *Managed Care*, 10, 42–45.
5. Cadarette, S. M. & Burden, A. M. (2010) Measuring and improving adherence to osteoporosis pharmacotherapy. *Current Opinion in Rheumatology*, 22, 397–403.
6. Farmer, K. C. (1999) Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical Therapeutics*, 21, 1074–1090.
7. Shi, L., Liu, J., Koleva, Y., Fonseca, V., Kalsekar, A. & Pawaskar, M. (2010) Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics*, 28, 1097–1107.
8. Lee, S., Glendenning, P. & Inderjeeth, C. A. (2011) Efficacy, side effects and route of administration are more important than frequency of dosing of anti-osteoporosis treatments in determining patient adherence: a critical review of published articles from 1970 to 2009. *Osteoporosis International*, 22, 741–753.
9. Higgins, J. P. T. & Green, S. (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. Available at: <http://www.cochrane-handbook.org> (last accessed 11 May 2013).
10. Coronary Drug Project Research Group (1980) Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the Coronary Drug Project. *The New England Journal of Medicine*, 303, 1038–1041.
11. Shrank, W. H., Patrick, A. R. & Brookhart, M. A. (2011) Healthy user and related biases in observational studies of preventive interventions: a primer for physicians. *Journal of General Internal Medicine*, 26, 546–550.
12. Horwitz, R. I. & Horwitz, S. M. (1993) Adherence to treatment and health outcomes. *Archives of Internal Medicine*, 153, 1863–1868.
13. Simpson, S. H., Eurich, D. T., Majumdar, S. R., Padwal, R. S., Tsuyuki, R. T., Varney, J. & Johnson, J. A. (2006) A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 333, 1–6.
14. Obias-Manno, D., Friedmann, E., Brooks, M. M., Thomas, S. A., Haakenson, C., Morris, M., Wimbush, F., Somelofski, C. & Goldner, F. (1996) Adherence and arrhythmic mortality in the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *Annals of Epidemiology*, 6, 93–101.
15. Curtis, J. R., Delzell, E., Chen, L., Black, D., Ensrud, K., Judd, S., Safford, M. M., Schwartz, A. V. & Bauer, D. C. (2011) The relationship between bisphosphonate adherence and fracture: is it the behavior or the medication? Results from the placebo arm of the fracture intervention trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26, 683–688.
16. Cadarette, S. M., Solomon, D. H., Katz, J. N., Patrick, A. R. & Brookhart, M. A. (2011) Adherence to osteoporosis drugs and fracture prevention: no evidence of healthy adherer bias in a frail cohort of seniors. *Osteoporosis International*, 22, 943–954.
17. Curtis, J. R., Yun, H., Lange, J. L., Matthews, R., Matthews, R., Sharma, P., Saag, K. G. & Delzell, E. (2012) Does medication adherence itself confer fracture protection? An investigation of the healthy adherer effect in observational data. *Arthritis Care & Research*, 64, 1855–1863.
18. Rasmussen, J. N., Chong, A. & Alter, D. A. (2007) Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 297, 177–186.
19. Patrick, A. R., Shrank, W. H., Glynn, R. J., Solomon, D. H., Dormuth, C. R., Avorn, J., Cadarette, S. M., Mogun, H. & Brookhart, M. A. (2011) The association between statin use and outcomes potentially attributable to an unhealthy lifestyle in older adults. *Value in Health*, 14, 513–520.
20. Rublee, D. A., Chen, S. Y., Mardekian, J., Wu, N., Rao, P. & Boulanger, L. (2012) Evaluation of cardiovascular morbidity associated with adherence to atorvastatin therapy. *American Journal of Therapeutics*, 19, 24–32.
21. Brookhart, M. A., Patrick, A. R., Dormuth, C., Avorn, J., Shrank, W., Cadarette, S. M. & Solomon, D. H. (2007) Adherence to lipid-lowering therapy and the use of preventive health services: an investigation of the healthy user effect. *American Journal of Epidemiology*, 166, 348–354.
22. Dormuth, C. R., Patrick, A. R., Shrank, W. H., Wright, J. M., Glynn, R. J., Sutherland, J. & Brookhart, M. A. (2009) Statin adherence and risk of accidents: a cautionary tale. *Circulation*, 119, 2051–2057.
23. von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., Vandenbroucke, J. P. & STROBE Initiative (2007) The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*, 370, 1453–1457.
24. Chewing, B. (2006) The healthy adherer and the placebo effect. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 333, 18–19.
25. Lopert, R., Shoemaker, J. S., Davidoff, A., Shaffer, T., Abdulhalim, A. M., Lloyd, J. & Stuart, B. (2012) Medication adherence and Medicare expenditure among beneficiaries with heart failure. *American Journal of Managed Care*, 18, 556–563.
26. Stuart, B., Davidoff, A., Lopert, R., Shaffer, T., Samantha Shoemaker, J. & Lloyd, J. (2011) Does medication adherence lower Medicare spending among beneficiaries with diabetes? *Health Services Research*, 46, 1180–1199.
27. Shlipak, M. G., Angeja, B. G., Go, A. S., Frederick, P. D., Canto, J. G. & Grady, D. (2001) Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation*, 104, 2300–2304.
28. Nikitovic, M., Solomon, D. H. & Cadarette, S. M. (2010) Methods to examine the impact of compliance to osteoporosis pharmacotherapy on fracture risk: systematic review and recommendations. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 1, 149–162.
29. Ray, W. A. (2003) Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *American Journal of Epidemiology*, 158, 915–920.
30. Silverman, S. & Gold, D. T. (2010) Compliance and persistence with osteoporosis medications: a critical review of the literature. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 11, 275–280.
31. Granger, B. B., Swedberg, K., Ekman, I., *et al.* (2005) Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet*, 366, 2005–2011.

Možnosti měření adherence k léčbě u pacientů s osteoporózou

K. LÁDOVÁ, M. VYTRÍŠALOVÁ, J. VLČEK

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

SOUHRN

Ládová K., Vytríšalová M., Vlček J.: **Možnosti měření adherence k léčbě u pacientů s osteoporózou**
Nedostatečná adherence k léčbě je všeobecným problémem v terapii chronických onemocnění, zejména těch s asymptomatickým charakterem. Způsobem, jak toto riziko eliminovat, nebo alespoň kontrolovat, je monitorování adherence. K vlastnímu měření adherence jsou využívány metody, které hodnotí objektivní či subjektivní parametry pacientova přístupu k léčebnému plánu. Adherence k léčbě osteoporózy je obvykle měřena pomocí nepřímých metod. Mezi nejjednodušší a v praxi snadno aplikovatelné nástroje patří výpovědi pacienta, včetně dotazníkových šetření, a počítání tablet. Obě metody však zatěžuje významné riziko nadhodnocení adherence. Příslibem dalšího pokroku ve výzkumu adherence u osteoporózy jsou dotazníky specificky zaměřené na toto metabolické onemocnění. Za referenční standard nepřímých metod je nyní často považováno elektronické monitorování. Zejména prostřednictvím monitorovacích zařízení typu MEMS (Medication Event Monitoring System) je možné velmi přesně monitorovat adherenci k aktuálně probíhající terapii a sledovat konkrétní datum i čas užití léčiva. S úspěchem je toho využíváno například u specifického režimu anti-resorpční terapie osteoporózy. Analýzy záznamů o výdeji léčiv odráží dlouhodobé trendy léčby chronických onemocnění a přináší nejvěrnější obrázek o perzistenci.

V předkládaném článku jsou uvedené nepřímé metody podrobněji popsány. Dále jsou diskutovány jejich výhody a nevýhody i možnosti využití v měření adherence k léčbě osteoporózy.

Klíčová slova: adherence, compliance, persistence, elektronické monitorování, dotazník, počítání tablet, databáze, osteoporóza

SUMMARY

Ládová K., Vytríšalová M., Vlček J.: **Measures of adherence to therapy in patients with osteoporosis**
Poor adherence to therapy is a widespread problem in the treatment of chronic diseases, particularly in asymptomatic conditions. This risk may be eliminated, or at least controlled, by measuring the adherence. There are several methods which can evaluate objective and subjective parameters of the patient's approach to a treatment plan. Adherence to the therapy of osteoporosis is usually measured by indirect methods. Self-reports and pill counts, belonging to the simplest instruments, are easily applicable in clinical practice but there is a high risk of overestimation of the adherence. In the research of adherence to osteoporosis treatment, specific questionnaires on this metabolic disease seem to be very promising. Electronic monitoring is frequently considered a reference standard for indirect methods. Particularly the Medication Event Monitoring System can precisely assess adherence to current therapy by monitoring dates and times of drug administration. This has been successfully used, for example, in specific dosage regimes in antiresorptive therapy for osteoporosis. Prescription refill analysis reflects long-term trends in the therapy of chronic diseases and provides accurate assessment of persistence.

The article provides a description of the above indirect methods, including their advantages and disadvantages and their potential use in measuring adherence to the therapy of osteoporosis.

Keywords: adherence, compliance, persistence, electronic monitoring, questionnaire, pill counts, database, osteoporosis

Osteologický bulletin 2013;18(1):15–20

Adresa: Mgr. Kateřina Ládová, Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: ladok5aa@faf.cuni.cz

Došlo do redakce: 3. 10. 2012

Přijato k tisku: 21. 1. 2013

Úvod

Termín adherence lze definovat jako rozsah, ve kterém se pacient řídí doporučeními zdravotníka nebo standardními léčebnými postupy [1]. Adherence může být chápána jako synonymum compliance [2] nebo může zahrnovat compliance i perzistenci [3,4]. Různorodé chápání těchto pojmů je závislé na oboru, nemoci a na dalších klinických aspektech

a spolupráce pacienta se zdravotníkem nemusí vždy vyjadřovat stupeň aktivity pacienta ve spolurozhodování o léčebném režimu [3,4]. V kontextu s chronickým onemocněním je velmi důležitý termín perzistence, neboli doba trvání léčby od počátku do konce, případně do ukončení pozorování v rámci studie. Významným problémem je pak předčasné přerušování léčby, tzv. non-perzistence. Správná termi-

nologie a relevantní metodika měření adherence jsou potřebné pro vzájemnou kompatibilitu výzkumných prací a použití v praxi se všemi farmakoekonomickými aspekty [2].

V klinických studiích je adherence obecně vyšší než v běžné klinické praxi, ovšem nelze standardně definovat, jaké procento tvoří adekvátní adherenci k léčbě. U některých závažných onemocnění (např. HIV infekce) se považuje za adekvátní adherence přesahující 95 %, u ostatních onemocnění může být přijatelná kolem 80 % [3,5]. S klesající adherencí roste morbidita a mortalita a také náklady na léčbu [3].

Tak jako není adherence jednoznačně definována, není k dispozici standardní metoda pro její hodnocení. Mezi běžně používané nepřímé metody měření adherence k léčbě patří výpověď pacienta (často dotazníková šetření), elektronická monitorovací zařízení, počítání tablet a vyhodnocování záznamů z databází o výdeji léčiv. Pro úplnost problematiky jsou zde uvedeny i přímé metody měření adherence (monitorování léčiva či jeho metabolitů, monitorování biologických markerů léčiva, přímé pozorování pacienta), pomocí nichž lze sledovat aktuálně užívanou medikaci. Dále však v článku nejsou diskutovány [6].

Specifika adherence u osteoporózy

Osteoporóza (OP) patří mezi chronická onemocnění s velmi často bezpříznakovým průběhem. Asymptomatická podstata tohoto onemocnění je jedním z faktorů, které mohou negativně ovlivnit pacientovo chování ve vztahu k užívání léčiv. Dalšími aspekty, přispívajícími k non-adherenci v léčbě OP, jsou dlouhodobá léčba, specifický způsob užívání léčiv ve vztahu k potravě a denní době (např. bisfosfonáty), nežádoucí účinky vyskytující se v souvislosti s terapií, složitý léčebný režim (např. potřeba komedikace vápníkem a vitamínem D), chybějící možnosti pro tzv. self-monitoring a v neposlední řadě aspekty spojené s osobností pacienta [4,5]. Přibližně 50 % pacientů s OP nedodrží léčebný režim a/nebo přeruší léčbu během prvního roku [7] a třetina

až polovina pacientů se neřídí doporučeními o správném užívání medikace [8]. Přitom dostatečná adherence k léčbě prokazatelně vede ke snížení rizika zlomenin, počtu hospitalizací a nákladů na zdravotní péči [8,9].

Cílem sdělení je shrnout poznatky o použití vybraných metod měření adherence s jejich výhodami a limity i představit je jako nástroje pro měření adherence k léčbě OP.

Elektronická monitorovací zařízení

Elektronická monitorovací zařízení (EMZ) patří k metodám sledujícím datum a čas, kdy pacient užil svou dávku léčiva (tzv. timing compliance). K tomu jsou uzpůsobeny lékovky, blistrová balení, inhalační dávkovače či oční kapky detekující zmíněné parametry pomocí elektronických mikroprocesorů. Nejčastěji používanými EMZ je Medication Event Monitoring System (MEMS; AARDEX group, Švýcarsko). Představuje víčka se zabudovaným mikročipem, který zaznamenává otevírání příslušné lékovky pro perorální terapii. Nashromážděná data jsou při další návštěvě lékaře ze zařízení přenesena do počítače a analyzována.

Pomocí MEMS je možné sledovat nejen denní dávky, které pacient vynechává, ale také jak často a v jakých intervalech, a umožňuje porovnávat různé dávkové režimy. Poskytuje informace o poddávkování léčiva, užití nadbytečných dávek nebo o lékových prázdninách. Jejich použití je vhodné také u složitých dávkových režimů a k identifikování specifického chování pacienta, jako např. „syndrom bílého pláště“, kdy pacient značně zvýší adherenci před naplánovanou návštěvou lékaře. Vedle měření adherence nabízí MEMS možnost vlastního monitoringu prostřednictvím modelů s LCD displejem. Pacient si může sám kontrolovat počet užitých dávek během posledních 24 hodin a čas od posledního otevření lékovky. Jedním z úskalí MEMS je otevírání lékovky bez následné aplikace léčiva – pacient omylem či záměrně otevře nádobku s léčivem, aniž by léčivo užil. Dále MEMS nemonitoruje, zda pacient užil správnou

Tabulka 1
Nárůst BMD v oblasti bederní páteře v závislosti na compliance k léčbě risedronátem 5 mg jednou denně v různých dávkových režimech

Studie	Trvání (měsíce); zařazení do skupin	Počet center	Populace	Zvýšení BMD v % (počet pacientů)	
				před snídaní ^a	během dne ^b
FLEXIBLE DOSING study					
Kendler a kol. ¹⁶	6; randomizace	49 (USA, Kanada)	celý soubor	2,9 (289)	1,5 (263)
			celý soubor	4,4 (829)	3,2 (201)
IMPACT study	12; osobní preference	172 (Amerika,	compliance > 85 % ^c	4,5 (765)	3,6 (151)
Delmas a kol. ^{15, 16}		Evropa, Afrika,	compliance > 99 % ^c	4,4 (546)	4,2 (70)
		Austrálie)	důslednost v době užití ^d	4,4 (507)	4,2 (96)

^a před snídaní – 30 minut před prvním jídlem nebo pitím; ^b během dne – odstup alespoň 2 hod. od jakéhokoli jídla kromě snídaně a alespoň 30 minut před spaním; ^c počet užitých tablet; ^d lékovka MEMS otevřena během definovaného intervalu 1,5 hod.

Tabulka 2
Dotazníky specificky zaměřené na hodnocení adherence k léčbě osteoporózy

Dotazníkový instrument	ADEOS	OS-MMAS
Oblast hodnocení, koncept	přesvědčení, vnímání, chování, informovanost	převážně chování
Počet otázek	12	8
Odpovědi	ano/ne, 3stupňová Likertova škála	ano/ne, 5stupňová Likertova škála (1 položka)
Možné skóre	0–22	0–8
Korelace výsledků s ostatními metodami	MMAS, MPR (databáze), perzistence po dobu 9 měsíců	jiné SR – spokojenost s léčbou, potřebnost v terapii OP
Jazyk validované verze	angličtina, francouzština	angličtina

ADEOS – Adherence Evaluation of Osteoporosis Treatment; MMAS – Morisky Medication Adherence Scale; MPR – Medication Possession Ratio; OP – osteoporóza; OS-MMAS – Osteoporosis Specific Morisky Medication Adherence Scale; SR – Self Report

dávku léčiva. Lékovky s čipem mohou být pro pacienta i jinak nevhodné (zvyk užívat léčivo z jiné nádoby či blistru včetně používání dávkovačů na léky). K selhání metody může také vést vědomí, že je pacient neustále kontrolován prostřednictvím elektronického zařízení, či nepraktičnost při cestování. Předjetí těmto nevýhodám lze např. informováním pacientů o metodě [6,10,11]. Přestože se měření adherence prostřednictvím MEMS řadí mezi metody poskytující spolehlivá, konzistentní a kontinuální data o přístupu pacienta k terapii, především finanční náročnost celé metody znesnadňuje její aplikaci v klinické praxi a stejně tak v dlouhodobých studiích s velkým počtem pacientů [6,12].

První záznamy o používání EMZ v klinických studiích se začaly objevovat v polovině 90. let 20. století. Výsledky nepřímých metod nasvědčovaly, že adherence zjištěná pomocí EMZ je nižší, a postavily tuto metodu do pozice referenčního standardu [6]. Review z roku 2010 srovnávalo vzájemnou korelaci mezi EMZ a výpověďmi pacientů a výsledky potvrdily známá fakta. I přes rozdílnost uspořádání jednotlivých studií byla adherence hodnocená výpověďmi pacienta samotného vyšší (80 %) než adherence měřená pomocí EMZ (66 %). Většina studií prokázala střední až vysokou vzájemnou korelaci výsledků těchto metod. Nejčastěji se jednalo o studie léčby HIV, psychóz, hypertenze a dalších kardiovaskulárních onemocnění, diabetu mellitu či léčby u transplantovaných pacientů. Ve všech případech byla zahrnuta zejména dospělá populace [13]. U dětí užívajících především léčiva v tekutých lékových formách je využití MEMS omezené. Pro astmatické pacienty jsou určeny přístroje typu DOSER nebo MDILog, které měří změnu hmotnosti uniklého léčiva z odpovídající nádoby [10,12]. Pokud nemohou být některé perorální tablety jednoduše přeplněny do MEMS kvůli zachování stability léčiva v blistru, může být blister do MEMS nastříhán nebo mohou být použity EMZ pro blisterová balení. Ta se však ukazují v měření adherence jako méně přesná [14].

