

**Univerzita Karlova**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

Katedra sociální a klinické farmacie



**KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ASPEKTY ADHERENCE V LÉČBĚ**  
**OSTEOPORÓZY**

Dizertační práce

HRADEC KRÁLOVÉ 2017

MGR. TEREZA TOUŠKOVÁ

**Charles University**  
**Faculty of Pharmacy in Hradec Králové**

Department of Social and Clinical Pharmacy



QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ASPECTS OF ADHERENCE TO  
OSTEOPOROSIS TREATMENT

Doctoral Thesis

HRADEC KRÁLOVÉ 2017

MGR. TEREZA TOUŠKOVÁ

**Poděkování:**

Za vedení, cenné rady, připomínky a vstřícnost děkuji především své školitelce PharmDr. Magdě Vytřísalové, Ph.D. a vedoucímu Katedry sociální a klinické farmacie prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc.. Taktéž děkuji prof. MUDr. Vladimíru Paličkovi, CSc., PharmDr. Leoši Fuksovi, Ph.D. a všem dalším spolupracovníkům, kteří jakkoli přispěli k této práci. Poděkování za finanční podporu v průběhu studia také patří Specifickému vysokoškolskému výzkumu SVV 264 117.

Prohlašuji, že tato dizertační práce je mým autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá použitá literatura i další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedené v seznamu použité literatury a řádně v práci citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové, 22.8.2017

.....

Mgr. Tereza Toušková

# OBSAH

OBSAH.....	5
ABSTRAKT .....	7
ABSTRACT.....	11
1 ÚVOD PRÁCE .....	15
2 TEORETICKÁ ČÁST – SOUČASNÝ STAV POZNÁNÍ.....	17
2.1 Osteoporóza .....	17
2.1.1 Charakteristika .....	17
2.1.2 Epidemiologie.....	17
2.1.3 Etiologie a etiopatogeneze .....	19
2.1.3.1 Léčiva způsobující sekundární OP .....	21
2.1.4 Klinická manifestace osteoporózy .....	22
2.1.5 Definice osteoporózy a její diagnostika.....	22
2.1.6 Léčba osteoporózy .....	23
2.1.6.1 Prevence a nefarmakologická léčba osteoporózy.....	24
2.1.6.2 Farmakologická léčba osteoporózy .....	25
2.1.6.2.1 Bisfosfonáty .....	26
2.1.6.2.2 Suplementace vápníkem a vitamínem D.....	31
2.1.7 Doporučené postupy k léčbě osteoporózy .....	34
2.2 Adherence .....	39
2.2.1 Historie a současnost terminologie a taxonomie na poli adherence .....	40
2.2.1.1 Compliance versus Adherence .....	41
2.2.1.2 Perzistence versus Adherence .....	42
2.2.1.3 Konkordance versus Adherence .....	43
2.2.1.4 Nový ucelený systém taxonomie a terminologie na poli adherence .....	43
2.2.2 Kvantitativní a kvalitativní aspekty adherence.....	45
2.2.2.1 Kvantitativní aspekt adherence.....	46
2.2.2.2 Kvalitativní aspekt adherence.....	46
2.2.3 Měření adherence.....	47
2.2.3.1 Metody přímé .....	49
2.2.3.2 Metody nepřímé.....	50
2.2.4 Důvody a determinanty non-adherence .....	56
2.3 Adherence k léčbě osteoporózy .....	57

3	CÍLE PRÁCE A FORMULACE HYPOTÉZ .....	61
4	PŮVODNÍ ČÁST .....	63
4.1	Komentář .....	64
4.2	Závěr .....	69
5	ZÁVĚR .....	73
6	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....	77
7	SEZNAM TABULEK A OBRÁZKŮ .....	78
8	SEZNAM PUBLIKOVANÝCH VĚDECKÝCH A ODBORNÝCH PRACÍ.....	79
9	REFERENCE.....	82
10	PŘÍLOHY .....	104

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra	Katedra sociální a klinické farmacie
Kandidát	Mgr. Tereza Toušková
Školitel	PharmDr. Magda Vytřísalová PhD.
Název dizertační práce	KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ASPEKTY ADHERENCE V LÉČBĚ OSTEOPORÓZY

Následuje stručný souhrn záměrů práce, použitých metod, dosažených výsledků a učiněných závěrů.

**Úvod:** Non-adherence na poli osteoporózy (OP) je značná a je potřeba se jí zabývat především proto, že dostatečná adherence k terapii vede prokazatelně ke snížení rizika zlomenin, počtu hospitalizací a nákladů na zdravotní péči. Monitorování adherence je proto zásadní a nedílnou součástí péče o pacienty. Problémem u osteoporotických pacientů je to, že třetina až polovina nedodrží doporučení ohledně správného užívání léčiva, což je například u léčby perorálními bisfosfonáty (p.o. BIS) nezbytné. Navzdory dostupnosti účinné farmakoterapie přibližně polovina pacientů s OP není adherentních k léčebnému režimu a/nebo přeruší léčbu během prvního roku užívání. K měření adherence je používáno mnoho různorodých metod, následkem čehož jsou získané výsledky těžko porovnatelné. Stále neexistuje tzv. “zlatý standard” v měření adherence, který by byl plošně používán a díky němuž by bylo možné získat relevantní data o adherenci pacientů k léčbě. Pro získání validních výsledků a ucelenější představ o adherenci/non-adherenci pacienta, je doporučeno jednotlivé metody vhodně kombinovat. Nedílnou součástí managementu OP není jen adherence pacientů k léčbě, ale i adherence zdravotníků. Cílem tohoto managementu je docílit racionální léčby u pacienta, a potažmo maximalizovat účinek a minimalizovat rizika terapie. Klíčovou roli v tomto managementu hrají praktičtí lékaři.

**Cíle:** (1) Srovnat adherenci k p.o. BIS užívaným v týdenním nebo měsíčním režimu s důrazem na pokyny k dávkování; (2) U perzistentních pacientek užívajících fixní kombinaci Ca/D studovat adherenci se zaměřením se na charakter non-adherence, srovnat tři různé metody měření adherence (elektronické monitorování pomocí Medication Event Monitoring System (MEMS), počítání tablet a dotazníkové šetření), studovat adherence získanou pomocí MEMS

v průběhu času a zkoumat, zda a jakým způsobem je adherence ovlivněna vstupem do studie a návštěvami u lékaře. (3) Zhodnotit adherenci praktických lékařů k managementu OP, jejich znalost rizikových faktorů OP, management osteoporotických zlomenin a potenciální bariéry managementu OP a výsledky srovnat s prvotní studií, která byla provedena v roce 2007.

**Metodika:** (1) Byla provedena multicentrická prospektivní průřezová studie, která probíhala formou anonymního dotazníkového šetření. Do studie bylo zařazeno 5 zdravotnických zařízení v České republice, která se specializovala na péči o pacienty s OP. Do studie byly zahrnuty ženy starší 55 let s diagnózou OP nebo osteopénie, které byly léčeny p.o. BIS v týdenním nebo měsíčním režimu. Pomocí 5ti jednoduchých otázek byla hodnocena adherence k doporučením výrobce k zajištění bezpečnosti a dostatečné absorpce p.o. BIS. Na základě odpovědí na jednotlivé otázky byla počítána 4 skóre adherence: adherence ke všem pěti doporučením, adherence k doporučením zajišťujícím dostatečnou absorpci, adherence k doporučením předcházejícím vedlejším účinkům, adherence k doporučením týkajících se časového intervalu. Byly hodnoceny také postoje pacientek k léčbě. Tyto postoje zahrnovaly oblast vnímání nezbytnosti léčby a obavy z léčby (koncept „nezbytnost/obavy“) a byly klasifikovány pomocí dotazníku Beliefs about Medicines Questionnaire - Specific (BMQ-S). BMQ-S obsahoval 10 otázek s 5 alternativami odpovědí od plně souhlasím (5 bodů) po zásadně nesouhlasím (1 bod). (2) Do 1. kola observační studie bylo zařazeno 73 pacientek, které byly léčeny p.o. ibandronátem a suplementací Ca/D. Analyzováno bylo 49 pacientek, které splnily podmínku perzistence. Adherence byla hodnocena po dobu 3. měsíců pomocí elektronického monitorovacího zařízení Medication Event Monitoring System (MEMS), počítání tablet a dotazníkového šetření na základě vlastní výpovědi. Po 12 měsících proběhlo srovnání adherence. 1. kolo studie probíhalo 3 měsíce v roce 2013, v tomto roce pacientky v rámci kontroly podepisovaly informovaný souhlas se vstupem do studie, 2. kolo navazovalo po zhruba 12 měsících a začínalo běžnou návštěvou pacientky u osteologa. (3) Provedli jsme průřezovou studii mezi praktickými lékaři se sběrem dat pomocí dotazníku. Dotazník zahrnoval oblasti týkající se role praktického lékaře v boji proti OP, znalosti o OP, managementu týkajícího se osteoporotických zlomenin, bariér managementu OP, které souvisely zejména se systémem a pacienty.