Použití MEMS v hodnocení adherence k léčbě OP není časté. V prospektivní roční multicentrické randomizované studii IMPACT [15] byly použity MEMS k měření adherence k léčbě perorálními bisfosfonáty (BIS) podávanými jed-

nou denně u žen s postmenopauzální OP. Každé tři měsíce bylo víčko s mikroprocesorem přesunuto na nově naplněné lékovky. Metoda elektronického monitorování zde byla použita u pacientů randomizovaných do dvou skupin, z nichž jedna obdržela výsledky stanovení markerů kostní resorpce. Na první návštěvě byla zaznamenána vyšší adherence (procento pacientů, kteří byli zároveň perzistentní i compliantní) u pacientů, kteří obdrželi výsledky. Vynechávání dávek u pacientů, kteří pokračovali v léčbě, se v celkovém hodnocení adherence projevilo u obou skupin podobně, stejně jako se přibližně shodovala perzistence. Ta byla u podávání BIS jednou denně v průběhu jednoho roku zhruba 80 %. Vědomí, že je pacient monitorován, mohlo adherenci zvýšit. Studie také potvrdila nezbytnost kombinovat metody hodnocení adherence u chronických onemocnění. Poskytnutí informace o pozitivních výsledcích stanovení markerů (zlepšení) bylo spojeno se zvýšením perzistence, ale jiné výsledky (setrvalý stav, zhoršení) perzistenci neovlivnily nebo snížily. Znalost negativních výsledků se tedy stala pro pacienty překážkou v pokračování léčby [15].

Další šetření se zabývalo změnami hodnot kostní hustoty (BMD) v oblasti bederní páteře při užívání risedronátu jednou denně před snídaní nebo během dne (detailněji *tab. 1*). MEMS zde byly využity pro monitorování specifického režimu typického pro BIS a cílem bylo zjistit, zda je účinnost a bezpečnost léčiva podávaného v různých denních režimech porovnatelná. Užívání před snídaní (MEMS zaznamenaly čas mezi 4:00 až 8:59) bylo spojeno s výraznějším navýšením BMD bederní páteře, nicméně rovnocenného efektu by dosáhli i pacienti užívající risedronát během dne, pokud by léčivo užívali přesně dle instrukcí. Různé přírůstky BMD mohly být dále ovlivněny kulturními a stravovacími zvyklostmi, nikoliv však výskytem nežádoucích účinků. Jejich incidence byla u obou režimů stejná [15,16].

Strategií vedoucí ke zlepšení adherence k léčbě je mimo jiné prodloužení intervalu mezi jednotlivými dávkami. Je snaha srovnávat adherenci k týdenním, měsíčním nebo ročním aplikacím léčiva [5]. Kendler a kol. [17] sledovali v roční studii adherenci k léčbě denosumabem (60 mg) podávaným subkutánně v půlročních intervalech vzhledem

k alendronátu (70 mg) v týdenní dávce. Alendronát byl dispensován v MEMS a non-adherence po 12 měsících byla o 42 % vyšší než u denosumabu. Pacient byl adherentní k léčbě, pokud splnil kritéria zároveň pro compliance a perzistenci: obdržel obě dávky denosumabu v 1. a 6. měsíci studie a dostavil se na další návštěvu ve 12. měsíci v určeném termínu, nebo užil alespoň 80 % tablet alendronátu, alespoň 2 tablety v posledním měsíci a dostavil se na další návštěvu ve 12. měsíci v určeném termínu. Adherence k léčbě alendronátem byla vyšší (77 %) než v dříve publikovaných studiích [7,9], což je opět možné vysvětlit povědomím pacienta o elektronické kontrole léčebného režimu. K zajištění účinnosti (snížení rizika zlomenin) stanovili tedy autoři u denosumabu potřebu 100% compliance i perzistence, zatímco u alendronátu se předpokládala vyšší variabilita ovlivnění účinnosti adherencí (hranice 80 %). Pokud by ale byla vyžadována i u alendronátu 100% adherence, klesla by adherence z výše uvedených 77 % na pouhých 19 % [17].

Dotazníková šetření

Tradiční nepřímou metodou měření adherence k léčbě je vlastní výpověď pacienta (tzv. self-report), kam patří dotazníky, deníky vedené pacienty nebo rozhovory s pacienty (osobní nebo telefonické interview). Představují levné, snadno aplikovatelné a časově nenáročné nástroje, které lze použít i v dlouhodobých průzkumech s velkým počtem probandů. Avšak právě subjektivita výpovědi pacienta často znemožňuje získat relevantní výsledky, proto je vhodná kombinace s jinými metodami. Hlavní nevýhodou je především nejistota, do jaké míry respondenti odpovídají pravdivě na kladené otázky. Vysoká adherence zde může být známkou nadhodnocení adherence. V rozhovorech se objevuje zejména problém ve schopnosti konstruovat otázky a klást je srozumitelně bez citového zaujetí a v interpretaci odpovědí. Negativně formulované otázky tak mohou významně ovlivnit odpověď respondenta [6,7].

Morisky a kol. vytvořili 4-otázkový dotazník Morisky Medication Adherence Scale (MMAS), často používaný v klinických studiích, a to i v kombinaci s ostatními nástroji pro měření adherence. Dotazník byl původně zkonstruován jako screeningový nástroj nízké adherence k antihypertenzní terapii. Již sami autoři předpokládali, díky jeho

jednoduchosti a snadné aplikovatelnosti, použití i u jiných chronických onemocnění. Senzitivita dotazníku, vyjadřující míru pravděpodobnosti zjištění adherence u adherentního pacienta, byla 81 %. Specificita, udávající míru pravděpodobnosti zjištění non-adherence u non-adherentního pacienta, byla pouze 44 % a celková přesnost dotazníku předpovědět nízkou adherenci k léčbě 69 % [18]. Podle review Shi a kol. byl tento dotazník druhým nejčastěji používaným dotazníkem v příslušné literatuře a ukázal dobrou validitu s MEMS [13]. MMAS byl později rozšířen o další 4 otázky zaměřené na chování pacienta (MMAS-8), s 93% senzitivitou a 53% specificitou [19]. Pomocí MEMS byl validován například i dotazník the Brief Medication Questionnaire obsahující tři okruhy otázek týkající se léčebného režimu, důvěry v léčbu a zapomnětlivosti s ohledem na léčebný režim [20].

Jedním z modelů založených na důvěře a postojích pacienta je i teorie plánovaného chování. Jeví se perspektivně v hodnocení adherence k léčbě a prostřednictvím nepřímého dotazování může nadhodnocení adherence omezit [21].

Výpověď pacienta vykazuje střední až silnou korelaci s EMZ a s ostatními nástroji měření adherence. Z toho interview je nejméně kompatibilní s jinými metodami měření adherence (např. nelze vždy zajistit anonymitu) [22]. Nejčastěji byly používány the Adult/Pediatric AIDS Clinical Trial Group, MMAS, the Brief Medication Questionnaire a Vizualní analogová škála. Všechny vykazovaly dobrou validitu s MEMS. Ve srovnání s výše uvedenými instrumenty korelovaly výsledky zjištěné pomocí nepojmenovaných nestandardizovaných dotazníků s MEMS jen slabě. Jejich validita může být tedy shledána jako nedostatečná pro další použití [13].

Ani jeden z uvedených instrumentů nebyl primárně určen pro zjišťování adherence u osteoporotické populace. K měření adherence k léčbě OP byly v nedávné době validovány 2 dotazníkové instrumenty: Adherence Evaluation of Osteoporosis Treatment, ADEOS [23], a Osteoporosis Specific Morisky Medication Adherence Scale, OS-MMAS [24], viz *tab. 2*. Jedná se o konkurenceschopné průkopníky v hodnocení adherence postmenopauzálních žen k chronické perorální léčbě OP a mohou sloužit k získání nových poznatků o adherenci k léčbě OP, které byly dosud zjišťovány jen pomocí nespecifických metod.

Tabulka 3

Nejčastější ukazatele adherence (compliance a perzistence) užívané v analýzách vyzvednutých receptů

Aspekt adherence	Ukazatel	Nejčastěji uváděné výstupy
Compliance	MPR = období pokryté sledovanou medikací/sledované období	MPR v definovaném časovém období % pacientů s MPR \geq 80 % během definovaného období
Perzistence	% pacientů setrvávajících na předepsané medikaci	% pacientů setrvávajících na předepsané medikaci za 12 měsíců křivky persistence ukazující % pacientů setrvávajících na terapii v průběhu 1–2 let (persistence curves)

MPR – Medication Possession Ratio

Počítání tablet

Počítání tablet, tzv. pill counts, je další tradiční nepřímou metodou měření adherence k léčbě. Počítání tablet bylo označováno jako referenční standard pro ostatní metody, ačkoliv přesnost (tzn. podíl pacientů, kteří jsou správně identifikováni jako adherentní nebo non-adherentní) je obecně srovnatelná, respektive není větší než u ostatních metod [6]. Počítání tablet se spolu s dotazníky používalo k měření adherence již od 70. let minulého století a ani jeden nástroj neprokázal dostatečně vysokou specifitu a senzitivitu. Naopak byla detekována až 40% neshoda mezi oběma metodami [6]. Počítání tablet je kvantitativní metodou, kdy jsou spočítány zbylé dávky léčiva, které pacient nevyužil od posledního výdeje. Nezbytné je u této metody určit přesné datum, odkdy je zahájeno užívání léčiva [25]. Slabou stránkou metody jsou zejména samotní pacienti, kteří mohou záměrně manipulovat léčivem, resp. s počtem tablet. Podíl se na tom může jejich vědomí, že neužitá tablety jsou známkou non-adherence nebo fakt, že jsou monitorováni. Nežádoucí chování pacienta může souviset i s vlastním onemocněním [6,26].

Pro počítání tablet je příznačné nadhodnocení adherence k léčbě. Nepraktičnost a časová náročnost metody znesnadňuje její uplatnění v běžné klinické praxi. Dále metoda neumožňuje odhalit příčinu non-adherence či určit do jaké míry (ne)koresponduje pacientovo chování s navrženým dávkovým režimem. Jako technologický pokrok v počítání tablet lze označit EMZ, které samy zaznamenávají užití léčiva, případně vytvoření tzv. i-pill aplikací, které by mohly zjednodušit manipulaci, poskytnout validnější hodnoty a aktivněji zapojit pacienta do péče o své onemocnění. Alternativou počítání tablet je vážení inhalačních přípravků nebo kapek k počtu inhalací, respektive odkapaným kapkám [3,6,26].

Počítání tablet je mimo jiné vhodnou doplňující metodou k měření adherence k antiosteoporotické medikaci. Ve studii IMPACT byla detekována průměrná adherence k suplementaci vápníkem a vitamínem D 99 %, nicméně autoři tuto skutečnost nediskutovali, proto lze předpokládat nadhodnocení adherence [15]. Ve studii analyzující adherenci k léčbě denosumabem a perorálními BIS vyšla signifikantní korelace ($p < 0,001$) mezi adherencí měřenou pomocí MEMS (77 %) a počítáním tablet (78 %), což potvrdilo, že pacienti užívali léčivo z MEMS dle pokynů [17].

Analýza záznamů o výdeji léčiv

Metoda známá jako „prescription refill analysis“ představuje velmi přesné měření primární adherence k léčbě (vyzvednutí léčiva v lékárně na základě lékařského předpisu, „willingness to comply“). Analýzy pocházejí nejčastěji z USA, Kanady nebo evropských zemí (např. Nizozemsko), které mají propracovaný systém shromažďování údajů o zdravotní péči. Do velké míry jsou závislé na systému poskytování zdravotních služeb, způsobu preskripce a na úhradách ze zdravotního pojištění. Výhodou metody je sledování obrovského počtu pacientů v delším časovém období (populační studie). Většinou ale není možný monitoring volně prodejných léčiv, léčiv podávaných během hospitalizace a alternativních způsobů distribuce léčiv. Na rozdíl

od vlastní výpovědi pacienta, kdy může být adherence monitorována již během počátečních kontaktů s pacientem, lze analýzu záznamů vydaných léčiv provést až s určitým zpožděním. Přestože výdej léčiva negarantuje skutečné užití léčiva, tento typ studie velmi dobře ukazuje dlouhodobé trendy v přístupu k léčbě. Jedná se o nejhodnější metodu měření perzistence [7,9,27,28,29].

V případě léčby antiosteoporotiky tato metoda odhalila nízkou perzistenci (po roce léčby často menší než 50 %) a delší prodlevy v léčbě [5]. Stále intenzivněji diskutované dlouhodobé přetrvání účinku (snížené riziko zlomenin určitou dobu po přerušení léčby) může zmírňovat negativní důsledky nízké perzistence [30]. Zásadním problémem, který vzhledem k prolongovaným dávkovým intervalům u bisfosfonátů nabývá ještě většího významu, je tedy definování prodlevy (refill gap) ve vyzvednutí receptu, která je ještě přípustná a neznamená přerušení léčby. Dalším důležitým aspektem, který je třeba metodicky řešit, je záměna jednoho léčiva za druhé. Většinou jsou sledováni noví uživatelé léčiva, protože riziko přerušení léčby je nejvyšší na počátku terapie a postupně klesá. Výběr pacientů začínajících s určitou terapií (podle definovaných kritérií) tak omezuje selekční bias (sledování perzistence „v perzistentní populaci“). Je definováno časové okno (drug-free period) před sledovaným obdobím, ve kterém pacient nemá záznam o vyzvednutí sledované medikace [31]. Metodou analýzy záznamů o výdeji léčiv bohužel nelze dostatečně přesně popsat adherenci k suplementaci vápníkem a vitamínem D. Roli hraje nejen dostupnost léčivých přípravků ve formě volně prodejných léčiv a doplňků stravy, ale i míra úhrady léčivých přípravků ze zdravotního pojištění [32]. Situace může být komplikována i neexistencí lékových záznamů v lékárně nebo omezenou možností sdílení zdravotnické dokumentace. Velkou výhodou metody je naopak používání standardních výstupních ukazatelů compliance a perzistence (tab. 3).

Závěr

Existují různé nástroje k měření adherence k léčbě, žádný se však neukazuje jako dostatečně vhodný pro hodnocení všech hledisek spojených s (non)adherencí. Metody jsou často nepraktické, finančně náročné a nedostatečně objektivní. Pro získání validních výsledků, které by mimo jiné sloužily k odhalení důvodů non-adherence a přispěly k její eliminaci, je nezbytné tyto nástroje kombinovat. Osteoporóza je onemocnění, jehož často „tichý“ charakter oslabuje vnímání rizika nemoci a snižuje motivaci pacientů ke spolupráci se zdravotníky. Je třeba vytvořit jednoduché strategie k detekci non-adherence se zaměřením na zpětnou vazbu, která umožní vnímat a pochopit postoje pacienta k léčbě. Metodou s pravděpodobně největším potenciálem pro měření adherence jsou monitorovací zařízení založená na IT technologiích, která hodnotí nejen míru adherence k perorální léčbě, ale také mohou usnadnit pacientovi kontrolu nad dávkovým režimem. Nejvýznamnějším současným představitelem těchto technologií jsou zařízení typu MEMS, využitelná i u antiosteoporotické terapie. Nadějně se při sledování adherence jeví zejména jejich kombinace s dotazníky specificky zaměřenými na OP.

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy v Praze (SVV 265 005).

Literatura

- Sabaté E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organisation 2003. [online]. c2012 [cit. 2012-06-20]. http://www.who.int/topics/family_planning/en/.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11:44–47.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–497.
- Vyřísálová M. Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá. *Remedia* 2009;19:225–230.
- Cadarette SM, Burden AM. Measuring and improving adherence to osteoporosis pharmacotherapy. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:397–403.
- Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999;21:1074–1090.
- 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.
- 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.
- Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2010;21:1943–1951.
- Ingerski LM, Hente EA, Modi AC et al. Electronic measurement of medication adherence in pediatric chronic illness: a review of measures. *J Pediatr* 2011;159:528–534.
- van den Boogaard J, Lyimo RA, Boeree MJ et al. Electronic monitoring of treatment adherence and validation of alternative adherence measures in tuberculosis patients: a pilot study. *Bull World Health Organ* 2011;89:632–639.
- Müller AD, Jaspan HB, Myer L et al. Standard measures are inadequate to monitor pediatric adherence in a resource-limited setting. *AIDS Behav* 2011;15:422–431.
- Shi L, Liu J, Koleva Y et al. Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics* 2010;28:1097–1107.
- De Bleser L, De Geest S, Vandenbroeck S et al. How accurate are electronic monitoring devices? A laboratory study testing two devices to measure medication adherence. *Sensors (Basel)* 2010;10:1652–1660.
- Delmas PD, Vrijens B, Eastell R et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1296–1304.
- Kendler DL, Ringe JD, Ste-Marie LG et al. Risedronate dosing before breakfast compared with dosing later in the day in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:1895–1902.
- Kendler DL, McClung MR, Freemantle N et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int* 2011;22:1725–1735.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67–74.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:348–354.
- Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns* 1999;37:113–124.
- Ajzen I. The theory of planned behaviour: reactions and reflections. *Psychol Health* 2011;26:1113–1127.
- Garber MC, Nau DP, Erickson SR et al. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. *Med Care* 2004;42:649–652.
- Breuil V, Cortet B, Cotté FE et al. Validation of the adherence evaluation of osteoporosis treatment (ADEOS) questionnaire for osteoporotic post-menopausal women. *Osteoporos Int* 2012;23:445–455.
- Reynolds K, Viswanathan HN, O'Malley CD et al. Psychometric properties of the Osteoporosis-specific Morisky Medication Adherence Scale in postmenopausal women with osteoporosis newly treated with bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2012;46:659–670.
- Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43, Suppl 1:S79–87.
- Spoelstra SL, Given CW. Assessment and measurement of adherence to oral anti-neoplastic agents. *Semin Oncol Nurs* 2011;27:116–132.
- Netelenbos JC, Geusens PP, Ypma G et al. Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis—a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. *Osteoporos Int* 2011;22:1537–1546.
- Cotté FE, Fardellone P, Mercier F et al. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010;21:145–155.
- Ziller V, Kostev K, Kyvernitakis I et al. Persistence and compliance of medications used in the treatment of osteoporosis—analysis using a large scale, representative, longitudinal German database. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50:315–322.
- Kanis JA, Cooper C, Hilgsmann M et al. Partial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011;22:2565–2573.
- Dezji CM. Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. *Manag Care* 2001;10:42–45.
- Informace pro pacienty a zdravotníky. SUKL. [online]. c2012 [cit. 2012-9-27]. <http://www.sukl.cz/leciva/informace-pro-pacienty-a-zdravotnicke-pracovniky>.

Farmaceutická péče v kardiovaskulární prevenci

Kateřina Ládová, Petra Matoulková

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

Kardiovaskulární (KV) prevence je jedním z důvodů poklesu KV mortality a morbidity, proto je nezbytné věnovat jí maximální pozornost. Předkládaný článek poukazuje na vybrané aspekty související se zapojením farmaceuta do KV prevence v rámci dispenzační a konzultační činnosti v lékárně. Je nastíněno, jak může farmaceut přispět k záchytu pacientů s KV rizikem a následně vhodně intervenovat, především racionálně vedenými nefarmakologickými opatřeními. Nechybí ani zmínka o minimalizaci rizik spojených s podáním léčiv, která mohou KV riziko zvyšovat, a o bariérách poskytování farmaceutické péče v KV prevenci.

Klíčová slova: farmaceutická péče, kardiovaskulární riziko, prevence, rizikové faktory.

Pharmaceutical care in cardiovascular prevention

Cardiovascular (CV) prevention is one of the reasons of CV mortality and morbidity decrease, therefore it is necessary to pay maximum attention to it. This paper introduce some aspects related to the involvement of pharmacists in CV prevention within dispensing and counseling activities in the pharmacy. There is outlined how pharmacists can contribute to the identification of patients with CV risk and consequently intervene appropriately, especially by rational non-pharmacological approaches. Minimization of risks associated with use of drugs which can increase CV risk and barriers in providing of pharmaceutical care in CV prevention are also included.