**Výsledky:** (1) Do studie se zapojilo 363 žen (průměrný věk 69 let), které byly léčeny buď týdenními (37 %) nebo měsíčními (63 %) formami p.o. BIS. 66 pacientek bylo léčeno risedronátem (18%) a 67 pacientek alendronátem (19%). Pouze 44% respondentů bylo adherentní současně ke všem doporučením. 40%, 14% a 1% pacientek bylo non-adherentní v jednom, dvou nebo všech pěti doporučeních. Adherence k doporučením, která závisí na



časovém intervalu (lačnění a setrvání ve vzpřímené poloze), činila 71 % u týdenních a 52 % u měsíčních forem ( $P < 0.001$ ). Průměrné skóre oblasti nezbytnosti léčby (18.4 bodů) bylo vyšší než skóre obav (13.3 bodů). (2) V 1. kole studie byla na základě MEMS zjištěna adherence k léčbě 71%. 71% pacientek absolvovalo během sledování alespoň jednu lékové prázdniny, adherence u těchto pacientek byla pouze 59% a byla nižší v pátek a o víkendu. Adherence vyšší než 75% byla pozorována u 59% (MEMS), 100% (počítání tablet) a 87% (self-report) pacientek. Adherence získaná po 12 měsících byla 68% - signifikantně se nelišila od 1.kola. Při porovnání jednotlivých měsíců observance byla adherence v 1. měsíci sledování (v rámci 1. kola) signifikantně vyšší než v měsíci 2. a zároveň byla vyšší i při porovnání s 1. měsícem sledování v rámci 2. kola. Vzorce chování a aspekty související s adherencí byly po roce sledování velmi podobné. Více než 2/3 pacientek absolvovalo v obou kolech sledování lékové prázdniny. (3) Do studie se zapojilo 551 respondentů (průměrný věk 53 let, 37% muži). Úloha praktického lékaře v léčbě OP byla hodnocena jako nezbytná u 28% mužů a 37% žen ( $P = 0,012$ ). Přibližně 60% respondentů se řídilo doporučenými postupy, tj. opakovaně je používalo. Znalost některých rizikových faktorů OP byla velmi dobrá, avšak doporučený denní příjem vápníku správně uvedlo pouze 41% respondentů a doporučený denní příjem vitamínu D pouze 40% respondentů. Tři čtvrtiny uvedly, že po zlomenině provádějí aktivní kroky. Polovina respondentů se zaměřuje na prevenci pádů. Nejčastěji byly hlášeny bariéry „související se systémem“, jako je nemožnost předepisování vybraných léčiv (61%) a finanční limity stanovené zdravotní pojišťovnou (44%). Byly také běžné bariéry „související s pacientem“, jako je non-adherence pacientů (29%) a neochota pacienta navštívit specialistu (18%).

**Diskuze a závěr:** (1) Většina respondentů se neřídí doporučeními ohledně správného užívání, adherence k dodržování doporučení pro zajištění bezpečnosti a dostatečné absorpce p.o. BIS byla nízká. Zásadním problémem je potřebný hodinový interval mezi užitím ibandronátu a potravy/ostatních léčiv a potřeba setrvání ve vzpřímené poloze po stejnou dobu. V klinické praxi může být očekávána snížená biologická dostupnost, především u ibandronátu užívaného v měsíční formě. Dostatečnou edukací pacientů a vysvětlením konkrétních důvodů, proč jednotlivá doporučení dodržovat (protekce před nežádoucími účinky, dostatečná absorpce léčiva), může být adherence k doporučením zvýšena. Benefitem edukace může být navíc i to, že obavy pacientů z léčby budou sníženy a dojde k vyššímu porozumění ohledně nezbytnosti léčby, což může zvýšit celkovou adherenci k léčbě. (2) Byla zjištěna dobrá adherence ( $\geq 80\%$ ) k suplementační léčbě Ca/D u 60% pacientek, nejvýznamnějším aspektem non-adherence byla přítomnost lékových prázdnin. V běžné klinické praxi by měl být kladen důraz na podporu zajištění každodenního příjmu suplementace u pacientů s rizikem osteoporotické fraktury. Jak

metoda počítání tablet, tak metoda dotazníkového šetření velmi nadhodnocovaly získanou adherenci a neposkytovaly reálný obraz o adherenci pacientek oproti výsledkům získaným elektronickým monitorováním. Adherence byla nedostatečná (přibližně 70%) ať už na začátku sledování pacientek (1. kolo), tak i v návazném sledování po 12 měsících. V jednotlivých měsících se výrazně neměnila. Zdá se, že podpis informovaného souhlasu působí jako bias více než běžná lékařská prohlídka, tento fenomén je ale potřeba nadále zkoumat. (3) Znalost rizikových faktorů osteoporotické zlomeniny a následná péče po proběhnuvší zlomenině byla relativně vysoká. Významným problémem je stále omezení možnosti předepisovat vybraná léčiva a uváděná non-adherence pacientů k léčbě. Vzhledem k nízké znalosti doporučeného denního příjmu vápníku a vitamínu D je potřeba edukace v tomto směru.

## ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of

Department of Social and Clinical Pharmacy

Candidate

Mgr. Tereza Toušková

Supervisor

PharmDr. Magda Vytršalová PhD.

Title of Doctoral Thesis

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ASPECTS  
OF ADHERENCE TO OSTEOPOROSIS TREATMENT

Následuje překlad abstraktu práce do anglického jazyka.

**Introduction:** Non-adherence in the field of osteoporosis (OP) is considerable and it is necessary to deal with it because adequate adherence to the therapy leads to a reduction in the risk of fractures, the number of hospitalizations, and the cost of health care. Monitoring of the adherence is therefore an essential and integral part of patient care. The problem in osteoporotic patients is that 30-50% don't follow the recommendations for proper use of the drugs, which is f.e. for the treatment of oral bisphosphonates (p.o. BIS) essential. Despite the availability of effective pharmacotherapy, approximately half of patients with OP aren't adherent to the treatment regimen and / or discontinue treatment during the first year of use. Many different methods are used for adherence measurement, making the results difficult to compare. There still isn't a "gold standard" in the measurement of adherence, which would be widely used, which would allow relevant data on patient adherence to treatment to be obtained. To obtain valid results and more comprehensive ideas about adherence / non-adherence of the patients, it is recommended to combine the individual methods appropriately. An integral part of osteoporosis management is not only the adherence of patients to treatment but also the adherence of healthcare professionals. The goal of this management is to achieve rational treatment in the patient and thus maximize the effect and minimize the risks of therapy. General practitioners are key participants in osteoporosis management.

**Objectives:** (1) Compare adherence to p.o. BIS used in weekly or monthly regime with emphasis on dosing instructions; (2) For persistent patients taking a fixed Ca / D combination to study adherence focusing on the character of non-adherence, compare three different methods of adherence measurement (electronic monitoring with the Medication Event Monitoring System (MEMS), tablet counting and self-report questionnaire), and study

adherence obtained with MEMS over time and examine whether and how adherence is affected by entry into the study and visits by a physician. (3) Evaluate General practitioners adherence to management of the disease, potential barriers, and to discuss differences observed in comparison with the baseline survey carried out in 2007

**Methods:** (1) A multicenter, prospective, cross-sectional study was carried out in an anonymous questionnaire survey. The study included 5 health care facilities in the Czech Republic, which specialized in the care of patients with OP. The study included women older than 55 years with diagnosed OP or osteopenia who were treated with p.o. BIS in a weekly or monthly regime. Adherence to the manufacturer's instruction was evaluated (Summary of Product Characteristics) to ensure the safety and adequate absorption of bisphosphonates with 5 questions on the use. Four adherence scores for dosing instructions were calculated: adherence to all five dosing instructions, adherence to dosing instructions ensuring adequate absorption, adherence to dosing instructions preventing adverse events, and adherence to dosing instructions concerning time interval. Patient's attitudes were also evaluated. These attitudes included the necessity for treatment and treatment concerns ("necessity / concern" concept) and were classified using the Beliefs on Medicines Questionnaire - Specific (BMQ-S). The BMQ-S contained 10 questions with 5 alternative responses from fully agree (5 points) to strongly disagree (1 point); (2) 73 patients were enrolled in the first round of the observational study, 49 patients who met the persistence condition were analyzed. They were treated with p.o. Ibandronate and Ca / D supplementation. The adherence was evaluated for 3 months using the Medication Event Monitoring System (MEMS), tablet counting and self-reported questionnaire. The first round of the study included 3 months in 2013, this year the patients underwent informed consent to enter the study, the second round followed after about 12 months and started with the usual visit of the patient to the osteologist, it took 3 months, too. After 12 months, adherence was compared. (3) We conducted a cross-sectional study among General Practitioners with data collection using a questionnaire. The questionnaire covered areas concerning General Practitioners role in the fight against OP, knowledge about OP, management of OP-related fractures, barriers to the management of OP, system- and patient-related in particular.

**Results:** (1) As many as 363 questionnaires were analyzed (mean age of 69 years). Respondents were treated with weekly bisphosphonates (37%) or monthly ibandronate (63%). 66 patients were treated with risedronate (18%) and 67 patients with alendronate (19%). Adherence to all five dosing instructions was reported by 44% participants. As many as 40%, 14% and 1% of participants were non-adherent to one, two or all five dosing instructions, respectively.

Adherence to the instructions depending on the time interval (staying upright long enough and fasting long enough), was 71% in the weekly and 52% in the monthly bisphosphonates ( $P < 0.001$ ). The mean score of the necessity (18.4 points) was higher than the treatment concerns (13.3 points); (2) Based on the MEMS medication adherence in the first round was 71%. 71% of the patients took at least one drug holiday. Adherence of these patients was only 59%, and it was lower on Fridays and weekends. Adherence higher than 75% was observed in 59% (MEMS), 100% (tablet count), and 87% (self-report) patients. Adherence obtained after 12 months was 68% - there were no significant differences between it and the first round. In the comparison of individual months, the 1st month (in the first round) was significantly higher than in the second month, and at the same time, higher than in the 1st month in the 2nd round. The patterns of the adherence were similar in both rounds. More than 2/3 of the patients took drug holidays in both rounds. (3) The study enrolled 551 respondents (mean age 53, 37% male). The General practitioners role in the treatment of OP was rated as essential in 28% and 37% of men and women, respectively ( $P = 0.012$ ). As much as 60% of the respondents were adherent to the guidelines, i.e., used it repeatedly. The knowledge of several risk factors was very good. However, recommended daily intake of calcium was stated correctly by only 41% of respondents, and daily intake of vitamin D by only 40%. Three quarters reported active steps after a fracture. Half of the respondents focused on fall prevention. System-related barriers, such as lack of possibility to prescribe selected drugs (61%) and financial limits set by health insurance companies (44%) were the most frequently reported. Patient-related barriers were also common, such as patient's non-adherence (reported by 29%) and patient's reluctance to go to a specialist (18%).