Key words: pharmaceutical care, cardiovascular risk, prevention, risk factors.

Prakt. lékařem. 2014; 10(5): 180–184

Úvod

Kardiovaskulární (KV) onemocnění aterosklerotické etiologie je v Evropě včetně České republiky (ČR) hlavní příčinou předčasného úmrtí, a to i přesto, že za posledních několik desítek let KV mortalita klesla. Současně je toto onemocnění velmi častou příčinou invalidity pacientů, což přispívá k rostoucím nákladům na zdravotní péči (1, 2). Důvodem poklesu mortality jsou nejen léčebné intervence (v případě KV onemocnění zejména farmakoterapie), ale ve vysoké míře také prevence. Světová zdravotnická organizace (SZO) poukazuje na fakt, že až u třetí části osob lze KV mortalitu ovlivnit adekvátními změnami v životním stylu (2). Tento přístup je proto hlavním pilířem všech preventivních opatření u KV onemocnění. Toto je třeba brát v úvahu i při poskytování farmaceutické péče, neboť se jedná o každodenní činnost s cílem mimo jiné přispět ke snížení KV morbidity a mortality (3).

Strategií farmaceutické péče je maximalizace účinku a minimalizace rizik zvolené farmakoterapie za podpory adherence a optimalizace nákladů (4). Výsledkem této činnosti by mělo být dosažení žádoucích zdravotních výsledků a zvýšení nebo alespoň zachování stávající kvality života pacienta (3, 5). Snahou prevence KV onemocnění je dosáhnout snížení KV rizika a udržet ho, pokud možno, nízké po celý život (1, 6).

Farmaceutická péče odráží současný pohled na transformaci role farmaceuta, který je více orientovaný na pacienta, oproti tradiční roli zaměřené spíše na přípravku/léčivo (7). Tím roste význam farmaceuta v oblasti veřejného zdraví, i když se zá-

roveň zvyšují nároky na výkon tohoto povolání s ohledem na další činnosti zahrnující edukaci pacientů, konzultační činnost, kontinuální sledování adherence pacienta, vyhodnocení situace, kdy odeslat pacienta k lékaři, screening rizikových faktorů (RF) u chronických onemocnění, revizi farmakoterapie apod. (8). Je nasnadě, že v rámci preventivních aktivit KV onemocnění nachází farmaceut dostatečný prostor při identifikaci hlavních RF (arteriální hypertenze, dyslipidemie, prediabetes/diabetes mellitus), čímž může včas upozornit na riziko manifestace KV onemocnění a vznik KV komplikací. Také se může významně uplatnit v edukaci pacientů (nefarmakologické přístupy, vysvětlení a motivace k řešení RF apod.) (8, 9). Menší zájem o prevence RF spojené s chováním pacienta (kouření, pohybová aktivita, stravovací návyky, snižování tělesné hmotnosti apod.) ze strany farmaceutů může být spjat s bariérami v poskytování farmaceutické péče a nepropojením těchto aktivit s dispenzací léčivých přípravků. Přítom racionální volba nefarmakologických opatření představuje jednu z důležitých strategií

maximalizace účinku terapie (3, 9). Předkládaný článek má za cíl nastínit některé aspekty související se zapojením farmaceuta do KV prevence, zejména při dispenzační a konzultační činnosti v lékárně.

Prevence

KV prevenci lze definovat jako koordinovaný soubor činností na úrovni populace či jedince vedoucích k eradikaci, eliminaci či minimalizaci rizika KV onemocnění a jejich následků (6). Prevence navíc představuje dlouhodobě nákladově efektivní přístup v redukci KV rizika (2, 10). Jak již bylo zmíněno, nezbytnou součástí všech preventivních přístupů je úprava životního stylu a eliminace ovlivnitelných RF. Rozvoj KV onemocnění úzce souvisí především s kouřením, nezdravými stravovacími návyky, nízkou pohybovou aktivitou a psychosociálním stresem. V součinnosti s odbornými společnostmi a za oficiální podpory většiny vlád evropských zemí vznikl veřejný konsenzus charakteristik, při jejichž dodržování by měla taková popula-

Tabulka 1. Charakteristiky zdravé populace na rozdíl od osob s kardiovaskulárním onemocněním (dle 6)

Nekuřáctví
Adekvátní fyzická aktivita (alespoň 30 min pětkrát týdně)
Zdravé dietní návyky
Vyvarovat se nadváhy a obezity
Krevní tlak < 140/90 mm Hg
Sérový cholesterol < 5 mmol/l
Normální glukózový metabolismus
Vyhýbat se nadměrnému stresu

Tabulka 2. Strategie prevence kardiovaskulárních onemocnění z epidemiologického hlediska (11)

Primární prevence (asymptomatické stadium)	Sekundární prevence (přítomné kardiovaskulární onemocnění; často asymptomatické stadium)	Terciární prevence (přítomné kardiovaskulární onemocnění; symptomatické stadium)
Zamezit vzniku rizikových faktorů	Identifikace onemocnění a eliminace rizikových faktorů	Zabránění progresi onemocnění a vzniku komplikací
Zdravý životní styl	Stabilizace aterosklerotického plátu	Zabránění recidivě
Zdravé prostředí	+ primární prevence	+ primární a sekundární prevence

Tabulka 3. Klasifikace kardiovaskulárního rizika (1, 6, 13)

Velmi vysoké riziko
Manifétní KV onemocnění (ICHs, CMP, aneurysma abdominální aorty aj.) Subklinická ateroskleróza (potvrzená např. ultrazvukem) Diabetes mellitus s orgánovým poškozením nebo alespoň 1 RF (kouření, ↑ celkový cholesterol a triacylglyceroly, ↓ HDL, ↑ krevní tlak, ↑ glykemie nalačno) SCORE ≥ 10% Chronická renální insuficience (GF < 30 ml/min/1,73 m ²)
Vysoké riziko
SCORE ≥ 5% až < 10% Jeden velmi silný RF (těžká hypertenze, familiární hypercholesterolemie apod.) Diabetes mellitus bez orgánového poškození nebo bez RF Chronická renální insuficience (GF 30–59 ml/min/1,73 m ²)
Střední riziko
SCORE ≥ 1% až < 5%
Nízké riziko
SCORE < 1%

CMP – cévní mozková příhoda, GF – glomerulární filtrace, ICHS – ischemická choroba srdeční, KV – kardiovaskulární, RF – rizikový faktor

ce zůstat zdravá, respektive nemělo by se u ní zvyšovat KV riziko (tabulka 1) (6).

V dnešní době je pozornost zaměřena zejména na populaci s manifestovaným KV onemocněním (sekundární prevence) nebo na osoby ve vysokém riziku první aterosklerotické KV příhody, u kterých se kumuluje několik RF (primární prevence). Podle epidemiologické klasifikace (tabulka 2) bychom tyto dva stupně prevence označili jako sekundární a terciární prevenci, přičemž strategií primární prevence by bylo zamezení vzniku RF (11). Tento pohled se zdá být výhodnější v prevenci u mladých či velmi starých osob (nad 80–85 let) bez projevů KV onemocnění, respektive osob s nízkým nebo středním KV rizikem, u nichž může být důraz na prevenci často opomíjen (12). Limity prevence u těchto osob jsou pravděpodobně způsobeny nedostatkem doporučení a přesvědčivých důkazů, jak tuto prevenci provádět a jaký je její benefit. Přesto racionálně vedené nefarmakologické intervence směřující k nízkému KV riziku hrají i u těchto skupin osob důležitou roli (13).

Využití diskutovaných kategorizací nemusí být v praxi vždy uplatnitelné, a to zejména kvůli výskytu přidružených RF a postupné progresi aterosklerózy. Proto vzniklo následující rozdělení preventivních strategií:

- Populační prevence – celoplošná redukce KV rizika (manifestace KV onemocnění) úpravou životního stylu a prostředí, ve kterém žijeme.

- Prevence u vysoce rizikových osob – redukce RF u osob s nejvyšším rizikem, a to nejen těch s manifestovaným KV onemocněním, ale i bez KV onemocnění s vysokým KV rizikem (6).

Pro úplnost je třeba pozastavit se nad limity KV prevence, které mohou významně ovlivnit rutinní implementaci prevence v praxi. Především jsou to úskalí související se sledováním prospěšnosti prevence (morbidita, mortalita, surrogát) a opomenout nelze ani non-adherenci pacientů a zdravotníků nebo nežádoucí účinky terapie podávané na snížení KV rizika. Z pohledu farmaceutické péče považujeme za vhodné připomenout nutnost minimalizace vlivu potenciálních nebo manifestovaných lékových problémů souvisejících s léčivými zvyšujícími KV riziko (viz dále).

Zhodnocení KV rizika

Kumulací RF roste KV riziko. Mezi nezávislé RF určující absolutní KV riziko patří věk, pohlaví, kouření v anamnéze a hodnoty krevního tlaku a cholesterolu. Nicméně je třeba brát do úvahy i vliv dalších faktorů, které nebývají zohledňovány ve skórovacích algoritmech, avšak mohou potenciálně KV riziko zvýšit (sedavý způsob života, pozitivní rodinná anamnéza, závažná nebo středně závažná renální insuficience apod.). Vyšší zatížení RF je pozorováno i u osob sociálně deprivovaných či etnických menšin (1).

Osoby s již manifestovaným KV onemocněním automaticky patří do kategorie (velmi) vysokého rizika, přičemž je u nich potřeba okamžitého zásahu vedoucího k eliminaci RF. U ostatních, zdánlivě zdravých osob jsou ke zhodnocení KV rizika využívány nejčastěji tabulky SCORE (14) adaptované pro jednotlivé země (i ČR), umožňující velmi rychle odhadnout 10leté riziko první fatální aterosklerotické příhody (infarkt myokardu, aneurysma aorty, cévní mozková příhoda aj.). Určením rizika jen podle SCORE a neznalostí detailní anamnézy pacienta však může dojít ke zkrácení skutečného rizika. Proto je důležité výsledky správně interpretovat, a to zejména v kontextu s klinickým profilem pacienta a lokalitou, kde pacient žije. Nezbytné je také upozornit na KV riziko u mladé populace do 40 let a pokusit se u ní odhalit přítomnost RF, tj. zhodnotit relativní KV riziko (6). Tabulka 3 uvádí základní parametry určující míru KV rizika, od kterého se následně odvíjí management péče o pacienta.

Nejvhodnější příležitostí, jak KV riziko odhalit a včas intervenovat, je dobře fungující systém primární péče. Běžná populace nejčastěji navštěvuje za účelem vyhledání zdravotní péče praktické lékaře (PL) a lékárníky (15). Farmaceut v lékárně je schopen odhalit hlavní RF z pacientovy preskripce, respektive z rozhovoru s pacientem, či orientačně odhadnout KV riziko pomocí tabulek SCORE, např. v rámci konzultační činnosti v lékárně. Pokud však farmaceut nemá

k dispozici podrobnou anamnézu pacienta, měl by vždy navrhnout návštěvu lékaře pro specifikaci míry rizika a iniciaci příslušných intervencí. Systematicky vedené screeningové programy v lékárnách by mohly pomoci identifikovat např. i osoby, u kterých se předpokládá vyšší KV riziko, ale které nenavštěvují pravidelně lékaře (absence preventivních prohlídek), případně není jejich riziko zjevně zachytitelné. (8) Podle českých doporučení pro PL (1), která je možné využít i v praxi farmaceuta, by mělo být KV riziko zhodnoceno vždy, když:

- osoba si o to sama řekne,
- jedná se o kuřáka středního věku,
- pacient je obézní (zejména centrální obezita),
- je znám jeden nebo více RF, jako např. vysoký krevní tlak, hyperlipidemie, hyperglykemie,
- v rodinné anamnéze se nachází KV onemocnění nebo jiné RF v předčasném věku,
- jsou přítomny symptomy KV onemocnění. (1)

V tomto smyslu je třeba neustále podporovat vzájemnou spolupráci PL a lékáren, neboť kvalita primární péče je velmi úzce spjata s veřejným zdravím. Povědomí o aktivním začlenění farmaceutů do managementu redukce KV rizika je třeba šířit i laické i odborné veřejnosti a na důležitost primárního systému apelovat také na pozicích regulačních autorit, státu, nevládních a jiných organizací. To by mohlo přispět k vytvoření efektivnějších nástrojů v prevenci KV onemocnění (2, 15). V podmínkách ČR se nově rozvíjí ambulantní klinicko-farmaceutická péče a je snad pouze otázkou blízké budoucnosti, kdy ponese svoje plody i spolupráce klinických farmaceutů a PL na poli prevence KV onemocnění např. právě podílem na managementu léčiv zvyšujících KV riziko.

Nefarmakologické intervence

Nekouřit. To je zásadní stavební kámen v prevenci všech KV onemocnění. Kouření tabáku je silným a nezávislým RF u všech věkových kategorií. Jeho vliv stoupá s množstvím vykouřeného tabáku v jakémkoliv formě a dobou kouření. Nárůst KV rizika je také spojován s pasivním kouřením. Předpokládá se, že u osob žijících v kuřácké domácnosti nebo pracujících v kuřáckém prostředí může vzrůst KV riziko až o 30% oproti neexponované populaci (16, 17). Podle medicíny založené na důkazech je přítom nezbytné upozorňovat na kouření jako na RF stejně rutinně, jako je tomu u ostatních RF, tzn. ptát se každého pacienta na aktivní i pasivní kouření, motivovat jej k zanechání kouření, respektive k eliminaci zdroje pasivního kouření, a nabídnout

účinnou pomoc, jak úplného nekuřáctví dosáhnout. Management odvykání kouření je založen nejlépe na kombinaci nefarmakologických (včetně behaviorálních přístupů) a farmakologických opatření, která musí být dlouhodobá a intenzivní, jako je tomu i u ostatních RF. Oproti jiným RF je však u zanechání kouření významnou výhodou rychlé snížení KV rizika. (17) V rámci minimalizace KV rizika spojeného s kouřením lze využít strategie založené na tzv. pěti P (resp. zkrácené verzi 3 P pro dispenzační a konzultační činnost v lékárně), které je vhodné doplnit o pravidelné poradenství ze strany lékařů, farmaceutů a dalších specialistů (1, 18). Česká lékárnická komora (ČLnK) navíc nabízí lékárníkům možnost absolvovat garantovaný kurz „Odvykání kouření v lékárnách“ a podílí se na vytváření sítě poradenských center odvykání kouření v lékárnách. Seznam vyškolených lékárníků je na webu ČLnK zpřístupněn široké veřejnosti (19).

Sedavý způsob života je dalším významným RF KV onemocnění, proto je **pravidelná pohybová aktivita doplněná o aerobní cvičení** důležitou preventivní strategií nezávislou na velikosti KV rizika. Dále by pohybová aktivita měla být součástí prevence všech civilizačních onemocnění, neboť má pozitivní dopad nejen na KV, ale také na metabolické parametry. Výsledky tohoto způsobu prevence se mohou projevit snížením hmotnosti, optimalizací lipidového spektra, zlepšením inzulinové rezistence či zvýšením kostní hustoty. Pravidelný pohyb souvisí pravděpodobně i se změnami v životním stylu, kdy lze pozorovat dopad na zanechání kouření, zlepšení psychické pohody či krátkodobé snížení chuti k jídlu (20). Podle doporučení adaptovaných i na české pacienty je obecně vhodné 30 až 60 minut trvající pohybová aktivita střední intenzity realizovaná pětkrát týdně nebo intenzivní dynamické aerobní cvičení trávající alespoň 1 až 2,5 hodiny týdně (1, 6). Pohybový plán je třeba uzpůsobit klinickému stavu pacienta a KV profilu (20, 21), přičemž již malé navýšení denní dávky cvičení vede k pozitivním účinkům. U pacientů vyššího věku s KV RF a sedavým způsobem života je vhodné zahájit pohybovou aktivitu postupně (6). Doporučovanou pohybovou aktivitou je rychlá chůze přibližně v rozsahu 3 km denně. Alternativně je vhodné plavat či jezdit na kole. Pokud intervenujeme směrem k pacientovi stran pohybu, je třeba najít podobu, která bude pacientovi vlastní a daný pohyb či cvičení bude mít rád. Tzn., měl by využít každou příležitost během dne, která může být spojena s pohybem (např. chodit po schodech místo používání výtahu, jít do práce svižnou chůzí, podílet se více na domácích

pracích či zahradničení) (1). Je také vhodné vycházet z předchozích sportovních návyků a tělesné hmotnosti pacienta (21). Čím delší je celková týdenní porce pohybové aktivity, tím prospěšnější je vzhledem k redukci KV rizika, a tím KV morbidity a mortality (6). Proto je také, nejen z pohledu farmaceutické péče, potřeba podporovat kontinuitu pravidelného pohybu u všech pacientů. A protože k zásadním změnám v této problematice v posledních letech nedošlo, lze v rámci poradenství či konzultační činnosti vycházet z několika českých i evropských doporučených postupů (1, 6, 21).

Racionální stravování by mělo být součástí běžného života, a to u všech osob bez rozdílu KV rizika. Spolu s nekuřáctvím a pohybovou aktivitou tak představuje nejvýznamnější strategii v primární KV prevenci a důraz na správné stravovací návyky u pacientů s manifestovaným KV onemocněním by měl být samozřejmostí. V rámci výživových intervencí je v první řadě doporučeno hledat taková opatření, která by korespondovala s možnostmi, zvyklostmi a chuťovými preferencemi pacienta. Strava by měla být pestrá a rozmanitá, energetický příjem by měl být upraven tak, aby se minimalizovalo riziko nadváhy. Nárazové dodržování různých redukčních diet není vhodné a nemusí se shodovat s individuálními potřebami pacienta. Naopak je doporučováno směřovat pacienta ke komplexní a dlouhodobé úpravě stravovacích návyků (22). Stravovací strategie jsou dnes postaveny zejména na zvýšeném, respektive sníženém příjmu určitých potravin, (23) přičemž vedle množství jídla hraje stěžejní roli i kvalita a způsob úpravy (22). Základem jídelníčku by měl být pravidelný příjem ovoce a zeleniny, celozrnných potravin, ryb, libového masa a nízkotučných mléčných výrobků (1). V tomto ohledu se zdá být velmi prospěšná tzv. středomořská dieta, která je složená převážně z výše uvedených potravin, a byl u ní prokázán vliv na redukci incidence KV onemocnění a mortality (24). Na druhou stranu u ní nebyl doložen tak významný vliv na snížení celkového a LDL cholesterolu jako u nízkotučné diety (23). Množství a frekvenci doporučeného příjmu vybraných potravin je možné dohledat v nejrůznějších publikacích. Přesto považujeme za nezbytné zmínit zde alespoň základní dietní opatření, která by měla být součástí racionálního stravování:

- denně ovoce a zelenina (200 g ovoce a 200 g zeleniny ve 2 až 3 denních porcích),
- denně přibližně 30–45 g vlákniny (z ovoce, zeleniny a celozrnných potravin),
- denně ≤ 5 g soli,

- denně < 10 g čistého alkoholu u žen a < 20 g u mužů,
- dvakrát týdně ryby (z toho jednou týdně olejnaté ryby),
- denní příjem tuků nižší než 30% přijaté energie (1, 6).