**Discussion and conclusion:** (1) Most patients do not follow dosing instructions; adherence to all recommendations for safe and adequate absorption of p.o. BIS was low. The primary problem is the required interval (1 hour) between the use of ibandronate and food / other drugs and the need to stay upright for the same time. Therefore, reduced bioavailability, particularly of monthly ibandronate, can be expected in clinical practice. With sufficient patient education and explanations of specific reasons for adhering to the recommendations (protection against side effects, adequate absorption of the drug), adherence may be increased. In addition, the benefit of education may be that patient concerns will be reduced, and a higher understanding of the necessity of treatment will be achieved which may increase overall adherence to treatment; (2) Good adherence ( $\geq 80\%$ ) to Ca / D supplementation therapy was observed in 60% of patients. The most important aspect of non-adherence was the presence of drug holidays. In common clinical practice, emphasis should be placed on supporting the daily intake of

supplementation in patients at risk of osteoporotic fracture. Both the tablet counting and the self-reported questionnaire overestimated the adherence and did not provide a real picture of adherence of the patients compared to the results obtained by electronic monitoring. Adherence was inadequate (approximately 70%) either at the beginning (1st round) and follow-up after 12 months (2nd round). In individual months, it did not change significantly. Signature of informed consent appears to be a bias more than a regular medical check-up, but this phenomenon needs to be further investigated. (3) Knowledge of risk factors and involvement in post-fracture care was relatively high. Prescribing conditions and non-adherence of the patients are still important issues. Among GPs, education should be focused on calcium and vitamin D intake, doses, sources, and supplements.

# 1 ÚVOD PRÁCE

Svou dizertační práci jsem měla zaměřit na problematiku lékové adherence při léčbě osteoporózy. Následně vytvořit hypotézy, definovat cíle a analyzovat jednotlivé hypotézy. V rámci tohoto úkolu bylo nutné nejprve nastudovat problematiku léčby osteoporózy z pohledu klinické farmacie – zrekapitulovat literární poznatky o epidemiologii, etiopatofyziologii, rizikových faktorech, komplikacích, možnostech monitorování dosahování cílů léčby a základní strategie léčby osteoporózy. Dále taktéž komentovat a shrnout problematiku možností sledování lékové adherence, compliance, perzistence a konkordance.

Osteoporóza (OP) je systémové metabolické onemocnění multifaktoriální etiologie s celosvětovým výskytem, které je charakterizováno sníženým množstvím kostní hmoty a její porušenou kvalitou. Klinickým dopadem OP je poškozená mechanická odolnost kosti a zvýšená dispozice k frakturám, onemocnění není často klinicky významné před výskytem zlomeniny.<sup>1,2</sup> Problémem tichého a zdánlivě neproblematického průběhu OP před manifestací zlomeniny je riziko toho, že pacient s onemocněním nebude dostatečně včas zachycen, potažmo edukován a léčen. OP je preventabilní onemocnění, které má nesčetné fyzické, psychosociální i ekonomické následky, i přesto je často přehlížena a neléčena.<sup>1</sup> Ve skutečnosti je méně než 20% pacientů s výskytem zlomeniny léčeno po dobu jednoho roku po proběhnutí zlomeniny za účelem snížení rizika výskytu zlomeniny v budoucnu.<sup>3,4</sup>

Problém non-adherence k léčbě OP je značný a je potřeba, se jím zabývat především proto, že dostatečná adherence k terapii vede prokazatelně ke snížení rizika fraktur, počtu hospitalizací a nákladů na zdravotní péči.<sup>5,6,7,8</sup> Navzdory dostupnosti účinné farmakoterapie přibližně 50% pacientů s OP není adherentních k léčebnému režimu a/nebo přeruší léčbu během prvního roku užívání.<sup>1,5,9</sup> Existuje také vysoká prevalence nedostatečného příjmu Ca/D u starších osob.<sup>10</sup> Špatná adherence k léčbě OP (compliance a perzistence) je spojena s menším nárůstem minerální hustoty kostí a významně větším rizikem zlomenin.<sup>1, 11</sup> Monitorování adherence je proto zásadní a nedílnou součástí péče o pacienty, primárně pak u dlouhodobě léčených pacientů s chronickým onemocněním, tedy i OP.

Na poli OP tedy vidíme zřetelně dva zásadní problémy – vysoká míra non-adherence ze strany pacientů a obecně řečeno, podceňování problematiky OP a někdy i nedostatečné znalosti ze strany lékařů, což může být považováno za jejich non-adherenci také.

Adherence k léčbě OP by však neměla být opomíjena u žádného pacienta. Aktivní identifikací a prevencí non-adherence může být předcházeno potenciálním lékovým problémům, selhání léčby a výskytu komplikací (hospitalizace, frakury a jejich následky...). Kvůli nejednotné

terminologii a řadě limitů je problematika adherence často těžko uchopitelná a hodnotitelná, je však potřebné ji zohledňovat při hodnocení a optimalizaci léčby a implementovat její poznatky do klinické praxe. Úskalí a úspěchy na poli této problematiky budou podrobněji rozebrány v rámci této dizertační práce.



## 2 TEORETICKÁ ČÁST – SOUČASNÝ STAV POZNÁNÍ

### 2.1 Osteoporóza

#### 2.1.1 Charakteristika

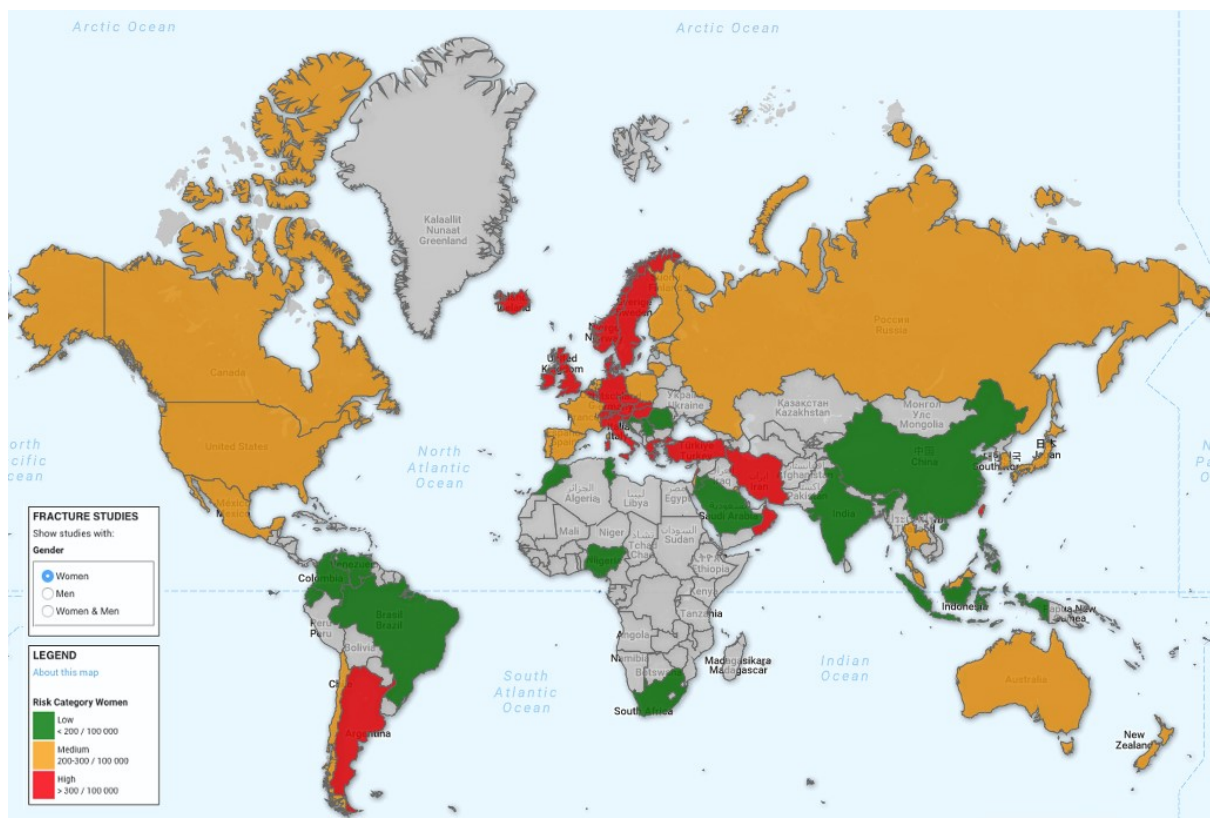
Osteoporóza je chronickým multifaktoriálním onemocněním, jehož incidence neustále stoupá.<sup>1, 12, 13, 14</sup> Jedná se o časté civilizační onemocnění a zároveň nejčastější systémové onemocnění skeletu. Vzhledem k metabolickému charakteru této choroby dochází ke sníženému množství kostní hmoty, a potažmo změnám kvality tkáně kostí. Konsekvencí těchto poškození je narušení mechanické odolnosti kostí, na kterou se váže zvýšené riziko fraktur. Většina fraktur vzniklá u pacientů staršího věku je způsobena právě OP. OP jsou ohroženy především postmenopauzální ženy, ale i muži staršího věku.<sup>1, 12</sup> OP charakterizuje často pomalá asymptomatická progresse (často je počátek onemocnění prost bolesti či jiného varovného signálu). Obvykle až deformity obratlů a (miko)fraktury zapříčiňují bolest.