Z mikronutrientů konzumovaných z přírodních zdrojů se v redukci KV rizika ukázaly být prospěšné bioflavonoidy (zelený a černý čaj, káva, zelenina, víno, kakaové boby) (22) a zvláštní pozornost je věnována i fytoosterolům, které mohou v dávce 2 g denně snížit LDL cholesterol až o 10% (6, 25).

Na opačném pólu dietních opatření stojí doporučení omezit příjem nasycených tuků živočišného původu (např. máslo). Ty lze nahradit nenasyčenými mastnými kyselinami (MK) rostlinného původu (olivový olej) nebo pocházejícími z mořských živočichů. Výrazně negativní dopad na incidenci KV onemocnění mají trans-nenasycené MK. Naproti tomu omega-3 MK mají protektivní efekt a jejich zastoupení ve stravě by mělo být co nejvyšší (mořské ryby, vlašské ořechy, lněné semínko, zvěřina, lněný a konopný olej ve studené kuchyni) (22). Uvedená tvrzení se však dostávají do rozporu s výsledky nedávno publikované metaanalýzy Chodwury et al. (26), která nezjistila žádnou statisticky signifikantní asociaci mezi užíváním daných MK a snížením KV rizika. Práce pouze potvrdila doporučení vyhýbat se trans-nenasyceným MK. Z toho lze pro praxi vyvodit jistou opatrnost nad jednostranně složenou stravou, a dokud nebudou provedeny další náležitě studie deklarující dopad jednotlivých složek potravy na KV riziko, je vhodné dodržovat zásady komplexního, pravidelného a kvalitního stravování. V neposlední řadě je třeba vyhýbat se zvýšené konzumaci cukrem obohacených nápojů. Jednoduché cukry a potraviny s vysokým glykemickým indexem by měly být upozaděny pro negativní vliv na glukózový metabolismus, vyšší tendenci k ukládání tuku a zvýšené KV riziko. Konzumace těchto potravin je také spojena s brzkým nástupem pocitu hladu (22). Obecně, je-li dodržován racionální příjem potravy, respektive může-li pacient tato opatření akceptovat, není třeba přistupovat k jiným nutričním zdrojům, jako jsou různé doplňky stravy. Pakliže však jsou již doplňky stravy pacienty užívány, je třeba mít na paměti, že v žádném případě nenahradí klasickou stravu (6).

Dosažení a udržení body mass indexu (BMI) v rozmezí 20–25 kg/m² je spojeno se snížením KV i celkové mortality. Proto mezi další preventivní opatření patří **snížení tělesné hmotnosti**

a zabránění rozvoje abdominální obezity, což má za následek snížení KV rizika i rizika rozvoje diabetu mellitu. Na druhou stranu, stále není jednoznačné, zda může zvýšenou KV mortalitu a morbiditu zapříčinit už nadváha. Hlavními kroky k dosažení optimální váhy (BMI < 25–30 kg/m²) a obvodu pasu (u žen < 80–88 cm a u mužů < 94–102 cm) jsou opět především pohybová aktivita a dodržování racionálního dietního režimu (1, 6).

Snižování hmotnosti je třeba s pacientem diskutovat, vysvětlit spojitost mezi snížením hmotnosti a rizikem rozvoje KV onemocnění a nabídnout pacientovi pomoc při řešení tohoto problému. Je také nezbytné ihned od začátku nastavit reálné cíle odpovídající možnostem a klinickému profilu pacienta (27). Česká studie Dobrucké a kol. (28) potvrdila účinnost individuálně vedených konzultací v lékárně zaměřených na nadváhu a obezitu. Vedle vlastního snižování hmotnosti byl přínos farmaceuta sledován také v managementu bezpečnosti celé farmakoterapie pacienta při identifikaci lékových problémů a v podpoře motivace a edukace o preventivních opatřeních. Právě non-adherence pacientů k terapii a ke správnému stravování se ukázala jako největší problém, který je proto nutné neustále brát v potaz. Studie naznačila, že farmaceut v lékárně může snadno na non-adherenci upozornit a pokusit se o její minimalizaci např. zvýšením kontinuity péče o tyto pacienty. Optimisticky působí i fakt, že pacienti a posléze i lékaři hodnotili zapojení farmaceuta, respektive konzultační činnosti v lékárně do řešení nadváhy a obezity kladně (28).

Nefarmakologické postupy jsou prvním a velmi významným krokem v prevenci KV onemocnění bez závislosti na velikosti rizika. Často limitující, zejména u asymptomatických pacientů, je změna životosprávy, která vyžaduje dlouhodobou spolupráci pacienta a změnu návyků, které si pacient vypěstoval během svého života. Základem je být k pacientovi empatický a poskytnout mu dostatečný prostor pro konzultaci a poradenství. Přímou a jednoduše mu objasnit význam ovlivnění jednotlivých RF, motivovat ho ke změně a podpořit adherenci k doporučenému plánu prevence. Rozhodnutí pro každou změnu musí být konsenzem obou – pacienta i zdravotníka, případně lze do procesu zahrnout i rodinu a blízké pacienta. Změny životního stylu je vhodné kombinovat s dalšími intervencemi zahrnujícími podporu zdravotnického vzdělávání a pochopení zdravotního problému, **psychosociální terapii** nebo pomoc dalších specialistů, např. dietologů, nutričních sester

a fyzioterapeutů. Význam psychosociální terapie spočívá v ovlivnění stresu, podpoře úpravy životního stylu a chování pacienta vzhledem k režimovým opatřením. Tyto aktivity mají přídatný efekt při dosahování cílových parametrů v KV prevenci (6, 29).

Farmakologické intervence

Podání léčiv je vedle úpravy životního stylu druhou strategií eliminace vlivu RF, respektive zamezení vzniku komplikací KV onemocnění. Pokud je třeba přistoupit k farmakologickým intervencím, je vždy nezbytné zachovat i uvedená nefarmakologická opatření. Výsledkem by mělo být dosažení cílových hodnot sledovaných parametrů jednotlivých RF. Farmakologické intervence v KV prevenci nebudou v tomto článku detailněji diskutovány. S ohledem na zaměření příspěvku (farmaceutická péče) bychom se chtěli dotknout léčiv, která mohou výskyt RF naopak potencevat, a tím potenciálně či reálně zvyšovat KV riziko. Aplikací znalostí farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv s přihlédnutím ke konkrétnímu pacientovi lze rozpoznat nevhodná léčiva stran KV rizika a onemocnění a navrhnout relevantní řešení tohoto lékového problému. Tabulka 4 shrnuje vybraná léčiva, která mohou přispívat ke zvýšení KV rizika.

Farmaceut v systému primární péče KV onemocnění – publikované zkušenosti

Kvalita primární péče je stěžejní pro zachování zdraví populace. Dostupnost farmaceutické péče umožňuje lékárnám být místem prvního záchytu pacientů, a to zejména pacientů ve středním až vysokém KV riziku. Následně je obvykle farmaceut schopen zapojit se do managementu terapie dyslipidemií, hypertenze a sekundární prevence KV onemocnění, ale i do poradenství o úpravě životního stylu (30).

Aby systém primární péče dostatečně fungoval, je zapotřebí šířit osvětu mezi zdravotníky i pacienty, a to především na úrovni veřejných lékáren, kde může být povědomí o aktivním začlenění farmaceutů do péče o pacienta poddimenzováno. Nezbytné je také kontinuální vzdělávání farmaceutů a podpora vedoucí k vytvoření systematických screeningových programů, které by byly postaveny na vzájemné komunikaci a informovanosti všech subjektů pečujících o konkrétního pacienta. Přestože máme k dispozici doklady, že farmaceut může hrát důležitou roli v KV prevenci, v běžné praxi chybí spíše jednotný přístup, který by ukazoval cestu směřující k opravdu efektivní realizaci KV prevence v lékárně. Za jeden

Tabulka 4. Vybraná léčiva (řazená abecedně) negativně ovlivňující rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění (volně dle 31, 32, 33)

	Léčiva
Lékově navozená hypertenze	bevacizumab cyklosporin hormonální antikoncepce kortikosteroidy nesteroidní antiflogistika rekombinantní erythropoetin sibutramin sorafenib sympatomimetika (fenylefrin, pseudoefedrin, nosní dekongestiva aj.) sunitinib takrolimus testosteron venlafaxin <i>další potenciálně riziková léčiva: některá antihypertenziva (rebound fenomén), bromokriptin, bupropion, IMAO (zejména v kombinaci s potravou obsahující tyramin), kofein, leflunomid, metoklopramid, tricyklická antidepresiva atd.</i>
Lékově navozená dyslipidemie	atypická antipsychotika (olanzapin, klozapin, quetiapin, risperidon) betablokátory (neselektivní) cyklosporin hormonální antikoncepce inhibitory proteáz kortikosteroidy thiazidová diuretika <i>další potenciálně riziková léčiva: antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproát)</i>
Hyperglykemizující léčiva a léčiva s rizikem vzniku diabetu mellitu	atypická antipsychotika betablokátory (neselektivní) β_2 -mimetika cyklosporin fenytoin hormonální antikoncepce inhibitory proteáz kortikosteroidy nikotinová kyselina takrolimus thiazidová diuretika <i>další potenciálně riziková léčiva: lithium, somatotropin, statiny atd.</i>
Léčiva zvyšující hmotnost	antiepileptika (gabapentin, karbamazepin, pregabalin, valproát) antipsychotika (klozapin, olanzapin, risperidon; haloperidol, chlorpromazin) deriváty sulfonylurey inzulín kortikosteroidy lithium mirtazapin pioglitazon SSRI tricyklická antidepresiva tyreostatika <i>další potenciálně riziková léčiva: IMAO, kombinovaná hormonální antikoncepce, hormonální substituční terapie, megestrol, tamoxifen atd.</i>

IMAO – inhibitory monoaminoxidázy, SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

z důvodů je považována nedostatečná spolupráce s PL (15, 30). Komplexní přístup k pacientovi a délka a rozsah samotné prevence s maximálním využitím znalostí a schopností celého zdravotnického týmu mohou přinášet lepší behaviorální a somatické výsledky a zvyšovat celkovou prognózu konkrétního pacienta (8).

Nepochopení vlastní role v prevenci KV onemocněních je patrné i mezi samotnými farmaceuty. Dalšími bariérami rutinní KV prevence v lékárnách mohou být nedostatek místa, času, klidného a přívětivého pracovního prostředí,

ohodnocení nedostupnost detailnějších záznamů o pacientovi nebo již zmíněné znalosti (9, 30). Jedním z cílů je vedle minimalizace vlivu těchto bariér maximální integrace lékárníka poskytovajícího farmaceutickou péči do racionální a celoplošné KV prevence směřující k zajištění standardní kvality života pacientů za předpokladu nákladové efektivity takové zdravotní péče.

Závěr

Účinná prevence vede k eliminaci nebo alespoň k minimalizaci rizika rozvoje KV onemocnění.

Pokud nelze jeden RF plně redukovat, je třeba usilovat o ještě intenzivnější snížení ostatních faktorů. Nezbývá než doufat, že zapojení farmaceuta do screeningu diabetiků 2. typu deklarované Českou diabetologickou společností a zahraniční zkušenosti podnítky aktivitu českých farmaceutů také na poli KV prevence a bude rovněž tím správným impulzem k trvalé spolupráci s ostatními zdravotníky.

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy v Praze (SVV 260 066).

Literatura

1. Býma S, Hradec J. Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře. Prevence kardiovaskulárních onemocnění. Novelizace 2013. Praha: CDP-PL, 2013: 17.
2. World Health Organization. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: WHO library Cataloguing-in-Publication Data, 2011: 155 p.
3. Vlček J, Maly J, Dosedel M. Pharmaceutical care of patients with diabetes mellitus and its relationship to clinical pharmacy. Vnitř Lek. 2009; 55: 384–388.
4. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Amer J Hosp Pharm. 1990; 47(3): 533–543.
5. Kolář J, Macešková B. Současné přístupy k farmakoterapii – farmaceutická péče nebo management léků? Ceska Slov Farm. 2010; 59(1): 7–10.
6. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Int J Behav Med. 2012; 19(4): 403–488.
7. International Pharmaceutical Federation. 2013 FIPED global education report. Hague: International Pharmaceutical Federation, 2013: 52 p.
8. George J, McNamara K, Stewart K. The roles of community pharmacists in cardiovascular disease prevention and management. Australas Med J. 2011; 4(5): 266–272.
9. O'Loughlin J, Masson P, Déry V, et al. The role of community pharmacists in health education and disease prevention: a survey of their interests and needs in relation to cardiovascular disease. Prev Med. 1999; 28(3): 324–331.
10. Schwappach DL, Boluarte TA, Suhrcke M. The economics of primary prevention of cardiovascular disease – a systematic review of economic evaluations. Cost Eff Resour Alloc. 2007; 5(5): 1–12.
11. Jekel JF, Katz DL, Elmore JG, et al. Epidemiology, biostatistics, and preventive medicine. Third edition. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2007: 448 p.
12. Kones R, Rumana U. Prevention of cardiovascular disease: updating the immensity of the challenge and the role of risk factors. Hosp Pract (1995). 2014; 42(1): 92–100.
13. Soška V, Vavřková H, Vráblík M, a kol. Opinion of the Czech Atherosclerosis Society's committee (CSAT) on the ESC/EAS guidelines related to the diagnostics and treatment of dyslipidemias issued in 2011. Vnitř Lek. 2013; 59(2): 120–126.
14. Státní zdravotní ústav. Odhad kardiovaskulárního rizika metodou SCORE. [online]. [cit. 2014-07-31]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/prevence/score>.
15. Mc Namara KP, Dunbar JA, Philpot B, et al. Potential of pharmacists to help reduce the burden of poorly managed cardiovascular risk. Aust J Rural Health. 2012; 20(2): 67–73.
16. Dunbar A, Gotsis W, Frishman W. Second-hand tobacco smoke and cardiovascular disease risk: an epidemiological review. Cardiol Rev. 2013; 21(2): 94–100.

17. Rigotti NA, Clair C. Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor. *Eur Heart J*. 2013; 34(42): 3259–3267.
18. Fíchnerová J, Petrášová P. Doporučený postup. Poradenství při odvykání kouření. Česká lékárnická komora. [online]. [cit. 2014–7–15]. Dostupné z: <<http://www.lekarnici.cz/Pro-cleny/Doporucene-postupy/prilohy/DP---koureni.aspx>>.
19. Odborné poradenství v lékárnách. Česká lékárnická komora. [online]. [cit. 2014–7–15]. Dostupné z: <<http://www.lekarnici.cz/Pro-verejnost/Odborne-poradenstvi-v-lekarnach.aspx>>.
20. Chaloupka V, Elbl L, Nehyba S, a kol. Pohybová aktivita u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním. *Kardiol Rev Int Med*. 2003; (1): 16–19.
21. Němcová H. Pohybová aktivita v prevenci civilizačních chorob. *Doporučené postupy pro praktické lékaře*. Praha: ČLS JEP; 2002: 12 s.
22. Anonymous. Dieta v prevenci aterosklerózy. *Farmakoterapeutické informace. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty*. SÚKL. 2013; 10: 1–3.
23. Dalen JE, Devries S. Diets to Prevent Coronary Heart Disease 1957–2013: What Have We Learned? *Am J Med*. 2014; 127: 364–369.
24. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1279–1290.
25. Becker DJ, French B, Morris PB, et al. Phytosterols, red yeast rice, and lifestyle changes instead of statins: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013; 166(1): 187–196.
26. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 160(6): 398–406.
27. Bray G, Look M, Ryan D. Treatment of the obese patient in primary care: targeting and meeting goals and expectations. *Postgrad Med*. 2013; 125(5): 67–77.
28. Dobručka K, Malý J, Vlček J. Analýza role farmaceuta při poskytování konzultací pacientům s rizikem nadváhy nebo obezity v lékárně. *Klin Farmakol Farm*. 2012; 26(3): 117–120.
29. Whalley B, Rees K, Davies P, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 10(8): in press.
30. George PP, Molina JA, Cheah J, et al. The evolving role of the community pharmacist in chronic disease management – a literature review. *Ann Acad Med Singapore*. 2010; 39(11): 861–867.
31. Alušík Š, a kol. *Klinické projevy nežádoucích účinků léků*. Praha: Triton, 2001: 170 s.
32. Tisdale JE, Miller DA. *Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. Second edition. Bethesda: ASHP; 2010: 1110 p.
33. Svačina Š. Vedlejší účinky farmakoterpie na hladinu lipidů. *Vnitř Lek*. 2007; 53(4): 408–411.

Článek přijat redakcí: 11. 8. 2014
Článek přijat k publikaci: 20. 8. 2014

Mgr. Kateřina Ládová

*Katedra sociální a klinické farmacie,
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
Univerzita Karlova v Praze
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové
ladok5aa@faf.cuni.cz*



Farmaceut jako aktivní člen týmu pečujícího o pacienty s osteoporózou – možnosti jeho intervencí

Kateřina Láďová¹, Karel Macek^{1,2}, Josef Malý^{1,3}

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

²Oddělení ambulantních provozů, Fakultní nemocnice v Hradci Králové

³Nemocniční lékárna, FN Motol, Praha

Osteoporóza je chronické systémové onemocnění často s bezpříznakovým průběhem. Přestože se na léčbě podílí lékaři – specialisté, bylo by velkou chybou opomenout farmaceuty. Odhalením rizikových faktorů nebo lékových problémů může farmaceut přispět k záchytu pacientů s rizikem fraktur, dále poskytovat poradenství v oblasti prevence a být nápomocen při edukaci pacientů zaměřené na dodržování léčebného plánu pacienta. Významným způsobem tak může ovlivnit výsledek terapie a minimalizovat její případná rizika včetně podpory compliance. Cílem sdělení je nastínit možnosti farmaceutické péče u pacientů s osteoporózou.

Klíčová slova: osteoporóza, prevence, terapie, farmaceutická péče.

The pharmacist as an active member of the team caring of patients with osteoporosis – possibilities of intervention

Osteoporosis is a chronic, systemic, and often asymptomatic disease. Although physician-specialists are involved in the treatment, it would be a big mistake to omit pharmacists. The pharmacist can contribute to the identification of patients at risk of fractures by revealing risk factors or drug-related problems, as well as provide advice on prevention and assist in patient education focused on adhering to the treatment plan. This may importantly influence the treatment outcomes and minimize potential risks of therapy, including the support of compliance. The aim of the paper is to outline possibilities of pharmaceutical care of patients with osteoporosis.

Key words: osteoporosis, prevention, therapy, pharmaceutical care.

Prakt. lékařem. 2013; 9(4–5): 187–191

Úvod

Osteoporóza (OP) je progredující systémové onemocnění skeletu charakterizované ztrátou kostní hmoty a narušením kostní mikroarchitektury. Důsledkem je zvýšená křehkost kostí a sklon ke vzniku fraktur (1). Závažnost tohoto zdravotního problému úzce souvisí i se sociálními (pacient musí být pro imobilitu a nesoběstačnost neustále pod dohledem jiné osoby apod.) a ekonomickými dopady (náklady na hospitalizaci, rekonvalescenci, pečovatelskou službu apod.). Důvodem zvyšujícího se počtu osteoporotických fraktur je zejména stárnutí populace, přičemž v celosvětovém měřítku je prevalence zlomenin v Evropě nejvyšší (2). Nejčastěji se jedná o fraktury obratlů, kyčle, předloktí a proximálního femuru (3). V České republice trpí OP 7–8% osob, po 65. roce života vzrůstá riziko výskytu fraktur na 40% (4).