#### 2.1.2 Epidemiologie

Osteoporóza je častým onemocněním u stárnoucí populace. Incidence osteoporotických fraktur je před 50. rokem nízká, po dosažení 50. roku však progresivně roste. Riziko osteoporózy vzrůstá s věkem se současným poklesem kostní minerálové denzity (BMD). Senilní typ OP je nejčastější u lidí starších 70 let, osteoporóza sekundární se může naopak vyskytnout v jakémkoli věku. Ačkoliv řídnutí kostí začíná pomalu, tento proces se začíná zrychlovat kolem období klimakteria – kolem 50 roku. Nejčastější výskyt postmenopauzální OP je tedy u žen ve věku 50-70 let. V roce 2010 bylo celkově v Evropské unii detekováno 183 miliónů lidí starších 50 let s OP. Ženy mají signifikantně vyšší riziko osteoporózy než muži.<sup>12</sup>

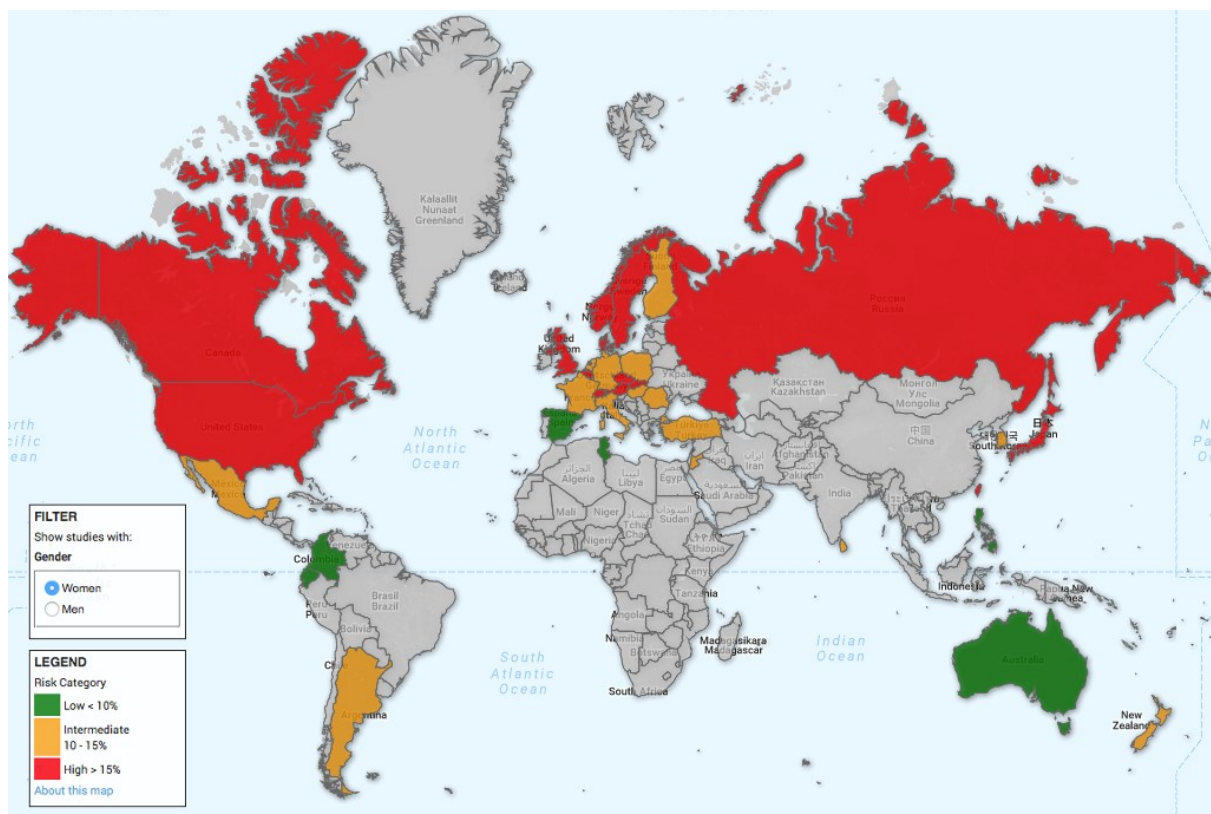
Podle odhadů z roku 2010 se počet žen v České republice starších 50 let, které vyhovují výše uvedené definici osteoporózy, vyšplhal na 426 000.<sup>13</sup> Další studie Svedboma uvádí, že ve věku 75 let a více má v České republice podle denzitometrických kritérií ( $BMD \leq -2,5$  T-skóre) OP kolem 522 000 žen a 135 000 mužů. Ve věku 75 let a více utrpí každoročně frakturu proximální části femuru kolem 6 500 českých žen a 2 100 mužů, zlomeninu obratle 3 546 žen a 1 600 mužů.<sup>15</sup> V České republice bylo v roce 2014 hospitalizováno 15 498 žen starších 50 let pro zlomeninu proximálního konce femuru, zahrnující zlomeniny krčku kosti stehenní, pertrochanterické a subtrochanterické zlomeniny.<sup>2</sup> Fraktury s sebou nenesou jen zdravotní následky, ale i ekonomické – přímé náklady na léčbu zlomenin v ČR u pacientů starších 75 let v roce 2010 se odhadovaly na 153 milionů euro.<sup>15</sup>

Na obrázku 1 je zobrazena mapa incidence fraktury kyčle mezi ženami, Česká republika patří mezi zemi s vysokou incidencí rizika fraktury kyčle.<sup>16</sup> Na obrázku 2 je znázorněn celosvětový výhled do budoucnosti ohledně osteoporotických zlomenin - desetiletá pravděpodobnost závažné zlomeniny u 65 letých žen. Česká republika patří mezi země s vysokou pravděpodobností závažné osteoporotické zlomeniny.<sup>17</sup> Podle modelu aplikovaného International Osteoporosis Foundation by se incidence fraktur v České republice měla do roku 2025 zvýšit o 29%.<sup>13</sup> Počet fraktur kyčle byl v roce 1950 1433 miliónu. Dle modelu Coopera a kol. se předpokládá o sto let později, tj v roce 2050, 5395 miliónu fraktur kyčle, z toho 725 v Evropě. Do roku 2050 by se celosvětově měla zvýšit incidence fraktury kyčle o 240% u žen a 310% u mužů.<sup>14</sup>



Obrázek 1 - Mapa incidence fraktury kyčle mezi ženami.

Ženy s nízkým rizikem fraktury < 200 / 100 000 – zelená, Ženy se středním rizikem fraktury 200-300 / 100 000 – oranžová, Ženy s vysokým rizikem fraktury > 300 / 100 000 – červená. Česká republika patří mezi země s vysokou incidencí rizika fraktury kyčle. Převzato z International Osteoporosis Foundation (<https://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics/hip-fracture-incidence-map>)<sup>16</sup>



Obrázek 2 - Desetiletá pravděpodobnost závažné osteoporotické zlomeniny u 65 letých žen .

Kategorie rizika: nízká (< 10%) – zelená, střední (10 - 15%) – oranžová, vysoká (> 15%) – červená). Česká republika patří mezi země s vysokou pravděpodobností závažné osteoporotické zlomeniny. Převzato z International Osteoporosis Foundation.

(<https://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics/frax-map>)<sup>17</sup>

### 2.1.3 Etiologie a etiopatogeneze

OP je chronickým multifaktoriálním onemocněním, na jehož rozvoji a manifestaci se podílí nespočet rizikových faktorů. Po proběhnutí menopauze u žen přestává docházet k ochrannému vlivu pohlavních hormonů na kostní tkáň a riziko OP a následných fraktur roste. U mužů dochází k poklesu hladin pohlavních hormonů pozvolna a až ve vyšším věku.

Osteoporózu můžeme dělit na primární a sekundární. O primární typ OP se jedná, pokud nebyla vyvrácená sekundární příčina OP. Primární OP se dělí na juvenilní a idiopatickou, idiopatická dále na postmenopauzální a senilní. Postmenopauzální OP je způsobena především nedostatkem estrogenů, je charakteristická fází zrychleného úbytku kostní hmoty (především trabekulárních kostí), v důsledku které dochází typicky k frakturám distálního předloktí a těla obratlů. Senilní OP vzniká primárně stárnutím skeletu a nedostatkem vápníku, BMD klesá postupně s věkem. V důsledku poklesu BMD dochází nejčastěji k manifestaci zlomenin kortikálních a trabekulárních kostí, časté jsou zlomeniny zápěstí, obratlů a kyčle. Sekundární OP nastává jako následek základního onemocnění nebo užívaných léčiv.<sup>18, 19</sup>

Rizikové faktory osteoporózy a výskytu zlomenin:<sup>1, 2, 18</sup>

### Neovlivnitelné rizikové faktory

- Pokročilý věk
- Ženské pohlaví
- Bílá rasa
- Prodělaná zlomenina proximálního femuru jednoho z rodičů
- Prodělaná zlomenina obratlového těla
- Prodělaná nevertebrální zlomenina po 50. roce
- Prodělaná zlomenina proximálního femuru
- Anamnéza opakovaných pádů

### Ovlivnitelné rizikové faktory

- Nízká hodnota Body Mass Indexu (BMI < 20)
- Snížená mobilita
- Nedostatečná fyzická aktivita
- Abúzus alkoholu
- Kouření
- Snížený příjem vápníku a vitamínu D
- Hyponatrémie

### Onemocnění spjatá se zvýšeným rizikem zlomenin

- Hyperkortisolismus
- Primární hyperparathyreóza
- Hypertyreóza
- Chronická obstrukční plicní nemoc
- Idiopatická hyperkalciurie
- Diabetes mellitus 1. typu
- Zánětlivé onemocnění střev ( např. Crohnova choroba a ulcerózní kolitida)
- Revmatoidní artritida
- Axiální spondylartropatie
- Celiakální sprue

- Neléčený hypogonadismus (např. předčasná menopauza, hypopituitarismus s deficitem růstového hormonu, bilaterální overektomie a prodloužená premenopauzální amenorea, anorexia nervosa...)
- Monoklonální gamapatie nejasné významnosti (MGUS)
- Monoklonální onemocnění
- Mnohočetný myelom a některá onkologická onemocnění
- Další chronická gastrointestinální, renální, jaterní a plicní onemocnění (zejména zánětlivá)
- Transplantace orgánů<sup>1, 2, 18</sup>

Léčiva spjatá se zvýšeným rizikem zlomenin (uvedena podrobněji v následující podkapitole)

### 2.1.3.1 Léčiva způsobující sekundární OP

Nejen základní onemocnění, ale i některá užívaná léčiva determinují sekundární OP a potažmo i zvýšené riziko fraktur. Sekundární příčiny jsou u mužů častější než u žen.