Ke snaze zabránit vzniku fraktur může přispět i farmaceut, jehož role je v poskytování péče u pacientů s OP opodstatněná (5–7). Své schopnosti může uplatnit jak při dispenzaci nebo při konzultační činnosti v lékárně, kdy je konkrétnímu pacientovi věnována větší pozornost (s vyššími nároky na čas, prostor i odborné informace), tak i u lůžka pacienta (8). Farmaceutická péče postavená na maximalizaci účinku, minimalizaci rizik zvolené farmakoterapie a podpoře

compliance za současné optimalizace nákladů (9) by měla přispět k dosažení takových léčebných výsledků, které směřují ke zvýšení kvality života pacienta (10). Farmaceut je tedy zodpovědný nejen za lékový management, ale měl by být nápomocen i při identifikaci pacientů s rizikem osteoporotických fraktur a případně takové pacienty včas odeslat k lékaři. Dále by se měl podílet na edukaci zacílené na prevenci OP nebo na monitorování účinnosti terapie (11). V publikovaných pracích měl aktivní přístup farmaceuta k pacientům s rizikem OP signifikantní vliv na vyšší přísun vápníku, častější vyšetření denzity kostního minerálu (BMD) u pacientů ve vysokém riziku vzniku OP fraktury (5) a na iniciaci farmakoterapie po výskytu zlomeniny (7). Intervence farmaceuta by měly probíhat za současné spolupráce s ošetřujícími lékaři, aby bylo dosaženo zpětné vazby mezi zdravotnickými pracovníky i od pacienta. Nezbytnou součástí péče je pečlivě vedená dokumentace všech intervencí farmaceuta (12).

V následujícím textu bude podrobněji diskutováno, jak se může farmaceut aktivně zapojit do záchytu pacientů s rizikem osteoporotických fraktur a jak by měl při poskytování péče přistupovat k pacientům s nově odhaleným rizikem fraktur nebo s dlouhodobě léčenou OP.

Záchyt

Osteoporotické fraktury patří mezi nejvýznamnější příčiny morbidit a kromě zlomenin předloktí jsou asociované i se zvýšenou mortalitou (3). Příznaky vzniklých fraktur se projevují nejčastěji bolestí a ztrátou pohyblivosti. Zejména zlomeniny krčku stehenní kosti vyžadují hospitalizaci a dlouhodobou rekonvalescenci, přičemž pacient mnohdy nenabude zpět plného zdraví. Vertebrální zlomeniny jsou rovněž spojené s bolestivostí, ztrátou výšky a poškozenou funkcí, stav pacienta však nemusí být tak vážný. Fraktury dolního konce předloktí se vyznačují velmi rychlým a plnohodnotným uzdravením (2). Přes tyto skutečnosti patří OP mezi tichá onemocnění, neboť pacienti dlouho nepocítují žádné obtíže. Záchyt dosud neléčených pacientů tak může být z pohledu farmaceuta obtížný. Jeho jedinečná pomoc spočívá v identifikaci léčiv indukujících OP či jiných příčin ukazujících na sekundární OP. V rámci detailnějšího rozhovoru s pacientem je pak možné upozornit na rizikové faktory (RF) OP a přispět k odhalení osob ve vysokém riziku OP (5).

Vyšetření BMD je nejvyužívanější diagnostické kritérium predikující osteopenii nebo OP (13). I když stanovování BMD není v kompetencích farmaceuta, měl by být schopen správně interpretovat výsledky měření. Hlavním výstupním parametrem

je T-skóre, počet směrodatných odchylek od průměru BMD u mladých zdravých osob téhož pohlaví. Zdravé osoby mají T-skóre vyšší než -1, rozmezí hodnot -1 až -2,5 značí osteopenii a skóre nižší než -2,5 OP (4). Vyšetření BMD není při hodnocení rizika fraktur nezbytně nutné, nachází-li se pacient ve velmi nízkém nebo velmi vysokém riziku vzniku fraktur (3, 14). Je to dáno identifikací dalších RF (tabulka 1), které jsou součástí rozhodovacího algoritmu vedoucího k případnému zahájení prevence a terapie OP. Velmi silnými, na BMD nezávislými, RF jsou věk, hmotnost a předchozí zlomeniny v osobní a rodinné anamnéze (15). Menší vliv se připisuje pohlaví. Ženy mají dvakrát vyšší riziko vzniku fraktur než muži a obě pohlaví se liší i ve výskytu typů zlomenin (např. ženy vykazují pětkrát vyšší riziko vzniku zlomeniny předloktí) (16). Nikdy však nelze hodnotit samostatně pouze jeden RF, ale vždy je nezbytné opírat se o zhodnocení více hledisek potenciálně spojených s OP. Ideální je rozhodovat se podle absolutního rizikového profilu pacienta (zhodnocení všech RF) (3, 17). K jeho zhodnocení může farmaceut využít tzv. FRAX, který ukazuje pravděpodobnost rizika fraktury v následujících 10 letech (18). Lze jej použít, i když nejsou známy hodnoty BMD, a je dostupný pro země, které mají zpracovaná data o epidemiologické situaci (včetně České republiky), protože riziko fraktur se především u mladší populace napříč zeměmi výrazně liší (3, 19). Ani FRAX však nedokáže být zcela objektivní. Kalkuluje pouze s femorální BMD a neuvažuje rozsah jednotlivých RF. Větší riziko představují například dvě předchozí fraktury a roli hraje i množství konzumovaného alkoholu či počet vykouřených cigaret (3).

Až za 20 % případů OP jsou odpovědné známé sekundární příčiny (20) včetně léčiv (tabulka 2). Mimo užívání glukokortikoidů (GK) je však spojitost dalších léčiv ve vzniku OP stále diskutována a k definitivnímu stanovisku je třeba dalších dokladů (21). GK indukovaná OP (GIOP) patří mezi nejzávažnější komplikace této léčby. Proto by nasazení dlouhodobé terapie GK (≥ 3 měsíce v dávce ekvivalentní 5 mg prednisonu) mělo zdravotníka alarmovat k okamžité intervenci, a to v první řadě k iniciaci preventivních opatření a změně životního stylu (viz dále). Riziko fraktur vzniká již u velmi nízké dávky (2,5 mg denně) dlouhodobě podávaného GK, aniž by rozhodovala cesta podání (22). Riziko OP roste s dávkou GK, ale i s kumulativní dávkou, tzn. intermitentně podávané GK ve vysokých dávkách jsou z hlediska vzniku fraktur také rizikové (15). Razantní pokles BMD je charakteristický zejména během prvních měsíců podávání GK a poté se zpomaluje. Četnost fraktur může být větší než u postmenopauzální

Tabulka 1. Rizikové faktory pro osteoporózu (nezávislé na BMD) (3, 15, 17)

Hlavní rizikové faktory osteoporózy
<ul style="list-style-type: none"> ■ věk ■ předchozí zlomenina v dospělém věku ■ předchozí zlomenina krčku femuru v rodinné anamnéze (1. linie) ■ nízká tělesná hmotnost (BMI < 19) ■ chronický nikotínismus ■ nadměrná dlouhodobá konzumace alkoholu ■ terapie glukokortikoidy (≥ 5 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně ≥ 3 měsíce) ■ revmatoidní artritida
Další rizikové faktory osteoporózy
<ul style="list-style-type: none"> ■ pohlaví ■ příčiny sekundární osteoporózy – neléčený hypogonadismus, mentální anorexie, androgenní ablace karcinomu prostaty; zánetlivá střevní onemocnění (např. ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc), malabsorpce; imobilita; endokrinní onemocnění (např. Cushingův syndrom, diabetes mellitus typu I. a II., hyperthyreóza); chronická obstrukční plicní nemoc; ledvinná a jaterní onemocnění apod. ■ pády* ■ nízký přísun vápníku a nedostatek vitamínu D ■ nízká pohybová aktivita ■ demence

*Nepatří jednoznačně mezi rizikové faktory, podle kterých je hodnocena pravděpodobnost vzniku fraktur. Léčba zaměřená na obnovu kostní hmoty nemusí mít na tento faktor žádný vliv.

OP, neboť dochází ke ztenčení trabekul trámčité kosti (hlavně ve vertebrální oblasti) a vzniku pseudopouzder v místech kostních zlomenin, které jsou tak náchylnější k dalším frakturám. Změny na kostech jsou však při vysazení GK většinou reverzibilní. Na začátku péče o pacienta, který je indikován k dlouhodobé terapii GK, by měla být změněna BMD a nejspíše po půl roce léčby by se měření mělo opakovat. Posuzování hodnot T-skóre je striktnější a terapie GIOP by měla být zahájena již při hodnotách -1,5. Pokud pacient léčený GK prodělá frakturu, měla by být terapie zahájena i bez ohledu na výsledky BMD (22, 23).

Přístup u „nových“ uživatelů

Základem každé prevence a léčby OP jsou režimová opatření. Prvním krokem je pravidelný přísun vápníku a vitamínu D, které by měly být zajištěny především stravou bohatou na tyto složky a následně doplněny suplementací léčivými přípravky (LP). Vyvážený jídelníček může být zdrojem 400–500 mg vápníku a 200 IU vitamínu D, přičemž doporučený příjem u obou pohlaví po 50. roce života je alespoň 1000 mg vápníku a 800 IU vitamínu D denně (3).

Nejbohatšími zdroji **vápníku** jsou mléčné výrobky, zejména tvrdé sýry, ořechy a čokoláda. Vstřebání vápníku ze střeva proběhne průměrně za 4 hodiny po jeho požití, resorbuje se však pouze 30–50%. Rychlost resorpce klesá s věkem, úbytkem estrogenů a nedostatkem vitamínu D. Vstřebávání může být dále zpomaleno alkalizací střevního lumen nebo přítomností většího množství fosforu (např. limonády, maso, tavené sýry), oxalátů (např. rebarbora, rybíz, angrešt), fytátů (např. celozrnné potraviny), zinku, železa, většího

množství vlákniny nebo sodných solí. V kontextu s tím je třeba jídelníček pacienta případně upravit (24). Pokud pacient užívá LP s obsahem vápníku, měl by je užívat v odpoledních nebo večerních hodinách z důvodu snížení nočního vrcholu osteoresorpce. Dávka 500 mg vápníku se zpravidla podává jednorázově. Vyšší dávky je třeba rozdělit do více denních dávek, neboť jsou nasyceny aktivní transportéry vápníku a jeho absorpce se snižuje. Užití ostatních dávek než večerní by si měl pacient naplánovat nejlépe podle svých potřeb a své další terapie, nejdříve však 3 až 4 hodiny od předchozí dávky. Stejný časový odstup po užití vápníku je vhodné dodržovat u léčiv a výše zmíněných potravin, které mohou absorpci vápníku ovlivnit (25). Potřebám pacienta lze také uzpůsobit výběr lékové formy. K dispozici jsou tablety, které se užívají celé, nerozkousané, zapíjené sklenicí vody; žvýkácké tablety, jež se zcela rozžvýkají nebo rozpustí na jazyku, aniž bylo nutné zapíjení; granulát pro přípravu roztoku nebo šumivé tablety, které je třeba rozpustit ve sklenici vody a ihned vypít (26). Effervescentní formy jsou výhodné z hlediska nejvyšší absorpce, nicméně nejsou ideální u starších pacientů pro vysoký obsah iontů (27). Při výběru konkrétního LP je nutné zohlednit i jeho náklady, a to zejména u monokomponentních LP s obsahem vápníku, které ztratily úhradu z veřejného zdravotního pojištění (28). Pro zvýšení adherence je mimo jiné možné pacientovi doporučit, aby LP obměňoval (25). Nejvyšší biologická dostupnost je charakteristická pro kalcium citrát, který je dobře tolerovaný u starších osob, pro jeho absorpci není nezbytné kyselé prostředí a může se podávat nezávisle na jídle (13). U nás ale není žádný LP s obsahem citrátu dostupný, na rozdíl od uhličitanu a jeho

kombinace s laktoglukonátem. Určitý mezistupeň představují LP, u kterých sůl kyseliny citronové vznikne např. rozpuštěním granulátu. Pro vyšší vstřebatelnost uhlíkatu je doporučeno podávat jej s jídlem nebo těsně po jídle, přičemž význam takového podání roste při snížené sekreci žaludeční kyseliny (např. věk > 50 let, achlorhydrie, terapie inhibitory protonové pumpy, antacidy nebo H₂-blokátory) (29, 30). Zvláštním LP, také nazývaným biopreparát, je LP s obsahem uhlíkatu vápenatého z vaječných skořápek ve formě perorálního prášku, který je naopak vhodné užívat na lačno (26). Suplementace vápníkem může být doprovázena gastrointestinálním dyskomfortem (např. obstipace, meteorismus, flatulence), což je možné eliminovat rozdělením do více denních dávek, změnou LP za jiný či stravou bohatou na vápník (13). Co se týče interakcí s jinými léčivými, tak zejména při samoléčení by měl farmaceut poukázat na ovlivnění vstřebávání vápníku při podání antacid, železa, zinku či fluoridů a doporučit minimální odstup 2 hodiny. Na sníženou absorpci vápníku by měli být upozorněni i pacienti užívající pravidelně laxativa. Dvouhodinový odstup je nutný také po užití chinolonů a doxycyklinu, aby se nevytvářely nevstřebatelné komplexy, a ze stejného důvodu až čtyřhodinový odstup po užití levothyroxinu. Podávání s digoxinem může být spojeno se zvýšeným rizikem kardiotoxicity, u verapamilu pak může vápník antagonizovat antihypertenzní účinek. Vysoké dávky kalcia, antacid a thiazidových diuretik nejsou bezpečné pro riziko hyperkalcemie a vznik tzv. milk-alkali syndromu (30, 31).

Pacienti užívající vápník v jakékoliv podobě by měli zároveň dostávat i **vitamin D** (prekurzory aktivních metabolitů cholekalciferol, ergokalciferol), který je nezbytný především pro aktivní transport vápníku ze střeva, zabránění rozvoje hyperparatyroidismu a snížení kostní resorpce. Vitamin D sám o sobě, podávaný v doporučených dávkách, může snižovat riziko fraktur a pádů (3). Stravou

lze získat jen velmi málo vitamínu D (např. tučné mořské ryby a fortifikované potraviny). Většina vitamínu D se vytváří v kůži prostřednictvím UV záření. V našich geografických podmínkách toho lze dosáhnout přímým slunečním osvětlením obličej a paží 5–10 minut denně mezi 10. a 15. hodinou bez použití ochranných prostředků, i když v období od listopadu do února ani to nestačí. Slunění není vhodné u osob s predispozicí pro vývoj nádorových onemocnění kůže nebo nemusí být dostupné pro osoby s omezenou možností pohybu, respektive pohybu venku (32, 33). V takových případech je nutné přistoupit k suplementaci vitamínem D pomocí LP, která je vedle dlouhodobé terapie GK doporučena i při užívání některých antiepileptik a thiazidových diuretik z důvodu zvýšeného katabolismu vitamínu D (30). Vitamin D je dostupný jako součást LP s vápníkem, samostatně i jako fixní kombinace s alendronátem (26). U kombinovaných LP je třeba kontrolovat možné překročení dávek nebo riziko duplicit. Pro některé pacienty může být výhodné, že dávky vitamínu D lze kumulovat do delších časových intervalů, například jednou týdně, měsíčně nebo i déle (4). Suplementace LP v doporučených dávkách není zatížena významnými nežádoucími účinky (NÚ). Interakční potenciál je malý a kromě výše zmíněných léčiv urychlujících přeměnu vitamínu D je riziko snížené absorpce při podávání orlistatu a antacid (30). V rámci léčebných intervencí je možné podat aktivní metabolity alfacalcidol či kalcitriol, které jsou indikovány především u osob starších 65 let se sarkopenií či při renální nedostatečnosti (34).

Vedle adekvátní nutrice se v prevenci a léčbě fraktur uplatňují i další **nefarmakologická opatření**, jako jsou pravidelná pohybová aktivita (např. pěší turistika) včetně rehabilitačních cvičení (fyzikální terapie), nekuřáctví, abstinence alkoholu a snížení rizika pádů úpravou domácího prostředí (opěrná madla, dostatečné osvětlení) a vybavením pomůckami na pohyb venku.

Součástí ochranných opatření je i korekce zraku a pacienti ve vysokém riziku mohou odbrzdit chrániče kyčelních kloubů (20). Velkou pozornost je třeba věnovat léčivům interferujícím s kostním metabolismem (tabulka 2) a léčivům s rizikem pádů z důvodu ortostatické hypotenze, snížené propriocepce, sníženého tonu kosterního svalstva a sedace (např. betablokátory, centrální antihypertenziva, nitráty, diuretika, tricyklická antidepresiva, antipsychotika, benzodiazepiny nebo myorelaxancia) či závratí (tramadol, antiepileptika) (35, 36).

U pacientů, kterým byla indikována vlastní antiosteoporotická terapie, je třeba klást důraz na opakovanou edukaci, aby pochopili své onemocnění a respektovali navržený terapeutický plán, ale také proto, aby se eliminoval výskyt lékových problémů s terapií spojených. V České republice je k dispozici několik léčiv pro terapii OP, jejichž efekt na redukci rizika zlomenin (tabulka 3) a strategie při jejich podávání se mohou lišit. Od roku 2012 není možné podávat kalcitonin v indikaci dlouhodobé léčby OP kvůli riziku vzniku nádorových onemocnění (37). Hormonální substituční terapie či tibolon dnes již nejsou 1. volbou v terapii OP a jejich nasazení u postmenopauzální OP by přicházelo do úvahy při intoleranci jiných léčiv (34).

Významný podíl v antiosteoporotické preskripci zaujímají **aminobisfosfonáty** (BIS). Indikovány jsou u postmenopauzální OP a kromě ibandronátu i u OP u mužů a GIOP. Alendronát a risedronát, které se svými účinky na osteoporotické zlomeniny zásadně neliší (38), jsou podávány perorálně jednou týdně v dávce 70 mg, resp. 35 mg. U GIOP s T-skóre vyšším než -2,5 stačí poloviční dávky (22, 25). U ibandronátu je interval prodloužen a dávka 150 mg podaná jednou měsíčně dokonce vedla k signifikantnějšímu nárůstu BMD v oblasti bederní páteře než denní dávka 2,5 mg (3). Biologická dostupnost BIS po perorálním podání je velmi nízká, pohybuje se kolem 1 %. Proto je nezbytné striktně dodržovat zásady správného užívání těchto léčiv.