Převládajícím iatrogenním vlivem je podávání **glukokortikoidů**. Vzhledem k jejich širokému využití existuje termín tzv. glukokortikoidy indukovaná OP.<sup>2, 19</sup> Glukokortikoidy způsobují nejen snížení kostní novotvorby kvůli supresi osteoblastů, zvýšení osteoklastické kostní resorpce, změny v produkci prostaglandinů, cytokinů a růstových faktorů, ale i inhibici střevní absorpce vápníku a stimulace jeho vylučování ledvinami, sekundární hyperparatyreózu a případný hypogonadismus.<sup>19</sup> Dle studie Ghaziho a kol. mají vliv na výskyt fraktur jak akutní (denní), tak kumulativní dávky glukokortikoidů.<sup>20</sup> Nejen perorální a parenterální podávání s sebou nese zvýšení rizika osteoporotických zlomenin. Ve studii Lokeho bylo zjištěno, že i inhalační aplikace vyšších dávek glukokortikoidů vede k vyšší míře rizika výskytu fraktur.<sup>21</sup> Riziko osteoporotické zlomeniny roste se zvyšující se dávkou a délkou užívání glukokortikoidu, ale již dávky vyšší než 7.5 mg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu, riziko zlomeniny zvyšují.<sup>22</sup> Existuje ale pravděpodobně určitá míra reverzibility rizika fraktury po přerušení podávání glukokortikoidů.<sup>23</sup>

Především starší typy **antiepileptik** (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) jsou středně silným rizikovým faktorem vzniku sekundární OP. Díky enzymatické indukci zrychlují metabolismus vitamínu D a navozují osteomalacii. Jejich užívání vede k mírnému a reverzibilnímu zvýšení rizika fraktur.<sup>19</sup> Pacienti užívající antiepileptika by měli pravidelně podstupovat kontrolu kostní density. Všem pacientům je také doporučena profylaktická administrace vápníkem a vitamínem D.<sup>24</sup>

Dalším mírným rizikovým faktorem fraktur je užívání **inhibitorů aromatázy** (vedou k blokádě syntézy estrogenů). Tento rizikový faktor je nejspíše podmíněn interakcí s dalšími rizikovými faktory, včetně snížené BMD.<sup>2,19</sup>

Užívání **thiazolidindionů** v léčbě diabetes mellitus je dalším rizikovým faktorem zlomenin.<sup>25</sup> Bilik a kolektiv uvádí dvojnásobné zvýšení rizika fraktur při užívání thiazolidindionů.<sup>26</sup>

Aplikace **bezodiazepinů** a **antidepresiv** je také spojena se zvýšeným reverzibilním rizikem výskytu zlomenin.<sup>19</sup>

Mezi další potenciálně rizikovou medikaci patří **inhibitory protonové pumpy, hormony štítné žlázy, medroxyprogesteronacetát, agonisté gonadotropin uvolňující hormony, inhibitory kalcineurinu, antiretrovirová terapie, antikoagulancia, heparin a kličková diuretika.**<sup>19</sup>

#### 2.1.4 Klinická manifestace osteoporózy

Dokud nedojde k samotné fraktuře, OP se nemusí nijak projevit. Stejně tak pacient nevnímá žádné subjektivní obtíže, i když má sníženou BMD a OP již trpí.<sup>27</sup> OP se často manifestuje zlomeninami. Důsledkem fraktur jsou časté hospitalizace. Osteoporotická zlomenina, ať vertebrální či nonvertebrální, je spojena se zvýšenou mortalitou.<sup>28</sup>

Osteoporotické zlomeniny vedou ke snížené kvalitě života, minimálně v prvním roce po zlomenině, v případě zlomeniny kyčle a obratle je kvalita života snížena minimálně na rok a půl.<sup>29</sup> Vyjma akutních bolestí mohou vést zlomeniny obratlů i nevertebrální zlomeniny k funkčnímu omezení. Zlomeniny obratlových těl mohou také stát za chronickými bolestmi, sníženou vitální kapacitou plic a obtížemi s refluxem.<sup>30</sup>

#### 2.1.5 Definice osteoporózy a její diagnostika

Definice osteoporózy na základě BMD měřené pomocí dvoufotonové absorpcimetrie (Dual-Energy X-Ray Absorptimetry, DXA či DEXA) jsou shrnuté v **tabulce 1**. Vyšetřovací standard OP představuje DEXA, která určuje množství kostního minerálu v plošné projekci zvoleného úseku skeletu. Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) je OP u postmenopauzálních žen a mužů starších 50 let definována jako pokles kostní denzity v oblasti bederní páteře a/nebo proximálního konce femuru o více než -2,5 standardní odchylky v komparaci s průměrnou hodnotou zdravých žen (20-29 let), tj. T-skóre.<sup>12, 22, 31, 32, 33, 34, 35</sup> Každé snížení standardní odchylky v BMD vyvolá zvýšení relativního rizika zlomeniny 1,5-3 krát. Tato definice od Světové zdravotnické organizace je aplikovatelná u žen po menopauze a mužů starších 50 let. Ačkoliv je tato definice nezbytná ke stanovení prevalence OP, neměla by být použita jako



jediný determinant při rozhodování o léčbě. Aplikaci této definice v populaci postmenopauzálních žen podporuje i nejnovější stanovisko Mezinárodní společnosti pro klinickou denzitometrii (ISCD).<sup>36</sup>

Tabulka 1 - Definice osteoporózy Světové zdravotnické organizace založená na měření hustoty kostního materiálu (BMD) pomocí dvoufotonové absorpcimetrie; Standardní odchylka (SD)

Definice	Měření hustoty kostního materiálu	T-skóre
Normální	BMD do 1 SD ve srovnání s průměrnou hodnotou dospělých mladých žen	T-skóre $\geq -1$
Osteopenie	BMD 1-2.5 SD ve srovnání s průměrnou hodnotou dospělých mladých žen	T-skóre v rozmezí -1 až -2.5
Osteoporóza	BMD $\geq 2.5$ SD ve srovnání s průměrnou hodnotou dospělých mladých žen	T-skóre $\leq -2.5$
Těžká osteoporóza	BMD $\geq 2.5$ SD ve srovnání s průměrnou hodnotou dospělých mladých žen u pacientů, kteří prodělali již jednu a více zlomenin	T-skóre $\leq -2.5$ (s prodělanou zlomeninou)

DEXA také poskytuje tzv. Z-skóre. Pokud je Z-skóre -2,0 standardní odchylky a nižší, je nález nižší než předpokládaný vzhledem k věku; pokud vyšší než -2,0, nález je v očekávaném rozsahu pro daný věk. Z-skóre odráží hustotu kosti ve srovnání mezi stejně starými jedinci téhož pohlaví a je používáno u specifických skupin pacientů, např. mezi ženami před menopauzou, muži mladšími 50 let a dětmi. Diagnóza osteoporózy u těchto skupin by také neměla být založena jen na denzitometrickém vyšetření.<sup>2, 18</sup> Mezi diferenciální diagnostické postupy patří další laboratorní, zobrazovací a klinická vyšetření. Mezi novější postup, který kalkuluje riziko pravděpodobnosti fraktur v následujících 10 letech, patří nástroj FRAX (WHO Fracture Risk Assessment Tool).<sup>37</sup>

#### 2.1.6 Léčba osteoporózy

Hlavním cílem léčby OP je snížit riziko zlomenin. Toho je dosaženo především snahou o zvýšení nebo alespoň udržení kostní minerální denzity a kvality kostní tkáně. Zanedbána nesmí být ani prevence rizika pádů, především u seniorů. Terapie OP zahrnuje nejen farmakologické intervence, ale především preventivní opatření a nefarmakologickou terapii. Podmínkou léčby je potřeba dlouhodobé spolupráce s pacientem.

### 2.1.6.1 Prevence a nefarmakologická léčba osteoporózy

Preventivní opatření osteoporózy si kladou za cíl dosáhnout maximálního množství kostní hmoty v průběhu dětství a dospívání. V dospělosti pak už jen brání ztrátám kostní hmoty v důsledku nevhodného stylu života a rozvoji sekundární osteoporózy.

Mezi preventivní a současně nefarmakologické léčebné intervence patří především pestrá strava bohatá na vápník. Mezi potraviny obsahující vyšší hladiny vápníku patří mléčné výrobky – zejména jogurty, kefir, tvrdé sýry a tvarohy; mák, mandle a ořechy. Je mnoho potravin obsahujících vápník, ale ne vždy je ve formě, ze které se dobře vstřebává (košťálová zelenina, tavené sýry). Rozpustnost vápníku ve střevním obsahu, a tím i jeho vstřebávání omezuje tvorba fosfátů, oxalátů a fytátů. Dobře rozpustné sloučeniny tvoří s vápníkem naopak aminokyseliny a mléčné proteiny. Preferované jsou kysané mléčné výrobky, protože kyselé prostředí napomáhá lepšímu vstřebávání vápníku. Kysané mléčné výrobky jsou rovněž lépe stravitelné než sladké mléko, obsahují totiž stravitelnější bílkoviny a méně laktózy. Z hlediska prevence osteoporózy je dobré se vyvarovat potravinám, které zhoršují kalciovou bilanci. Mezi ně patří například potrava s vysokým obsahem tuků a nápoje obsahující kyselinu fosforečnou (kolové nápoje).<sup>38</sup> Jak už bylo uvedeno, deficit vápníku je rizikovým faktorem výskytu zlomenin, jejich dostatečný příjem snižuje riziko fraktur proximálního femuru i obecně všech zlomenin u seniorů.<sup>39, 40</sup> Doporučený celkový denní příjem vápníku by měl být 700-1200 mg/den,<sup>22</sup> pokud není příjem dostatečného množství z potravy, je potřebné zařadit i farmakologická opatření ve formě užívání suplementace vápníku s vitamínem D (Ca/D). U postmenopauzálních žen a starších mužů užívajících protektivní kostní léčbu by měla být suplementace vápníkem podána, pokud je denní příjem vápníku z potravy nižší než 700 mg/den. Suplementace vitamínem D poté u těch, kde se jeví nebo bylo evidováno riziko nedostatečnosti tohoto vitamínu. Doporučenou dávkou je 800 IU/den cholekalciferolu.<sup>22</sup> Mezi rizikové faktory, se co týká výživy, patří i nízká BMI a nikotinismus, proto je doporučeno u postmenopauzálních žen trpících osteoporózou zanechat kouření.<sup>2, 22</sup>

Do prevence je potřeba zahrnout dostatečnou fyzickou aktivitu úměrnou věku a zdravotnímu stavu pacientů. Cílem dostatečné fyzické aktivity je zvýšení nebo alespoň udržení svalové síly, rovnováhy a správná koordinace těla.<sup>22</sup> Cvičení s činkami má pozitivní vliv na BMD,<sup>41</sup> nebylo ale zatím prokázáno jako reducent rizika fraktur.<sup>42</sup> Také fyzioterapie je důležitou součástí rehabilitace po zlomenině, dostatečná svalová síla a důvěra nabytá rehabilitací může zlepšovat koordinaci těla a redukovat případné pády.<sup>22</sup>

Mezi další preventivní opatření patří prevence pádů a ovlivnění jejich následků. Většinu zlomenin předchází pád. Více komponentní skupinové a domácí cvičební programy a Tai Chi



byly spojeny se sníženým rizikem pádů u lidí žijících v komunitě.<sup>43</sup> Cvičební programy ke snížení rizika pádů u populace starší 60ti let byly spojeny s redukcí výskytu fraktur.<sup>44</sup> Zvýšená pozornost by měla být zaměřena na seniory s pádem v předchozích 12 měsících v anamnéze.<sup>2</sup> Chrániče kyčlí mohou redukovat riziko fraktury kyčle u starších lidí v pečovatelské péči, bariérou je však špatná adherence k jejich užívání.<sup>45</sup>

#### 2.1.6.2 Farmakologická léčba osteoporózy

Farmakologická léčba OP je u pacientek ve zvýšeném riziku fraktury esenciální. Léčebnými přístupy se snažíme upravit porušenou rovnováhu mezi kostní novotvorbou (zajišťovanou osteoblasty) a kostní resorpcí (zajišťovanou osteoklasty). Tyto dva děje nazýváme procesem kostní remodelace, jsou úzce spjaty a velmi jemně regulovány.

Léčbu OP můžeme rozdělit na antiresorpční, osteoanabolickou, kombinační a sekvenční. Suplementační léčba vápníkem a vitamínem D má být součástí každé uvedené terapie OP.

**Antiresorpční (antiremodelační)** léčiva tlumí primárně osteoklastickou kostní resorpci a sekundárně také osteoblastickou kostní novotvorbu. Výsledkem antiresorpční léčby je zvýšení mechanické odolnosti kosti a snížení pravděpodobnosti fraktur. V krátkodobém horizontu jejich efekt způsobuje mírný nárůst objemu kostní hmoty, v dlouhodobém horizontu dochází k jejich antikatabolickému účinku (zástavě úbytku kostní denzity, kterou doprovází i zvýšená mineralizace organického osteoidu). Před iniciací léčby je potřebné určit plán a cíl léčby. Tato léčba by měla být iniciována pouze u pacientek ve vysokém krátkodobém a/nebo dlouhodobém riziku fraktury.<sup>2, 46, 47</sup> Mezi antiremodelační léčiva patří bisfosfonáty, denosumab, stroncium ranelát, selektivní modulátory estrogenových receptorů (raloxifen, bazedoxifen, estrogeny).

**Osteoanabolická léčiva** působí zintenzivněním procesu kostní remodelace, přičemž kostní resorpce je výrazně snížena po dobu měsíců až let oproti kostní novotvorbě, tento jev nazýváme anabolickým oknem.<sup>48</sup> Teriparatid je zatím jedinou registrovanou látkou v České republice z této skupiny.

**Kombinační léčba** anabolickými a antiresorpčními léčivy by teoreticky mohla zvýšit BMD oproti samostatné aplikaci jednoho nebo druhého léčiva. Zatím byly provedeny pouze malé klinické studie, které se zaměřily na kombinační léčbu anaboliky a antiresorptivy. Studie, která by posuzovala vliv kombinační léčby na riziko fraktur zatím nebyla publikována.<sup>2</sup> Potenciálně vhodnou kombinací se jeví teriparatid a estrogeny nebo raloxifen, jejichž kombinace vykazuje aditivní efekt na kostní denzitu proximálního femuru a bederní páteře.<sup>49, 50</sup> Teriparatid a denosumab jasně vykazuje aditivní efekt nejen na kostní denzitu bederní páteře, ale i

proximálního femuru.<sup>51</sup> Strukturální parametry kortikální kosti i nepřímé ukazatele její pevnosti byly touto kombinací také výrazně zlepšeny.<sup>52</sup>

Vzhledem k tomu, že terapie teriparatidem je omezena na maximálně 2 roky a antiresorpční léčba není doporučována déle než 5-10 let, je potřebné zvažovat **sekvenční léčbu** těmito léčivými – ať už osteo-anabolickou sekvencí nebo antiresorpční-osteoanabolickou sekvencí léčiv.<sup>2</sup> Předcházející léčba bisfosfonáty a dalšími antiresorptivy může reakci kostry na teriparatid (posuzovanou BMD) oddálit.<sup>53</sup> Možnou sekvenční léčbou je monoterapie teriparatidem po 9 měsíců, poté současná kombináční léčba teriparatidem a alendronátem a nakonec monoterapie pouze alendronátem.<sup>54</sup> Meta-analýza 8 studií (PRISMA), které zahrnuly 1509 pacientů, ukázala, že sekvenční terapie udržuje a dále zvyšuje BMD. Ve srovnání s antiresorpčními léky je pozitivní vliv na BMD vyšší u sekvenční léčby a je většinou stejně pozitivní jako u osteoanabolických léčiv. Sekvenční terapie je proto účinná a doporučovaná u žen s osteoporózou. Je avšak potřeba dalších studií, které budou konkretizovat nejlepší pořadí a nejvhodnější léčiva pro sekvenční terapii.<sup>55</sup>

V rámci této dizertační práce, která se primárně věnuje adherenci k farmakoterapii OP bisfosfonáty a suplementační léčbě vápníkem a vitamínem D, budou podrobněji rozebrána pouze tato léčiva se zaměřením na dávkování a nežádoucí účinky.

#### 2.1.6.2.1 Bisfosfonáty

Bisfosfonáty jsou syntetická stabilní analoga endogenního pyrofosfátu vykazující silnou afinitu ke kostní tkáni. Působí mechanismem inhibice kostní resorpce, snížením aktivity osteoklastů a současně zvýšením jejich apoptózy. Díky přítomnosti bisfosfonátové vazby (P-C-P) není molekula bisfosfonátů v lidském organismu metabolizována, protože nedochází k hydrolytickému ani enzymatickému štěpení (na rozdíl od molekuly samotného pyrofosfátu). Po užití bisfosfonátu je v kostře retinováno 50-60% cirkulujícího bisfosfonátu, zbytek je v nezměněné podobě vylučován močí.<sup>1,2</sup> V České republice jsou v současné době registrovány pouze dusíkaté bisfosfonáty alendronát, risedronát, ibandronát a zoledronová kyselina. Tyto dusíkaté bisfosfonáty tlumí díky inhibici farnesyldifosfátsyntázy kostní resorpci. Inhibice tohoto enzymu, který je jedním z klíčových faktorů mevalonátové cesty syntézy cholesterolu, stoupá v gradientu alendronát-ibandronát-risedronát-zoledronová kyselina a vede k dezintegraci cytoskeletu a apoptóze osteoklastu. Účinnost bisfosfonátu je podmíněna dvěma faktory. První z nich je schopnost inhibovat zralé osteoklasty, druhá je retence ve skeletu (vazba na kostní minerál).<sup>2</sup> Díky své struktuře tzv. kostního háčku se bisfosfonáty vážou na hydroxyapatit kostní tkáně ve vzestupném gradientu od ibandronátu, přes zoledronovou

kyselinu a risedronát, až po alendronát. Díky tomuto jevu přetrvává jejich účinek na kostní tkáň různě dlouhou dobu i po vysazení léčby.<sup>56</sup>

Po perorálním podání se vstřebává v těle méně než 5% podané dávky bisfosfonátu (žaludek a tenké střevo) v případě podání na lačno, v přítomnosti potravy je resorpce ještě výrazněji snížena (s běžnou snídaní klesá až o 90%). Se železem a vápníkem tvoří všechny bisfosfonáty nevstřebatelné sloučeniny.<sup>1</sup> Malá část bisfosfonátu se zabudovává do kostní tkáně (poločas může mít i přes 10 let), větší část vstřebené látky se vylučuje ledvinami (jejich aplikace není proto doporučována u pacientů s clearance kreatininu < 0,5 ml/s).<sup>57</sup>

U bisfosfonátů byla v klinické praxi jasně prokázána účinnost běžně používaných bisfosfonátů při krátkodobém užívání.<sup>58</sup> Alendronát, risedronát a zoledronát brání fraktuře kyčle a nonvertebrálním zlomeninám. Především bisfosfonáty a ibandronát navíc redukuje četnost vertebrálních zlomenin.<sup>59</sup>

Mnohé randomizované studie jasně prokázaly, že bisfosfonáty vedou při dlouhodobé léčbě ke zvýšení BMD<sup>60</sup> a sníženému riziku osteoporotických zlomenin.<sup>61-67</sup> V klinické praxi byl prokázán benefit užívání bisfosfonátů v sekundární prevenci fraktur.<sup>68-69</sup> V primární prevenci fraktur byl jejich efekt prokázán až po minimálně dvouletém užívání.<sup>70</sup>

Ve studii FLEX (ang. Fracture Intervention Trial Long-term Extension) byla sledována prospěšnost užívání bisfosfonátů při dlouhodobém užívání. Postmenopauzální ženy užívající alendronát po dobu 10 let trpěly vertebrálními frakturami méně než ženy, které užívaly alendronát pouze 5 let, a poté 5 let placebo.<sup>71</sup> Studie HORIZON, která se zaměřila na dlouhodobé užívání parenterálního zoledronátu ukázala, že ženy, které užívaly zoledronát po dobu 6ti let vykazovaly méně vertebrálních fraktur než ženy, které po 3 letech přešly na placebo.<sup>72</sup> Ženy, užívající ibandronát po dobu 5ti let, měly nižší výskyt fraktur než ženy užívající pouze placebo.<sup>73</sup> Vzhledem k nežádoucím účinkům dlouhodobě užívaných bisfosfonátů, které jsou diskutovány dále, je potřeba zvážit poměr prospěšnosti a rizika terapie. U žen, které nejsou vysoce rizikové z hlediska výskytu fraktur, je doporučeno po 3-5 letech užívání bisfosfonátu léčbu na 2-3 roky přerušit a případně až poté znovu pokračovat.<sup>74</sup>

Jako většina léčiv vykazují bisfosfonáty některé nežádoucí účinky jako skupina. Některé nežádoucí účinky jsou typické pouze pro konkrétní cestu podání.