Tabulka 2. Léčiva spojená s výskytem osteoporózy (21, 54)

Skupiny léčiv indukující osteoporózu*	Příklady léčiv	Pravděpodobný mechanismus vzniku osteoporózy	Komentáře
Glukokortikoidy	<i>detailněji v textu</i>		
Agonisté GnRH	leuprorelin, goserelin, triptorelin, histrelin	navození hypoestrinismu	u žen reverzibilita s vysazením léčiva
Inhibitory aromatazy	anastrozol, letrozol, exemestan	navození hypoestrinismu	chybí doklady o reverzibilitě BMD do normální hodnoty
Antiepileptika	fenytoin, karbamazepin	indukce CYP450 – zvýšený katabolismus vitamínu D; snížená absorpce vápníku	mechanismus je komplexní včetně vedlejších účinků zvyšujících riziko pádů
Hormony štítné žlázy (+ snížené TSH)	levothyroxin	zvýšený kostní obrat a snížení BMD	ženy s normálními hladinami TSH jsou ve stejném riziku osteoporózy jako běžná populace

Další léčiva: antidepresiva (SSRI), antipsychotika, heparin, thiazolidindiony, kličková diuretika, inhibitory protonové pumpy. **

*K dispozici jsou silné důkazy, že tato léčiva mohou OP indukovat.

**U těchto léčiv není souvislost se vznikem OP jednoznačně doložena.

GnRH – gonadotropin-releasing hormone, SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors, THS – thyroid-stimulating hormone.

BIS je třeba vždy užívat ráno po celonočním lačnění (min. 6 hodin), polykat celé, nerozkousané, nerozpuštěné na jazyku, zapíjet plnou sklenicí pouze čisté vody, zůstat ve vzpřímené poloze po dobu 30 (alendronát a risedronát) až 60 (ibandronát) minut a po tuto dobu také nejíst, pít pouze čistou vodu a neužívat další léčiva. Vápník nebo strava bohatá na vápník a antacida by měl pacient obvykle užít až za 2 hodiny po BIS. Takto se zajistí adekvátní absorpce a minimalizují se NÚ (3, 26). Možným usnadněním dodržování režimu při podávání BIS je pacienta před nasazením BIS instruovat, aby užití léčiva naplánoval na jemu nejvhodnější den i z hlediska pracovních povinností či osobních preferencí. Řešením nízké compliance, neschopnosti zůstat ve vzpřímené poloze či gastrointestinálních potíží je intravenózní aplikace BIS (39). Např. zolendronát je indikován u postmenopauzální OP s T-skóre nižším než -2,5 a při průkazné nesnášenlivosti perorálních BIS nebo u pacientů s GIOP (34). Součástí minimalizace rizika vzniku ezofagitidy a jícnových ulcerací je také omezení užívání léčiv, která snižují tonus dolního jícnového svěrače (např. theofylin, anticholinergika), respektive působí dráždění jícnu (např. nesteroidní antirevmatika, draslík, železo) (40).

Výběr jiných antiosteoporotických léčiv než BIS závisí na jejich efektu na kostní metabolismus a na potenciálních rizicích u konkrétních pacientů. Jedná se o alternativy při nesnášenlivosti perorálních BIS, jindy mohou být volena pro aditivní terapeutický účinek (např. vliv raloxifenu na snížení rizika nádorového onemocnění prsu (41)).

Raloxifen má své místo v prevenci a léčbě postmenopauzální OP (42). Podávání léčiva nevyžaduje složitý dávkový režim. Léčivo je užíváno jednou denně bez závislosti na potravě. Z počátku může být užívání doprovázeno výskytem NÚ, jako jsou návaly horka a křeče v lýtkách. Raloxifen je kontraindikován u žen ve fertilním věku a pacientů s tromboembolickými příhodami v anamnéze (26). Pro tromboembolické příhody a tromboflebitidy je kontraindikován také **stroncium ranelát** (43). V květnu 2013 navíc z důvodu zvýšeného rizika závažných kardiovaskulárních onemocnění včetně infarktu myokardu doporučil Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv Evropské lékové agentury podávat stroncium ranelát jen u závažné OP (44). Stroncium ranelát je k dispozici ve formě sypkého prášku, který se užívá jako vodná suspenze pravidelně jednou denně večer, alespoň 2 hodiny po jídle i jiných LP (zejména s obsahem vápníku), aby se lépe vstřebal. Na začátku terapie se mohou objevit průjem, nauzea a bolesti hlavy, které ale obvykle časem vymizí (26, 43). Při postmarketingovém sledování se vyskytly případy kožní vyrážky s eo-

Tabulka 3. Účinnost léčiv na kostní fraktury u postmenopauzální osteoporózy (dle 3)

		ALE	RIS	IBA	ZOL	RAL	SR	PTH	TER	DNB
Vertebrální zlomeniny	OP	+	+	-	+	+	+	-	-	+
	OP (s prevalentní zlomeninou obratlů)	+	+	+	+	+	+	+	+	***
Non-vertebrální zlomeniny	OP	-	-	-	-	-	+	-	-	+
	OP (s prevalentní zlomeninou obratlů)	+	+	+	***	-	+	-	+	***
Zlomeniny proximálního femuru	OP	-	-	-	-	-	+	-	-	+
	OP (s prevalentní zlomeninou obratlů)	+	+	-	-	-	+	-	-	-

ALE – alendronát; DNB – denosumab; IBA – ibandronát; OP – osteoporóza; PTH – parathormon; RAL – raloxifen; RIS – risedronát; SR – stroncium ranelát; TER – teriparatid; ZOL – zolendronát; + prokázáný efekt; - nedoložený efekt; *subpopulace v klinické studii (post-hoc analýza); **smíšená skupina pacientů s prevalentními a bez prevalentních zlomenin obratlů

sinofilií a jiných závažných kožních obtížích. I když není dosud jasná příčinná souvislost, při jakékoliv známce kožní reakce, která se objeví během 2 měsíců od nasazení léčiva, je doporučeno stroncium ranelát okamžitě přestat užívat (45).

Jediné dva používané přípravky ze skupiny parathyroidálních hormonů, **teriparatid** a intaktní **parathormon** (PTH), se řadí mezi osteoanabolická léčiva zvyšující novotvorbu kostní hmoty a zlepšující spojitost kostních trámčů. Jejich preskripce vyžaduje souhlas indikační komise a indikovány jsou u postmenopauzální OP, OP u mužů i GIOP (poslední dvě indikace platí pouze pro teriparatid), je-li pacient ve velmi vysokém riziku fraktury nebo selhala-li předchozí alespoň 2 roky trvající antiresorpční terapie. Řadí se k záložním léčivům, hlavně kvůli omezené délce podávání (maximálně 24 měsíců) a finanční náročnosti (46). PTH se aplikuje subkutánně jednou denně do břicha (v dávce 100 µg). Teriparatid je podáván pomocí předplněného pera (obsahuje 28 jednotlivých 20 µg dávek) do břišní nebo stehenní oblasti. Pero musí vždy obsahovat pouze čirou a bezbarvou tekutinu bez jakýchkoli cizorodých částic a musí být i po otevření uchováváno v chladu. Vlastní aplikace je prováděna pomocí inzulinových jehel (26). Teriparatid je velmi dobře tolerovaným léčivem, u kterého se předpokládá prodloužená účinnost na kostní tkáň i po skončení léčby. Teriparatid a PTH jsou kontraindikovány u stavů s abnormálním kostním obratem (např. kostní metastázy), při nejasném zvýšení alkalické fosfatázy a při jaterním a ledvinovém selhávání (26, 47). Subkutánně je také aplikována monoklonální protilátka **denosumab**, který se však podává pouze jednou za půl roku (v dávce 60 mg). Při dlouhodobém podávání nebyl zaznamenán signifikantní výskyt závažných ani velmi závažných NÚ oproti placebo. Důležitý je jeho pravděpodobný vliv na zvýšení BMD v kortikální kosti (48). Denosumab je indikován u postmenopauzální OP s vysokým rizikem fraktur a aplikován pomocí

předplněné injekční stříkačky do břicha, stehna nebo paže (26).

Přístupy u chronicky léčených pacientů – bezpečnost antiosteoporotické terapie

Některé potenciální lékové problémy, s nimiž se můžeme setkat při užívání antiosteoporotické terapie, byly zmíněny u konkrétních léčiv. Perorální BIS mohou způsobit poškození horní části gastrointestinálního traktu. Proto jsou zcela nevhodné u osob, které nemohou zůstat ve vzpřímené poloze, mají způsobilé vyprazdňování jícnu (např. achalázie) nebo trpí jinými abnormalitami jícnu. Riziko nežádoucích reakcí v jícnu roste s nedodržením zásad správného užívání BIS a je vyšší u pacientů, kteří i přes projevy NÚ v léčbě pokračují. Při intravenózní aplikaci BIS může být první podání doprovázeno reakcí akutní fáze (horečka, bolesti hlavy, svalů a kloubů), která se však již zpravidla neobjevuje při opakovaném podání. Pacientům s vývojem těchto chřipce podobným příznakům lze podat krátce po aplikaci i. v. BIS paracetamol nebo ibuprofen (3, 26). Předmětem stálých diskuzí jsou však závažnější komplikace BIS. Osteonekrózy čelisti byly identifikovány zejména u onkologických pacientů, kterým byly podávány vysoké dávky parenterálních BIS. I přes neobjasněnou spojitost a mechanismus vzniku je nutné edukovat pacienty, aby pečlivě dodržovali ústní hygienu, absolvovali pravidelné zubní prohlídky a informovali své zubní lékaře o léčbě BIS (38). Při užívání BIS mohou také paradoxně vznikat fraktury s netypickou lokalizací. Jejich výskyt nebývá spojen s traumatem nebo je podíl traumatu zanedbatelný. Takovým příkladem jsou fraktury diafýzy stehenní kosti, pánevní kosti či žeber. Tyto fraktury jsou často doprovázeny prodromální bolestí a mohou se objevit i bilaterálně. Riziko atypických fraktur však nepřevládá benefit účinku BIS u OP, proto nejsou důvodem k nepodání této léčby (49). Toto platí i pro další potenciální,

17. Rigotti NA, Clair C. Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor. *Eur Heart J*. 2013; 34(42): 3259–3267.
18. Fíchnerová J, Petrášová P. Doporučený postup. Poradenství při odvykání kouření. Česká lékárnická komora. [online]. [cit. 2014–7–15]. Dostupné z: <<http://www.lekarnici.cz/Pro-cleny/Doporucene-postupy/prilohy/DP---koureni.aspx>>.
19. Odborné poradenství v lékárnách. Česká lékárnická komora. [online]. [cit. 2014–7–15]. Dostupné z: <<http://www.lekarnici.cz/Pro-verejnost/Odborne-poradenstvi-v-lekarnach.aspx>>.
20. Chaloupka V, Elbl L, Nehyba S, a kol. Pohybová aktivita u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním. *Kardiol Rev Int Med*. 2003; (1): 16–19.
21. Němcová H. Pohybová aktivita v prevenci civilizačních chorob. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Praha: ČLS JEP; 2002: 12 s.
22. Anonymous. Dieta v prevenci aterosklerózy. *Farmakoterapeutické informace. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty. SÚKL*. 2013; 10: 1–3.
23. Dalen JE, Devries S. Diets to Prevent Coronary Heart Disease 1957–2013: What Have We Learned? *Am J Med*. 2014; 127: 364–369.
24. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1279–1290.
25. Becker DJ, French B, Morris PB, et al. Phytosterols, red yeast rice, and lifestyle changes instead of statins: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013; 166(1): 187–196.
26. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 160(6): 398–406.
27. Bray G, Look M, Ryan D. Treatment of the obese patient in primary care: targeting and meeting goals and expectations. *Postgrad Med*. 2013; 125(5): 67–77.
28. Dobručka K, Malý J, Vlček J. Analýza role farmaceuta při poskytování konzultací pacientům s rizikem nadváhy nebo obezity v lékárně. *Klin Farmakol Farm*. 2012; 26(3): 117–120.
29. Whalley B, Rees K, Davies P, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 10(8): in press.
30. George PP, Molina JA, Cheah J, et al. The evolving role of the community pharmacist in chronic disease management – a literature review. *Ann Acad Med Singapore*. 2010; 39(11): 861–867.
31. Alušík Š, a kol. *Klinické projevy nežádoucích účinků léků*. Praha: Triton, 2001: 170 s.
32. Tisdale JE, Miller DA. *Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. Second edition. Bethesda: ASHP, 2010: 1110 p.
33. Svačina Š. Vedlejší účinky farmakoterpie na hladinu lipidů. *Vnitř Lek*. 2007; 53(4): 408–411.

Článek přijat redakcí: 11. 8. 2014
Článek přijat k publikaci: 20. 8. 2014

Mgr. Kateřina Ládová

*Katedra sociální a klinické farmacie,
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
Univerzita Karlova v Praze
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové
ladok5aa@faf.cuni.cz*



Pacient s alergickými příznaky v lékárně a možnosti samoléčení

Kateřina Láďová, Josef Malý

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové

Předkládaný článek se zaměřuje na alergické projevy lokalizované zejména na nosní a oční sliznici a kůži. Diskutovány jsou možnosti aktivního zapojení lékárníka nebo farmaceutického asistenta do managementu těchto zdravotních obtíží při dispensaci za tárou nebo v rámci konzultační činnosti. Pozornost je věnována i problematice anafylaxe.

Klíčová slova: alergie, volně prodejná léčiva, samoléčení, farmaceutická péče.

Patient with allergic symptoms in pharmacy – options of self-medication

The paper is focused on allergic symptoms located in nose and eye mucosa and skin. The problem of this paper is possibilities of the active role of pharmacist or pharmaceutical assistant in management of health disorders associated with allergic diseases within dispensation or counselling. Attention is also paid to anaphylaxis.

Key words: allergy, non-prescription drugs, self-medication, pharmaceutical care.

Prakt. lékáren. 2012; 8(3): 134–140

Úvod

Alergii se rozumí stav, kdy organizmus reaguje nepřiměřeně (přecitlivěle) na běžné antigenní podněty a projevuje se subjektivně nepříjemně vnímanými poruchami orgánů a objektivně poškozením tkání. Dědičná predispozice pro vznik alergické reakce zprostředkované protilátkami třídy IgE se označuje jako atopie, přičemž pro atopika je typická nadměrná tvorba těchto protilátek. Senzibilizací organismu s alergenem dochází k degranulaci žírných buněk, k uvolnění zánětlivých mediátorů (např. histamin, leukotrieny, prostaglandiny) a následně k vazodilataci, kontrakci hladkých svalů, vzniku edému apod. Působení alergenů na vnímavého jedince je nutné k tomu, aby došlo ke klinickému projevu alergické reakce. Ta se manifestuje především v trávicím ústrojí, kůži, dýchacím a cévním systému (1, 2).

Alergií v dnešní době trpí přibližně čtvrtina populace v České republice a přibližně třetina populace je k jejímu vývoji předurčena. Snaha zabránit senzibilizaci by tudíž měla být zahájena eliminací kontaktu s alergenem, a to již v průběhu těhotenství, tedy např. úpravou stravovacích návyků a způsobu života matky, a v prvním roce života dítěte (tzv. primární prevence). V rámci sekundární prevence je cílem předejít rozvoji alergické reakce, pokud již k senzibilizaci pacienta došlo, tzn. omezit rozvoj nebo progresi alergického zánětu se všemi jeho nepříznivými důsledky. Terciární prevence je vlastní farmakoterapie projevů alergického onemocnění. Vedle kauzální léčby, kterou představuje specifická

alergenová terapie a eliminace alergenu, je hlavním pilířem terapie alergických onemocnění podávání protizánětlivých léčiv. Při kompenzaci těchto onemocnění lze využít i symptomatickou terapii přinášející spíše krátkodobou úlevu od potíží. Jiným problémem je, že ne všichni nemocní takovou péči obdrží. Stává se to ať ze strany pacienta, který může podcenit např. i mírnou alergickou rýmu, z níž se vyvine těžká rýma až průduškové astma, tak ze strany zdravotníka, který na základě popisovaných obtíží nepatrá důsledněji po příčině obtíží (neodebere důkladně anamnézu, neprovede odborná vyšetření) a včas nezahájí léčbu (2, 3, 4).

Role lékárníka a farmaceutického asistenta

Stoupající trend v samoléčení nemusí být v terapii alergických onemocnění vždy na místě a úloha odborného pracovníka lékárny, spočívající v posouzení, resp. vyhodnocení zdravotních obtíží pacienta a následném rozhodnutí o dalších postupech, je proto klíčová. Lékárník, resp. farmaceutický asistent (FA) musí v krátkém časovém prostoru, který je vymezen pro dispensaci za tárou, pečlivě posoudit pacientovy

zdravotní obtíže a navrhnout vhodná opatření. Uplatnit samoléčení a doporučit většinu volně prodejných léčivých přípravků, popř. doplňků stravy, lze pouze u krátkodobých zdravotních obtíží (např. propuknutí pylové sezóny, bodnutí hmyzem). Stěžuje-li si však pacient na opakované příznaky ukazující na možné závažné alergické onemocnění, patří do rukou lékaře – specialisty. Takovou intervencí lékárníka nebo FA může být např. odeslání k lékaři s podezřením na průduškové astma u dítěte postiženého opakovaným suchým „sířavým“ kašlem, u kterého nejsou přítomny známky akutní nebo nedávno prodělané respirační infekce (tabulka 1) (4, 5, 6).

Varovné příznaky a okolnosti, při kterých je obvykle nutná konzultace s lékařem, shrnuje navazující výčet:

- alergické obtíže nereagující na léčbu nebo trvající déle než 10 (14) dní,
- opakující se nebo progredující obtíže, u kterých se usuzuje na projevy alergie,
- alergické obtíže doprovázené dušností (respirační příznaky),
- astma, angioedém, potravinová alergie a anafylaktický šok v anamnéze nebo podezření na jejich výskyt,

Tabulka 1. Predikce astmatu u dětí (dle 2)

Velká kritéria	Malá kritéria
Potvrzené astma u rodičů	Potvrzená alergická rýma u dítěte
Potvrzená atopická dermatitida u dítěte	Pískoty v období mimo respirační infekce
	Výskyt eozinofilie (více než 4%)

Přítomnost nejméně 1 velkého nebo nejméně 2 malých kritérií → vysoké riziko průduškového astmatu.

- hnisavý výtok z očí, silná bolestivost oka, změny vidění,
- glaukom v anamnéze,
- těhotné a kojící ženy,
- děti mladší než 2 (1) roky,
- závažná kardiovaskulární onemocnění (nekontrovaná hypertenze, srdeční selhání) nebo vybraná metabolická onemocnění v anamnéze.