#### **Rizika spojená s podáním jak perorálním, tak intravenózním jsou následující:**

Hypokalcémie – Hypokalcémie se vyskytuje častěji po i.v. podání než po podání perorálním. Toto riziko je vyšší a trvá déle u pacientů s hypoparathyroidismem, deficitem vitamínu D nebo nedostatečným příjmem vápníku.<sup>75, 76</sup>

Muskuloskeletární bolest – Není typickým nežádoucím účinkem, ale někteří pacienti zaznamenali ve spojení s léčbou bisfosfonátem závažnou bolest svalů a kostí (kostí, kloubů a/nebo bolest svalů) během několika dnů, měsíců či let po zahájení léčby. Pokud se tato bolest vyskytne, podávání bisfosfonátů by mělo být ihned ukončeno, avšak ne vždy tato bolest kompletně vymizela po ukončení léčby. Bolest může být spojena často i s únavou.<sup>77</sup>

Nežádoucí účinky na oko – Vzácně se při užívání bisfosfonátů může objevit bolest očí, rozmazané vidění, konjunktivitida, uveitida a skleritida.<sup>78, 79, 80</sup>

Osteonekróza čelisti – Osteonekróza čelisti je často spojena s bolestí, otokem, lokální infekcí a patologickou frakturou čelisti a je vzácnou komplikací léčby bisfosfonáty. Pokud se vyskytne u pacientů s OP při léčbě bisfosfonátem, léčba musí být ihned přerušena.<sup>74</sup> Výskyt osteonekrózy čelisti byl pozorován u všech bisfosfonátů a míra rizika se jeví úměrná míře suprese kostní remodelace.<sup>81</sup>

Atypická fraktura femuru – Atypické fraktury femuru jsou považovány za stresové zlomeniny, které jsou spojeny s léčbou bisfosfonáty, avšak vyskytují se i u jedinců, kteří touto terapií nebyli léčeni. Častý je oboustranný výskyt těchto zlomenin. Atypické zlomeniny stehenní kosti jsou vzácnou komplikací chronické léčby (medián 7 let) bisfosfonáty.<sup>74, 82, 83</sup> Léčba OP bisfosfonáty po dobu pěti let ještě není spojena s těmito atypickými zlomeninami a není důvodem přerušением léčby bisfosfonáty u žen, které jsou ve vysokém riziku osteoporotických zlomenin.<sup>84</sup> Bisfosfonáty inhibují kostní resorpci potlačením aktivity osteoklastů. Ačkoli údaje z klinických studií jednoznačně podporují příznivý účinek bisfosfonátů na prevenci zlomenin osteoporotiky, existuje obava, že prodloužená léčba může vést k nadměrné supresi kostního obratu ("zmrzlá kost") a zvýšené kosterní křehkosti.<sup>82</sup> Relativní riziko atypické fraktury femuru u pacientů je vysoké, absolutní riziko je oproti tomu nízké – pohybuje se mezi 3.2 a 50 případy na 100 000 pacientoroků. Při dlouhodobém užívání riziko roste až k hodnotě 100 případů na 100 000 pacientoroků. Avšak po přerušení antiresorpční léčby riziko atypické fraktury femuru klesá.<sup>83</sup>

#### **Rizika specifická pro perorálně užívané bisfosfonáty:**

Reflux, ezofagitida, vředy, podráždění jícnu - Horní gastrointestinální (GI) vedlejší účinky (reflux, ezofagitida, vředy jícnu) jsou běžně uváděným důvodem pro perorální nesnášenlivost bisfosfonátu.<sup>85, 86</sup> Nežádoucí účinky jsou přičítány místním účinkům perorálních bisfosfonátů na jícnu a/nebo žaludeční sliznici. Z tohoto důvodu jsou aminobisfosfonáty kontraindikovány u pacientů s poruchou vyprazdňování jícnu a aktivním peptickým onemocněním horní části trávicího traktu. Toto riziko je sníženo podáváním bisfosfonátů v delších časových intervalech.<sup>87, 88</sup> Proto je na místě opatrnost při současném užívání nesteroidních antiflogistik.<sup>57,</sup>

<sup>89</sup> Incidence těchto nežádoucích účinků je nižší, pokud jsou dodržovány správně pokyny pro užívání. Riziko je zvýšené u pacientů, kteří správně tyto pokyny nedodržují.<sup>57</sup>

Rakovina jícnu - Některé studie uvádí zvýšené riziko rakoviny jícnu při použití bisfosfonátů.<sup>90</sup>

<sup>91</sup> Výsledky metaanalýz studií jsou však nekonzistentní.<sup>92, 93</sup> Zprávy používající údaje z evropských národních registrů a záznamy příjemců Medicare ve Spojených státech neprokázaly zvýšené riziko rakoviny jícnu mezi jednotlivci s osteoporózou nebo zlomeninou, kteří užívali perorální bisfosfonáty ve srovnání s těmi, kteří je neužívali.<sup>94, 95</sup> Důvody pro případné spojení rakoviny jícnu a bisfosfonátů nejsou pochopeny, ačkoli krystalický materiál podobný alendronátu byl zjištěn u biopsií u pacientů s erozivní esofagitidou, což naznačuje možný mechanismus chronického zánětu.<sup>96, 97</sup>

### **Rizika specifická pro intravenózně užívané bisfosfonáty**

Příznaky podobné chřipce - Intravenózní bisfosfonáty jsou často spojeny s reakcí akutní fáze během 24 až 72 hodin po infuzi, jsou charakterizované subfebrilií, myalgií a artralgií. Léčba antipyretiky (ibuprofen nebo paracetamol) obecně zlepšuje symptomy a recidiva těchto příznaků se s následnými infuzemi snižuje.<sup>98, 99, 100</sup>

BIS užívané v léčbě OP jsou k dispozici v intravenózních a perorálních formách. Vzhledem k farmakodynamickým vlastnostem skupiny BIS je možné je podávat v delším dávkovacím intervalu. Terapeutická ekvivalence byla prokázána u následujících režimů:

- Alendronát – 1x denně 10 mg ( v České republice není k dispozici) a 1x týdně 70 mg<sup>101</sup>
- Risedronát – 1x denně 5 mg ( v České republice není k dispozici) a 1x týdně 35 mg<sup>102</sup>
- Ibandronát – 1x denně 1,5 mg ( v České republice není k dispozici) a 1x měsíčně 150 mg.<sup>103</sup>

V případě pacientů s kontraindikací (např. nemožnost setrvání ve vzpřímené poloze, GIT obtíže) nebo intolerance perorálně podávaných bisfosfonátů jsou doporučovány bisfosfonáty v parenterální formě. V České republice je k léčbě postmenopauzální osteoporózy k parenterálnímu podání dostupný ibandronát (v dávkování 3mg jednou za tři měsíce)<sup>103</sup> a zolendronát (v dávkování 5 mg jednou za rok).<sup>104</sup> V onkologických indikacích mohou být podávány tyto bisfosfonáty určené pro parenterální aplikaci. Podávání je ale v intenzivnějším dávkování. Pro tyto indikace je navíc určen i např. klodronát či pamidronát.<sup>105, 106</sup>

Z důvodu iritačního potenciálu na horní část gastrointestinálního traktu a nízké variabilní absorpce je potřeba dodržovat specifické pokyny k užívání při užívání p.o. BIS. U všech bisfosfonátů platí pokyny ohledně celonočního ( minimálně 6 hodin) lačnění před užitím bisfosfonátu. p.o. BIS musí být zapity pouze čistou vodou a tablety musí být polykány celé

(nekousat, nežvýkat, nerozpouštět v ústech).<sup>101, 102, 103, 104, 105, 106</sup> Specifické pokyny ohledně užívání jednotlivých BIS jsou shrnuty v následující tabulce.

Tabulka 2 - Specifické pokyny k užívání p.o. bisfosfonátů<sup>101, 102, 103</sup>

	<b>Alendronát</b>	<b>Risedronát</b>	<b>Ibandronát</b>
Minimální množství vody k zapití BIS	200 ml	120 ml	180 ml
Nutnost setrvání ve vzpřímené poloze po užití BIS	30 min	30 min	60 min
Minimální odstup od jídla a ostatních léků po užití BIS	30 min	30 min	60 min

Perorální a intravenózní bisfosfonáty by neměly být používány rutinně u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace (eGFR) <30 až 35 ml / min z důvodu zvýšeného rizika renálního selhání. Po podání jak p.o. i i.v. BIS byly pozorovány poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s dříve zjištěnou renální dysfunkcí.<sup>101, 102, 103, 104, 105, 106</sup>

Bylo prokázáno, že alendronát, risedronát, ibandronát a kyselina zoledronová zlepšují BMD u postmenopauzálních žen s osteoporózou.<sup>81, 107</sup> Kromě toho systematická revize studií zveřejněných v letech 2005 až 2014 potvrdila účinnost některých léků na prevenci zlomenin obratlů, včetně alendronátu, risedronátu, kyseliny zoledronové a ibandronátu ve srovnání s placebem.<sup>108</sup> Alendronát, risedronát a kyselina zoledronová také snižují riziko kyčelních a jiných nevertebrálních zlomenin.<sup>108</sup>

V průběhu léčby se bisfosfonáty kumulují v kosti prakticky neomezeně a vytváří jejich rezervoár v kostech. Z tohoto rezervoáru se po ukončení léčby v malých množstvích uvolňují.<sup>109</sup> Na základě postmarketingových hlášení (2011-2012) vzácných závažných nežádoucích účinků spojených s užíváním bisfosfonátů (osteonekróza čelisti, atypická fraktura femuru), provedl Úřad pro kontrolu potravin a léčiv analýzu dlouhodobé účinnosti bisfosfonátů.<sup>110</sup> Na základě této systematické analýzy navrhl přístup založený na individuálním přehodnocení vhodnosti pokračování po 3-5 letech užívání.<sup>110, 111</sup> Jak již bylo řečeno, vždy je potřeba zvážit poměr prospěšnosti a rizika terapie. U žen, které nejsou vysoce rizikové z hlediska výskytu fraktur, je doporučeno i na základě souhrnu literatury od Adlera z roku 2016, po 3-5 letech užívání bisfosfonátu léčbu na 2-3 roky přerušit a případně až poté znovu pokračovat.<sup>74</sup>

#### 2.1.6.2.2 Suplementace vápníkem a vitamínem D

Prvním krokem v prevenci nebo léčbě osteoporózy je zajištění adekvátní výživy, zejména udržování dostatečného příjmu vápníku a vitamínu D. Vitamin D zvyšuje střevní vstřebávání vápníku a fosfátu. Nízké koncentrace vitamínu D jsou spojeny se sníženou absorpcí vápníku, negativní rovnováhou vápníku a kompenzačním zvýšením parathormonu (PTH), což vede k nadměrné resorpci kostí.