Více prostoru nabízí konzultační činnost, kdy je s pacientem na odděleném místě lékárny (optimálně v samostatné místnosti) veden rozhovor o jeho zdravotních problémech a možnostech léčby. Vedle lehčích zdravotních obtíží se může lékárník při konzultaci věnovat i chronickým alergickým onemocněním, pro které je již pacient dispenzarizován u lékaře. V těchto případech by základem intervence měla být zejména podpora pacientovy adherence k léčbě (pochopení podstaty onemocnění a zásad léčby). Úsilí lékárníka a FA musí vždy směřovat k maximalizaci účinků terapie, která spočívá ve výběru terapeutického prostředku podaného ve vhodné dávce a pacientem správně užitého, přičemž volba musí být podpořena poradenstvím o relevantních reži-

Tabulka 2. Klinický obraz alergické rýmy a rozdělení pacientů podle charakteru nosních obtíží (dle 2, 10)

Typy pacientů	„kýcháči a sekretoři“	„zablokovaní“
Sezónní alergická rýma (polinóza)	Výskyt obtíží v pylové sezóně (s maximem květen-srpen) – kýchání, hypersekrece, svědění, často bronchiální hyperreaktivita, konjunktivitida, někdy zkřížená alergie na ovoce, zeleninu a koření (orální alergický syndrom).	
Celoroční alergická rýma	Výskyt obtíží celoročně – zejména kongesce sliznice, skrytý perzistující zánět, často komplikace u sinusitid a průduškového astmatu.	
Kýchání	záchvatovitě	málo nebo vůbec
Sekrece	vodnatá, přední a zadní	hustý hlen, spíše zadní
Svědění	ano	ne
Ucpání nosu	občas	často, výrazné
Denní kolísání potíží	zhoršení ve dne, zlepšení v noci	potíže trvalé, v noci často horší
Zánět oční spojivky	často	málo nebo vůbec ne

mových opatřeních. Adherence k léčbě souvisí i s riziky farmakoterapie, proto je neméně důležité zaměřit pozornost i na jejich minimalizaci spočívající v identifikaci a řešení, resp. prevenci lékových problémů – nežádoucích účinků, kontraindikací, lékových interakcí aj. (5, 7).

Potíže lokalizované do oblasti nosu nebo očí

Začátek pylové sezóny či náhodný kontakt s alergenem se velmi často projevuje hypersenzitivní reakcí na nosní sliznici. Do lékárny přichází

kýchající pacient stěžující si na obstrukci nosu, svědění a vodnatou sekreci. Zároveň mohou být tyto příznaky doprovázeny alergickými projevy na oční sliznici, tj. oči slzí, svědí a pálí, oční štěrbinu je zúžená a spojivka bledá a oteklá. Sekundární infekce pak může způsobit zčervenání spojivky doprovázené mukopurulentní sekrecí vyžadující antiinfekční terapii (2, 8). Všechny uvedené symptomy se mohou vyskytovat v závislosti na expozici alergenu sezónně, kdy se jedná zejména o polinózu a v kombinaci s očními potížemi pak o rhinokonjunktivi-

Tabulka 3. Příklady eliminace vybraných alergenů (volně dle 2, 19)

Roztoči	Speciální polopropustné povlaky, matrace, pokrývky a polštáře proti roztočům; vlhkost vzduchu 40–50%; pravidelné větrání; stíratelné podlahy bez koberců; omezení bytový textil (závěsy); kožený nábytek; časté luxování vysavačem s HEPA filtrem; praní nejméně na 60 °C.
Zvířecí alergen	Zvířata mimo obytnou místnost; HEPA čističky; koupání zvířat 2x týdně; kožený nábytek.
Houby, plísňe, pyl	Čističky vzduchu, vlhkost pod 50%, filtrační zařízení do oken (např. vlhčené prostěradlo), klimatizace; v době nejvyššího výskytu omezit pohyb venku.
Znečištěné ovzduší	Interiér: nekouřit, uzavřené topné systémy; vaření na elektrických plotnách, omezení smažení; nepoužívání sprejů v blízkosti nemocného. Exteriér: zůstávat uvnitř (klimatizace); vyhnout se fyzické aktivitě.
Potraviny	Eliminační dietní režim, tepelná úprava vybraných potravin.
Jiné	Vyhnout se lidem s respirační infekcí a místům s velkou koncentrací lidí; v létě nenosit barevné oblečení; repelenty.

tidu, obvykle ihned ustupující po ukončení kontaktu s alergenem či v návaznosti na léčbu, nebo celoročně s incidencí dvou a více příznaků trvajících více než 1 hodinu po většinu dní v roce (tabulka 2). V takovém případě může jít o projevy alergické rýmy, zánětlivého onemocnění horních cest dýchacích, a terapie nesmí být za žádných okolností podceňována, ať už pro riziko následného vývoje dalších alergických respiračních chorob nebo přidružených obtíží jako jsou zánět středního ucha, febrilie, sinusitida, bolest hlavy, zánět spojivek, ztráta čichu aj. U chronického stadia rýmy s přetrvávající obstrukcí nosu vyvolává sebemenší výskyt alergenu novou ataku alergické rýmy, přičemž se k původnímu alergenu přidružují další spouštěči alergie včetně změny teplot a dráždění senzoryckých nervových zakončení (parfémy, chemikálie, výfukové plyny apod.). Pokud pacient popisuje, že při uvedených příznacích však nikdy netrpěl vodnatou sekrecí, nejedná se o alergickou rýmu, ale pravděpodobně o jiné nosní obtíže. Mimo sezónní výskyt alergenu je polinotický pacient prakticky asymptomatický a nevyžaduje žádnou léčbu, na druhou stranu vzniklé příznaky se mohou komplikovat, nejčastěji hyperreaktivitou dýchacích cest, suchým dráždivým kašlem až projevem průduškového astmatu, kožními příznaky, únavou a vzácněji gastrointestinálními či revmatickými potížemi. Z celkových příznaků jsou dále pozorovány únava, poruchy koncentrace, spavost nebo u dětí naopak agitovanost (2, 9, 10).

Poznámky k průduškovému astmatu

Průduškové astma lze definovat jako chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest spojené s bronchiální hyperreaktivitou a vedoucí k opakujícím se epizodám pískotů, dušnosti, tlaku na hrudi a kašli. Příčinou klinických projevů je obstrukce dýchacích cest, která vymizí spontánně nebo reaguje na léčbu. Pacienti si stěžují na opakovaný dráždivý kašel se zhoršením v noci nebo časně ráno. S postupně narůstající dušností a recidivujícím kašlem se stupňuje

i únava a ztráta výkonnosti. Obtíže se objevují či zhoršují po kontaktu s alergenem či jiným drážděním (např. i tělesná nebo emocionální zátěž), avšak v období mezi epizodami obstrukce je stav nemocného bez příznaků. Až 80% riziko vzniku astmatu je u jedinců, jejichž rodiče byli astmatici (11, 12).

Potíže lokalizované na kůži

Jako může tělo reagovat na alergen přecitlivělou reakcí lokalizovanou na nosní a oční sliznici, může reagovat i kožními obtížemi často odeznívajícími s eliminací alergenu. Běžným onemocněním kůže je kopřivka (urtikarie) postihující v průběhu života zhruba 20% populace, projevující se prchavým exantémem s výsevem kdekoli na těle a obvykle ustupujícím do 24 hod., zatímco se tvoří nový exantém na jiných místech těla. Tito pacienti požadují okamžitou úlevu zejména kvůli nepříjemnému svědění. Pokud exantém trvá déle než 1 den, může jít o jiné onemocnění, příp. je nutné revidovat diagnózu kopřivky. Akutní forma kopřivky, netrvající déle než 6 týdnů, je způsobená především potravinami (např. kravské mléko, vejce, ryby), léky (např. kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika, antibiotika v popředí s peniciliny a sulfonamidy), kosmetickými přípravky a u 50% nemocných jde o idiopatickou urtikarii. Chronická forma kopřivky je pak charakterizována dobou trvání překračující 6 týdnů a nejčastěji je založena na idiopatickém nebo autoimunitním podkladě. Jiným typem přecitlivělé reakce zprostředkované IgE protilátkami je solární dermatitida neboli popálení, kdy se ke kontaktu s alergenem připojuje UV záření a způsobuje pálení kůže, zčervenání a v závažnějších případech i výskyt puchýřů (13, 14, 15).

Poznámky k atopické dermatitidě

Multifaktoriálním chronickým zánětlivým onemocněním kůže je atopická dermatitida (AD) neboli atopický ekzém vznikající u predisponovaných jedinců na podkladě porušené kožní bariéry – pokožka se hůře hojí, ztrácí vodu a je náchylná k infekcím. Charakteristickým

znakem je intenzivní svědění. Jako u ostatních alergických onemocnění, také projevy AD jsou velmi proměnlivé nejen mezi různými jedinci, ale i u jedince samotného. Dermatitida se obvykle projevuje jinak v kojeneckém, v dětském věku nebo v období dospělosti. Ke svědění se přidává suchá, šupinatá pokožka, erytém či různé formy zánětlivých ložisek lokalizovaných kdekoli na těle, u kojenců hlavně v obličejové části, na končetinách a trupu, v dětském věku s postupem do záhybů končetin, na zápěstí a nártu. U dospělých jsou obvykle projevy podobné jako u dětské formy, zpravidla doprovázené intenzivnějším svěděním. Na prstech a chodidlech dolních končetin bývají projevy dermatitidy velmi bolestivé. AD se řadí mezi nejčastější kožní choroby již od nejútlejšího dětství (prevalence u dětí 20% a dospělých 1–3%), přičemž současně může koexistovat s alergickou rýmou, průduškovým astmatem či v ně přecházet (tzv. atopický pochod) (16, 17, 18).

Terapie alergických onemocnění – samoléčení

Prvním krokem je vyloučení kontaktu s alergenem. Pokud se toto podaří, není třeba jiných léčebných postupů. V opačném případě volíme farmakoterapii. Samoléčení je doporučeno aplikovat pouze po dobu trvajících 1 až 2 týdny (4, 5).

Možnosti terapie:

- eliminace alergenu
- antihistaminika
- topické kortikosteroidy
- dekongestiva, vodné roztoky minerálních solí
- edukace pacienta

Eliminace alergenu

Algoritmus léčby, resp. samoléčby alergických příznaků by měl být zahájen snahou o detekci a eliminaci alergenů v prostředí a čase a nastavení režimových opatření (tabulka 3). Z vnitřních alergenů se v našich geografických podmínkách vyskytují zejména roztoči, zvířecí

Tabulka 4. Přehled aktuálně obchodovaných volně prodejných H₁-antihistaminik (4, 20, 24)

Léčivá látka	Léčivý přípravek	Léková forma	Dávkování, způsob užití	Poznámka
azelastin	Allergodil	nosní sprej	<i>dospělí a děti od 6 let:</i> 1 vstřík do obou nosních dírek 2x denně	KI: 1. trimestr těhotenství a kojící ženy. NÚ: hořká chuť až nevolnost při špatné aplikaci (nadměrné zaklonění hlavy).
	Allergodil oční kapky	oční kapky	<i>dospělí a děti od 4 let:</i> 1 kapka do každého oka 2x denně	KI: měkké kontaktní čočky (odstup aspoň 15 min.). TL: pro použití chybí zkušenosti. NÚ: přechodné podráždění oka, hořká chuť v ústech.
diphenhydramin	Psilo-Balsam	gel	<i>dospělí a děti od 2 let:</i> 2–4x denně v tenké vrstvě na postižená místa, jemně rozetřít; doporučeno umytí rukou před i po aplikaci	TL: po konzultaci s lékařem. NÚ: pálení, zarudnutí v místě aplikace. ZP: neaplikovat na rozsáhlé plochy, odřenou, zarácenou či jinak poškozenou kůži a na sliznice, vyhnout se nadměrnému slunečnímu záření (fotoprotekce).
dimetinden	Fenistil 24	tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním	<i>dospělí a děti od 12 let:</i> 1 tobolka 1x denně (4 mg), užívat večer nebo před spaním, nedrtit, nekousat; podávat maximálně 5 dní	KI nebo zvýšená opatrnost: u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem, obstrukcí močového měchýře, hypertrofií prostaty, vředovou chorobou v anamnéze, hypertyreózou, závažným kardiovaskulárním onemocněním, u epileptiků, kojících žen. LI: lékové skupiny (vč. alkoholu) potencující sedaci a anticholinergní NÚ. NÚ: sedace, spavost, únava, nervozita, GIT dyskomfort, sucho v ústech, závratě, snížení pozornosti. ZP: bez konzultace s lékařem nepodávat osobám starším 65 let a těhotným ženám.
	Fenistil	gel	2–4x denně v tenké vrstvě na postižená místa	TL: po konzultaci s lékařem. NÚ: pálení, zarudnutí v místě aplikace. ZP: neaplikovat na odřenou, zarácenou či jinak poškozenou kůži, bradavky kojících žen, vyhnout se nadměrnému slunečnímu záření; u rozsáhlých ploch nebo velmi silného svědění kombinovat s perorální léčbou.
	Fenistil roll-on	kožní emulze	<i>dospělí a děti od 6 měsíců:</i> 2–4x denně potřít postižená místa	
cetirizin	Alerid, Analerghin, Cerex, Cetirizin-Rathiopharm 10 mg, Zodac, Zyrtec	potahované tablety s půlící rýhou	<i>dospělí a děti od 12 let:</i> 1 tableta 1x denně <i>děti 6–12 let:</i> 1 tableta v 1 nebo 2 denních dávkách	KI: těžké poškození ledvin (u pacientů se střední až závažnou poruchou ledvin snížit dávky na polovinu (5 mg)). LI: alkohol a jiné látky tlumící CNS. TL: po konzultaci s lékařem. NÚ: přecitlivělost (kopřivka, otoky měkkých tkání), sedace, únava, snížení pozornosti, závratě, suchost v ústech, GIT dyskomfort, retence moči (individuální; vystupňované u seniorů a dětí). ZP: vynechat u kožních testů (odstup 3–4 dny).
	Zodac gtt, Zyrtec	perorální kapky	<i>dospělí a děti od 12 let:</i> 20 kapek 2x denně <i>děti 6–12 let:</i> 10 kapek 2x denně <i>děti od 2 let:</i> 5 kapek 2x denně	
	Zodac sir	sirup	<i>dospělí a děti od 12 let:</i> 20 ml 2x denně <i>děti 6–12 let:</i> 10 ml 2x denně <i>děti od 2 let:</i> 2,5 ml 2x denně	
levocetirizin	Volnostin, Xyzal	potahované tablety	<i>dospělí a děti od 6 let:</i> 1 tableta 1x denně	KI, LI, NÚ viz cetirizin (klinicky méně významné). Opatrnost: u pacientů s postižením ledvin (úprava dávky nebo intervalu podání). TL: po konzultaci s lékařem.
levokabastin	Livostin	nosní sprej (suspenze)/oční kapky (suspenze)	<i>dospělí a děti od 6 let:</i> sprej: 2 vstříky do obou nosních dírek 2x denně (až 4x denně), kapky: 1 kapka 2x denně (až 4x denně); před použitím protřepat	KI: měkké kontaktní čočky. TL: po konzultaci s lékařem. NÚ: pálení a svědění v místě aplikace.
loratadin	Claritine, Loratadin-Ratiopharm 10 mg	tablety s půlící rýhou	<i>dospělí a děti od 2 let (> 30 kg):</i> 1 tableta 1x denně, (půlící rýha neslouží k dělení na stejné dávky)	
	Flonidan 10 mg distab	tablety dispergovatelné v ústech	<i>dospělí a děti od 2 let (> 30 kg):</i> 1 tableta 1x denně; zacházet opatrně (suché ruce), nechat plně rozpustit v ústech a není třeba zapíjet	Opatrnost: u pacientů s poškozením jater. LI: inhibitory CYP3A4 a CYP2D6. TL: po konzultaci s lékařem. NÚ: viz cetirizin. ZP: vynechat u kožních testů (odstup 2 dny).
	Claritine	sirup	<i>dospělí a děti od 2 let (> 30 kg):</i> 10 ml 1x denně <i>děti od 2 let (≤ 30 kg):</i> 5 ml 1x denně	

Poznámka: KI – kontraindikace, LI – lékové interakce, NÚ – nežádoucí účinky, TL – těhotná a kojící ženy, ZP – způsob podání

Tabulka 5. Přehled aktuálně obchodovaných volně prodejných lokálních kortikosteroidů (4, 20, 24)

Léčivá látka	Léčivý přípravek	Léková forma	Dávkování, způsob užití	Poznámka
beklometason	Beclomet nasal aqua	nosní sprej (suspenze)	<i>dospělí a děti od 6 let:</i> 1–2 vstříky do obou nosních dírek 2x denně (max. 8 vstříků denně); před použitím dobře protřepat; před 1. použitím uvolnit tři až šest vstříků naprázdno, dokud nezačne sprej plně fungovat	Kl: infekční onemocnění nosní sliznice, systémová infekce, pacienti s glaukolem s uzavřeným úhlem. TL: po konzultaci s lékařem. NÚ: pacienta je třeba upozornit na možnost lokálních projevů (např. pálení a podráždění v místě aplikace, kýchání nebo sucho v ústech).
hydrokortison	Hydrocortison Léčiva	mast	<i>dospělí a děti od 2 let:</i> 1–2x denně v tenké vrstvě potřít postižená místa; doporučeno umýt rukou před i po aplikaci	Podávání kortikosteroidu nenahrazuje lokální kauzální léčbu infekcí (antibiotika, antimykotika). ZP: neaplikovat na odfenou, zanícenou, zapařenou či jinak poškozenou kůži, v místě očkávání, do oka, na oční víčka a na bradavky u kojících žen, vyvarovat se zbytečně prodlouženému nanášení okolo očí.

Poznámka: Kl – kontraindikace, LI – lékové interakce, NÚ – nežádoucí účinky, TL – těhotné a kojící ženy, ZP – způsob podání

alergeny koček, psů a drobných hlodavců, dále prach či plísň. Nejvýznamnějším venkovním alergenem jsou pylová zrna, především malých velikostí, která po dopadu na vlhký povrch (např. nosní sliznice) uvolní svůj obsah. Zralost zrn, teplota a vlhkost vzduchu ovlivňují množství a dolet pylu v ovzduší a podmiňují tak každoroční pylovou sezónu. Jinými spouštěči alergické reakce mohou být podněty ze zaměstnání, přičemž s modernizací pracovních postupů a používáním ochranných pomůcek klesá jejich výskyt na jedné straně a zaváděním chemických procesů roste počet alergenů na druhé straně. S tím souvisí i znečištěné ovzduší hlavně v průmyslových oblastech, ale i mnohé podněty v domácnostech (např. úklidové prostředky, nábytek, kosmetika, kouření). V neposlední řadě jsou to potravinové alergeny a léky, které často stojí za prudkou, život ohrožující anafylaktickou reakcí. Expozice potravinových alergenů již v raném věku, kdy se vyvíjí imunitní systém dítěte, je nejrizikovější, a proto je třeba věnovat pozornost i dietnímu režimu těhotných a kojících žen. Jedním z významných potravinových alergenů v kojeneckém věku je bílkovina kravského mléka a vaječného bílku, které přecházejí do mateřského mléka a už v malém množství způsobují tvorbu IgE a senzibilizaci organismu na tyto alergeny, ovšem v postupujícím věku na ně vzniká tolerance. Jiným příkladem, častým u malých dětí, je přecitlivělost na arašíd, kde ale nebyl prokázán přenos přes mateřské mléko a uvažuje se o kontaktní alergii způsobené kosmetickými přípravky obsahujícími arašídový olej (2, 17, 19).

H₁-antihistaminika

První volbou v terapii alergických symptomů jsou H₁-antihistaminika (tabulka 4), a to v přípravcích k celkovému nebo lokálnímu podání na kůži a sliznici. Způsobují reverzibilní blokádu histaminových receptorů (H₁), čímž dochází k útlumu většiny alergických projevů (zejména těch okamžitých). Ze starších celkově podávaných H₁-antihistaminik je volně prodejný dimetinden, který je vhodný zejména u kožních alergických reakcí pro vysokou účinnost u pruritu. Kvůli neselektivnímu efektu na histaminové receptory vykazuje dimetinden také obvykle méně žádoucí sedativní a anticholinergní účinky (např. sucho v ústech), které je třeba brát v potaz při užití léku. Zástupci vyšších generací (neselektivní antihistaminika) mají příznivější terapeutický a bezpečnostní profil díky vyšší selektivitě a pevnější vazbě k receptorům H₁, nižší schopnosti průniku přes hematoencefalickou bariéru a trvání účinku dosahujícímu až 24 hod., a jsou proto vhodné i pro dlouhodobé podání v rámci profylaktické léčby alergických obtíží. Ovlivňují příznaky svědění, vodnaté nosní sekrece, kýchání a v menší míře i obstrukce nosu. Pro levocetirizin, desloratadin a fexofenadin (poslední dva dosud dostupné na lékařský předpis) je navíc charakteristický i imunomodulační efekt.

Lokálně podaná sedativní H₁-antihistaminika (antazolin, difenhydramin, dimetinden) jsou zejména díky anticholinergnímu účinku a rychlému nástupu účinku využívána jako součást úlevové terapie nosních (obstrukce), očních nebo kožních symptomů, popř. i preventivně při očekávané expozici alergenu. Použití azelastinu a levokabastinu se shoduje s výše uvedenými, přičemž jejich výhodou je vysoká selektivita a absence sedace. V případě levokabastinu je benefitem i farmakokinetický profil (2, 3, 4, 20).

Topické kortikosteroidy

Nazálně aplikované kortikosteroidy zastupuje dosud jediný volně prodejný beklometason (tabulka 5), určený zejména k terapii alergické rýmy (intermitentní, perzistující). Působí na většinu výše uvedených příznaků lokalizovaných na nosní sliznici

(svědění, výtok z nosu), lékem volby je zejména v případě ucpaného nosu (pozdní alergická reakce). Pro nazální kortikosteroidy je charakteristický relativně pomalý nástup účinku (až 12 hod.), kdy maximální efekt lze díky vlivu na expresi v buněčném jádře často pozorovat až s odstupem několika dnů nebo týdnů. I přesto by jejich použití bez vědomí lékaře (samoléčení) nemělo přesáhnout již zmíněné období (10–14 dní). Volně prodejné kortikosteroidy tak lékárník doporučí u pacienta s ucpaným nosem alergického původu nebo v případě nutnosti překlenutí období s obtížemi do plánované návštěvy lékaře (4, 9, 10).

Kortikosteroidy ve formě masti (dnes pouze hydrokortison) vykazující protizánětlivé a protisvědčivé účinky a mající schopnost snížit překrevnění lze podat u zánětlivých a alergických kožních obtíží neinfekčního původu včetně solární dermatitidy a poštípání hmyzem. Riziko atrofie kůže snižuje nejen krátká doba aplikace steroidů, ale i použití emoliencií. Zejména u solárních dermatitid jsou nezbytnými přípravky s obsahem dexpanthenolu nebo kyseliny pantothenové, které napomáhají k regeneraci pokožky, a to v případě nevyskytující se komplikací či zhoršování projevů do doby nejbližší návštěvy lékaře (4, 18, 20).

Dekongestiva

Dekongestiva představují typicky úlevovou léčbu při obstrukci nosu. Jedná se o α-sympatomimetika (nafazolin, oxymetazolin, tetrazylin, tramazolin, xylometazolin, fenylefrin), která snadno pronikají sliznicemi a snižují tak jejich překrevnění a nosní sekreci. Ve formě sprejů a kapek jsou indikována u rýmy různého původu. Při příznacích pálení a svědění nosní sliznice lze použít přípravky v kombinaci s antihistaminiky. Sice okamžitě, ale krátkodobý efekt nosních dekonjestiv vede pacienty k opakované aplikaci, kdy hrozí vývoj rezistence α-receptorů na adrenergní podněty a nebezpečí vzniku tzv. rhinitis medicamentosa,

Tabulka. 6 Přehled aktuálně obchodovaných volně prodejných lokálních dekonjestiv a jejich kombinací (4, 20, 24)

Léčivá látka	Léčivý přípravek	Léková forma	Dávkování, způsob užití	Poznámka
nafazolin	Sanorin 0,5 PM	nosní sprej	<i>dospělí a mladiství od 15 let:</i> 0,1 % 1–3 kapky nebo 1 vstřík 1–3x denně	Kl: rhinitis sicca, popř. ozena (atrofická rhinitis se zápachem), inhibitory MAO (14 dní po ukončení léčby), glaukom s uzavřeným úhlem a měkké kontaktní čočky při aplikaci očních kapek. Kl nebo zvýšená opatnost: u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, diabetem mellitem, hypertyreózou, feochromocytomem, průduškovým astmatem. TL: Kl nebo zvýšená opatnost. L: inhibitory MAO, tricyklická antidepresiva, sympatomimetika. NÚ: pálení, suchost sliznic, hyperemie a lokální podráždění (zejm. oční kapky), sanorinismus (doba podávání vždy kratší než 1 týden u dospělých a 3 dny u dětí), spíše ojediněle kardiovaskulární NÚ (tachykardie apod.). ZP: není určeno k léčbě chronické rýmy kromě akutní exacerbace.
	Sanorin 0.5 PM	nosní a oční kapky	<i>děti 3–15 let:</i> 0,05 % 1 vstřík 1–3x denně <i>děti 2–15 let:</i> 0,05 % 1–2 kapky 1–3x denně	
	Sanorin 1 PM	nosní kapky/ nosní sprej	<i>dospělí a děti od 2 let:</i> 1–2 kapky 1–3x denně; mezi jednotlivými dávkami odstup min. 4 hod.	
oxymetazolin	Nasivin 0,01 %, Nasivin sensitive 0,01 %	nosní kapky/ nosní sprej	<i>dospělí a děti od 6(8) let:</i> 0,05 % 1–2 kapky nebo 1 vstřík 2–3x denně	Viz nafazolin.
	Nasivin 0,025 %, Nasivin sensitive 0,025 %		<i>děti 1–6(8) let:</i> 0,025 % 1–2 kapky nebo 1 vstřík 2–3x denně	
	Nasivin 0,05 %, Oxamet 0,5 PM, Oxamet mint 0,5 PM		<i>děti do 1 roku:</i> 0,01 % 1 kapka 2–3x denně	
tetryzolin	Vasopos N, Visine Classic	oční kapky	<i>dospělí a děti od 2 let:</i> 1 kapka 2–3x denně v intervalu 6 hod.	Viz nafazolin. + Kl: měkké kontaktní čočky.
tramazolin	Muconasal plus	nosní sprej	<i>dospělí a děti od 6 let:</i> 1 vstřík 1–4x denně	Viz nafazolin.
xylometazolin	Olynth 0,025 %	nosní kapky/ nosní sprej	<i>dospělí a děti od 6(7) let:</i> 0,1 % 2–3 kapky 3–4x denně nebo 1 vstřík 1–3x denně	Viz nafazolin.
	Mar rhino 0,05 % nosní sprej, Olynth 0,05 %, Olynth HA 0,05 %, Otrivin 0,5 PM, Rinoxyl 0,5 mg/ml Mar rhino 0,1 % nosní sprej, Nasenspray AL, Olynth 0,1 %, Olynth HA 0,1 %, Otrivin 1 PM, Otrivin 1 PM spray, Rhino stas Galmed dávkovací nosní sprej, Rinoxyl 1 mg/ml, Xylopos 0,1 % nosní sprej		<i>děti 2–6(7) let:</i> 0,05 % 1–2 kapky nebo 1 vstřík 1–3x denně <i>děti do 2 let:</i> 0,025 % 1–2 kapky 1–3x denně (vytírat nos)	
nafazolin/ antazolin	Sanorin-Analergin	nosní a oční kapky	<i>dospělí a děti od 12 let:</i> 2–3 kapky 3–4x denně <i>děti 3–12 let:</i> 1–2 kapky 3–4x denně <i>dospělí a děti od 3 let:</i> 1–2 kapky 3–4x denně	Viz nafazolin. + Kl: měkké kontaktní čočky. + Zvýšená opatnost: u pacientů s benigní hyperplazií prostaty. + NÚ: vyšší riziko sedace a suchosti v ústech.
fenylefrin/ dimetinden	Vibrocil	nosní gel/ nosní kapky/ nosní sprej	<i>dospělí a děti od 6 let:</i> gel: malé množství co nehlouběji do obou nosních dírek 3–4x denně kapky: 3–4 kapky do obou nosních dírek 3–4x denně sprej: 1–2 vstříky do obou nosních dírek 3–4x denně <i>děti 1–6 let:</i> kapky: 1–2 kapky do obou nosních dírek 3–4x denně	Kl: rhinitis sicca, popř. ozena (atrofická rhinitis se zápachem), inhibitory MAO (a 14 dní po ukončení léčby). Kl nebo zvýšená opatnost: u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, diabetem mellitem, hypertyreózou, feochromocytomem, hypertrofií prostaty, glaukodem s uzavřeným úhlem. TL: Kl nebo zvýšená opatnost. L: inhibitory MAO, tricyklická antidepresiva, sympatomimetika. NÚ: projevy přecitlivělosti v místě aplikace, bolest hlavy, ospalost, suchost v ústech, GIT dyskomfort, vzácně např. změny krevního tlaku nebo palpítace.
fenylefrin/ eskuin	Ophthamo-Evercil	oční kapky	<i>dospělí a děti od 1 roku:</i> 1 kapka 1–3x denně v intervalu nejméně 4 hod.	Kl: glaukom s uzavřeným úhlem, měkké kontaktní čočky, infekční zánět spojivek. Kl nebo zvýšená opatnost: u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, diabetem mellitem, hypertyreózou, feochromocytomem. TL: zvýšená opatnost. L: inhibitory MAO, tricyklická antidepresiva, timolol (1 jeho adsorpce). NÚ: lokální podráždění (přechodná hyperemie, pálení, fezáni, svědění), popř. vliv na kardiovaskulární systém.

Poznámka: Kl – kontraindikace, LI – lékové interakce, NÚ – nežádoucí účinky, TL – těhotná a kojící ženy, ZP – způsob podání

Tabulka 7. Obsah pohotovostního balíčku u pacientů s rizikem anafylaxe (20, 22, 23)

Adrenalin v autoinjektoru – Anapen®, EpiPen® (pro děti 0,15 mg a pro dospělé 0,3 mg). Zacházení s autoinjektorem musí zvládat po edukaci lékařem pomocí modelových trenážerů i laici (pacient, rodinný příslušník apod.). Techniku správné aplikace musí zvládnout i potně (pouze hmatem). Autoinjektor by měl být aplikován do zevní strany stehna ze vzdálenosti asi 10 cm, držen ve stehně 10 sek. a místo vpichu poté přibližně stejnou dobu masírováno. V případě EpiPenu® je autoinjektor do stehna vbodnut, tlakem autoinjektoru proti stehnu se spustí píšť, který vystřelí skrytou jehlu do stehenního svalu a vytlačí dávku adrenalinu. U Anapenu® se autoinjektor ke stehnu přiloží, stiskne se tlačítko a dojde k aplikaci adrenalinu.
Perorální (u dětí rektální) kortikosteroid (prednison) a perorální antihistaminikum (cetirizin; tablety i kapky) – podat spolu s aplikací adrenalinu.
Rychle působící inhalační beta-2mimetikum (např. salbutamol) při dušnosti.
Návod k použití.

chronické atrofie nosní sliznice. Pro minimalizaci rizika je třeba omezit délku jejich podání při souvislé aplikaci maximálně 1 týden u dospělých a 3 dny u dětí. Případně při déletrávající a na léčbu nereagující úporné neprůchodnosti nosu střídat nosní průduchy. Tyto látky se mohou částečně vstřebávat, proto je třeba opatrnosti u pacientů s arteriální hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční, diabetem mellitem a hypertyreózou, přičemž rizika včetně kontraindikací a lékových interakcí (tabulka 6) vyplývají z jejich systémového sympatomimetického působení. Dekongestiva je také možno podat ke snížení nosní obstrukce jako doprovodnou léčbu k topickým kortikosteroidům do nástupu jejich účinku. Nadužívání dekonjestiv proto může být pro lékárníka nebo FA signálem o dosud skryté, resp. nesprávně léčené alergické rýmě.

V případech, kdy nelze dosáhnout kompenzačního stavu, zejména u pacientů s obstrukcí (kongescí) nosu i paranazálních dutin, je možné přistoupit k aplikaci perorálních sympatomimetik, která nepůsobí združení nosní sliznice, ovšem mají vyšší riziko výskytu systémových nežádoucích účinků (kombinované léčivé přípravky s pseudoefedrinem vázané na lékařský předpis).

Součástí koncepce péče o nosní sliznici je také nazální aplikace *vodných roztoků minerálních solí*, které mají za cíl obnovit mukociliární funkci. Hypertonické roztoky o koncentraci ekvivalentní 2–3,5% roztoku NaCl se navíc vyznačují i dekonjestivním účinkem a snižují překrvení sliznice. Každodenní používání těchto minerálních solí je dobře tolerované a klinicky významné (eliminace alergických příznaků a snížení spotřeby antihistaminik). U alergií se nabízí maximalizovat jejich účinek obohacením o soli manganu, jejich doba použití se tím však zkracuje na dva týdny (2, 4, 20, 21).

Anafylaxe

Přestože anafylaxe nespadá do kompetence lékárníka, je tato problematika zmiňována s ohledem na její klinickou závažnost, nízké povědomí mezi lékárníky a FA a na rozvoj konzultační činnosti v lékárně. Tato akutní systémová alergická reakce se rozvíjí během několika vteřin až minut, někdy

i déle, a může vyústit až v úmrtí pacienta, proto je včasné rozpoznání příznaků důležité pro prognózu pacienta. Těžší průběh anafylaxe lze očekávat u jedinců, kteří již anafylaxi prodělali, dekompenzovaných astmatiků, atopiků, nespoupracujících osob v mladém věku či pacientů léčených beta-blokátory nebo ACE inhibitory. Zejména rizikovi pacienti musí být poučeni o možných příznacích a respektovat preventivní opatření. Nejčastějšími příčinami jsou potraviny, jedy hmyzu nebo léčiva (beta-laktamová antibiotika, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antiřevmatika, alergenové extrakty, vakcíny, rentgenové kontrastní látky, myorelaxancia, biologická léčiva typu monoklonálních protilátek, volumexpandery a latex). Symptomy se mohou manifestovat na různých částech těla a v různé intenzitě. Nejprve se zpravidla objevují příznaky lokalizované na kůži (kůže svědí, je suchá a horká, vzniká erytém, oči slzí a jsou citlivé na světlo), dále jsou pozorovány gastrointestinální příznaky (např. nauzea, křečovitá bolest břicha, zvracení, průjem), kašel, sípot, bronchospasmus a příznaky spojené se selháváním oběhového systému (např. hypotenze, arytmie, infarkt myokardu, selhání srdce), bolesti hlavy, závrať, ztráta vědomí.

Lékem první volby je vždy adrenalin, zvláště jeho opožděná aplikace může být spojena s rizikem úmrtí a je nutné ho podat při projevu jakéhokoliv respiračního či kardiovaskulárního příznaku i silné bolesti břicha. Pacienti, kteří již anafylaxi prodělali, jsou vybaveni pohotovostním, tzv. protišokovým balíčkem (tabulka 7), kde nesmí chybět autoinjektor s adrenalinem, u těžkých případů anafylaxe by měl balíček obsahovat autoinjektory dva, a pacienti by měli vlastnit průkazku alergika se seznamem alergenů. I kdyby takový pacient anafylaxi zvládl, hospitalizace je nezbytná kvůli možnosti recidivy reakce (22, 23).

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy v Praze (SVV 265 005).

Literatura

1. Lincová D, Fargali H. Základní a aplikovaná farmakologie. Druhé vydání. Praha: Galen, 2007, 672 s.
2. Seberová E. Alergická rýma. Praha: Maxdorf, 2006, 112 s.
3. Bystron J. Léčba alergických onemocnění. Prakt. Lékáren 2011; 7(2): 63–67.

4. Suchopár J, Kotlářová L, Věh V, a kol. Volně prodejné přípravky v praxi lékárníka a lékaře. Praha: Edukafarm, 2011, 478 s.
5. Malý J, Rudolf K. Možnosti samoléčby u pacientů s dyspepsií, poruchami trávení a pálením žáhy v lékárně. Prakt. Lékáren 2011; 7(3): 138–143.
6. Solutio [online]. [cit. 18. 4. 2012]. <http://www.medon-solutio.cz/main.php?clanek=25&rok=2001&ke=1&right=zobraz_text.php&left=left.php&bottom=obsah.php&n=1>.
7. Česká lékárnická komora. Doporučené postupy České lékárnické komory pro konzultační činnost v lékárnách, Solen 2010, 168 s.
8. Krásný J. Oční projevy alergií. Postgrad Med 2012; 14(2): 152–157.
9. Krčmová I. Alergická rýma – klinické aspekty a léčba. Klin. Farmakol. Farm 2011; 25(4): 177–183.
10. Seberová E. Doporučení alergická rýma. Česká společnost alergologie a klinické imunologie. [online]. [cit. 2012-02-22]. <<http://www.csaki.cz/alergicka-ryma>>.
11. Kašák V. Asthma bronchiale. Praha: Maxdorf, 2005, 148 s.
12. Chládková J. Současný pohled na průduškovou astmu u dětí. Postgrad Med 2012; 14(2): 129–136.
13. Kanani A, Schellenberg R, Warrington R. Urticaria and angioedema. Allerg. Asthma and Clin. Immunol 2011; 7(Suppl. 1): S 9.
14. Štork J. Urtikárie. Postgrad Med 2004; 6(1): 26–30.
15. Machovcová A. Kontaktní dermatitidy. Pediatr. prax 2006; 2: 63–67.
16. Patrizi A, Pileri A, Bellini F, et al. Atopic dermatitis and the atopic march: what is new? J Allergy (Cairo). 2011; 2011: 279425. Epub 2011 Sep 13.
17. Benáková N. Léčba atopické dermatitidy/ekzému u dospělých. Med. Pro. Prax 2010; 7(5): 221–228.
18. Gutová V. Atopický ekzém. Postgrad Med 2012; 14(2): 145–151.
19. Novák J. Léčba roztočové alergie. Med. Pro. Prax 2009; 6(Suppl. C): C45–55.
20. Databáze registrovaných léčivých přípravků SÚKL [online]. [cit. 27. 2. 2012]. <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>.
21. Petrů V. Setrná dekonjestiva. Pediatr. prax 2009; 10(2): 98–100.
22. Anonymous. Anafylaxe a její léčba. Farmakoterapeutické informace 10/2011. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty. SÚKL 2011; 10: 1–4.
23. Chládková J. Současný pohled na terapii anafylaxe. Klin. Farmakol. Farm 2011; 25(4): 172–176.
24. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo.: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.

*Článek přijat redakcí: 29. 3. 2012
Článek přijat k publikaci: 23. 4. 2012*

Mgr. Kateřina Ládvová

*Katedra sociální a klinické farmacie
Farmaceutická fakulta UK
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
ladokSaa@faf.cuni.cz*