Bylo provedeno velké množství randomizovaných, placebem kontrolovaných studií, které zkoumaly vliv vápníku nebo kombinaci vápníku a vitamínu D na snížení počtu zlomenin.<sup>39, 112, 113</sup> Řada studií prokázala příznivý účinek vápníku nebo vápníku a vitamínu D na hustotu kostní denzity u postmenopauzálních žen a starších mužů.<sup>114, 115, 116</sup> Na druhou stranu i některé velké randomizované studie neprokázaly žádné snížení rizika zlomeniny při užívání suplementace vápníkem a vitamínem D.<sup>117</sup> Skupina DIPART provedla meta-analýzu u 68 500 pacientů, byla nalezena asociace mezi užíváním suplementace Ca/D a mírným snížením výskytu všech zlomenin.<sup>39</sup> Podobné výsledky zaznamenala i nedávná meta-analýza provedená Národní nadací pro OP v USA (angl. The US National Osteoporosis Foundation). Tato studie zahrnuje celkem 30 970 pacientů, výsledky ukázaly 15% snížení výskytu všech zlomenin a 30% snížení výskytu zlomenin kyčle při používání suplementace Ca/D.<sup>113</sup>

Důsledná suplementace vápníkem a vitamínem D je esenciálním opatřením u pacientů s osteoporózou, zejména u těch, kteří jsou léčeni antiresorpční léčbou. Důvodem je prevence hypokalcémie, která je zprostředkována poklesem kostní resorpce. Toto riziko je spojeno zejména při terapii parenterálními bisfosfonáty a denosumabem.<sup>2, 118</sup>

#### **Vápník**

Vápník je minerál esenciální pro vývoj kostí, 90% vápníku v těle je uloženo v kostech. Homeostáza vápníku je závislá na jeho absorpci z gastrointestinálního traktu, renální clearance a na (de)mineralizaci kostí.

Nejběžněji dostupné léčivé přípravky jsou uhličitan vápenatý a citrát vápenatý. Uhličitan vápenatý je nejlevnější a je nejlépe absorbovatelný (zvláště při užívání s jídlem), a proto je často dobrou první volbou. V případě zvýšeného pH žaludku (achlorhydrie, léčba inhibitory protonové pumpy nebo H<sub>2</sub> – antihistaminiky) je vhodnější užívat vápník ve formě citrátu. Laktát a glukonát vápenatý patří až mezi další volby při výběru solí vápníku.<sup>119</sup>

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) nedoporučuje provádět suplementaci vápníkem a vitamínem D v populaci primární prevence.<sup>120</sup> Dle Stanoviska Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP je v této populaci dostačující dietní příjem 1000 mg vápníku/den. Naopak v indikaci prevence fraktur u pacientů ve zvýšeném riziku se všechna další doporučení

shodují na její vhodnosti a potřebě - nejen ve vztahu k muskuloskeletárnímu systému, ale i k dalším zdravotním přínosům a rizikům. U pacientů s běžným denním příjmem vápníku ve stravě (zpravidla není toto množství více než 800 mg/den), je suplementace 500 mg vápníku vhodným a dostatečným množstvím.<sup>2</sup>

Celkový příjem vápníku (dieta plus přídatné látky) by neměl běžně překročit 2000 mg / den, kvůli možnosti nežádoucích účinků.<sup>121</sup> Tyto nežádoucí účinky mohou být následující:

- Nefrolitiáza – Systematický přehled od Candelase a kol. neukázal signifikantní vztah mezi užíváním vápníku u žen s osteoporózou a výskytem nefrolithiázy.<sup>122</sup> V klinických studiích byla však suplementace vápníkem spojena se zvýšeným rizikem ledvinových kamenů.<sup>122, 123</sup> Ze studie Bjelakovice a kol. vyplynulo, že užívání vápníku bylo spojeno se 17% nárůstu incidence ledvinových kamenů.<sup>123</sup>
- Kardiovaskulární onemocnění - Dopad suplementace vápníkem na riziko kardiovaskulárních onemocnění (CVD), zejména infarkt myokardu (MI), je kontroverzní.<sup>124, 125, 126, 127, 128</sup> Nicméně nebylo prokázáno, že by ani doplňky vápníku (do 1000 mg denně), zvýšený příjem vápníku v potravě, ani doplňky vitamínu D zvyšovaly mortalitu – celkovou<sup>129</sup> ani kardiovaskulární.<sup>130</sup>
- Gastrointestinální obtíže (obstipace, dyspepsie, meteorismus) – Tyto nežádoucí účinky jsou při podávání doporučených dávek mírné, avšak při dlouhodobé léčbě relativně časté.<sup>124, 131</sup>

## Vitamín D

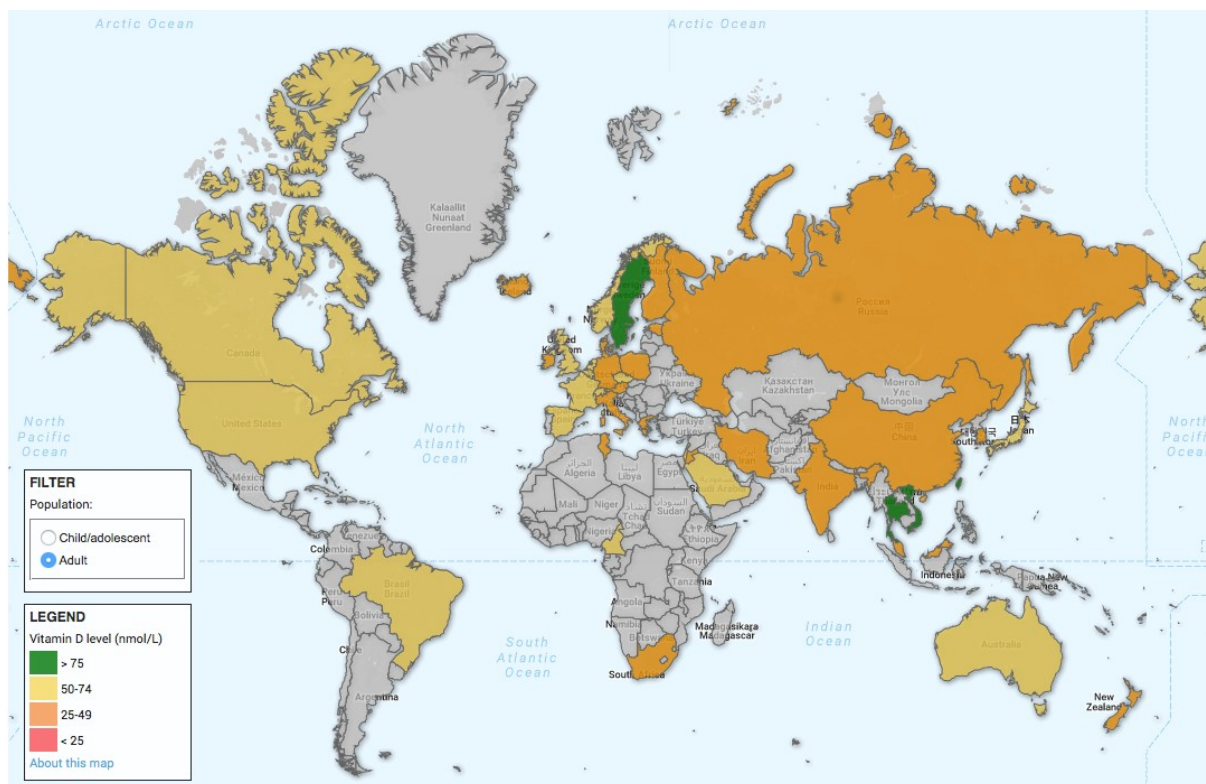
Vitamín D je vitamín rozpustný v tucích, který se vyskytuje ve dvou základních formách. První z nich je cholekalciferol (vitamín D<sub>3</sub>), který je tvořen působením ultrafialového záření z cholesterolových prekurzorů v kůži savců – vzniká dermální syntézou. Druhou formou je ergokalciferol (vitamín D<sub>2</sub>), který je mnohem méně biologicky účinný. Je obsažen v rostlinných zdrojích. Vitamin D ze stravy nebo dermální syntézy je biologicky neaktivní a vyžaduje enzymatickou konverzi na aktivní metabolity. Vitamín D se enzymaticky metabolizuje v játrech na 25(OH)D<sub>3</sub> (25-hydroxycholekalciferol, kalcifediol, kalcitriol), hlavní cirkulující formu vitamínu D. Poté probíhá další hydroxylace v ledvinách na 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25-dihydroxycholekalciferol, kalcitriol), aktivní formu vitamínu D.<sup>120</sup>

Preferovanou formou vitamínu D je cholekalciferol. Doporučovanou cílovou hladinou 25(OH)D je 75 nmol/l, jeho sérové koncentrace v rozmezí 50-110 nmol/l, jsou spojeny s ideálním ovlivněním většiny muskuloskeletálních parametrů, zároveň nezvyšují zdravotní rizika.<sup>132, 133</sup> Na základě studie Wahla a kolektivu z roku 2012 byla průměrná hladina vitamínu



D u českého pacienta 50-74 nmol/l, doporučené koncentrace vyšší než 75 nmol/l dosahovalo pouze nepatrné množství zahrnutých populací.<sup>134</sup> Mapa představující sérové koncentrace vitamínu D napříč populacemi je uvedena na Obrázku 3.<sup>135</sup> Při denním užívání perorálně podávaných přípravků s vitamínem D v dávce 1800-4000IU je této doporučené cílové hladiny dosaženo.<sup>136, 137, 138</sup> Za maximální bezpečný limit denního příjmu vitamínu D je považováno množství 10 000 IU.<sup>139</sup> Dávkování u vitamínu D je ale velmi individuální, protože závisí na mnoha faktorech – vstupní hladině 25(OH)D u jedince, BMI, expozici slunečnímu záření a podílu tukové tkáně u jedince. Je možné, že jeho dávkování ovlivňují ještě další, dosud nerozpoznané faktory. U jedinců, kteří jsou pravidelně exponováni slunečnímu záření, dostačuje dávka 800IU/den. Tuto dávku je nutno navýšit na minimálně 2000 IU u jedinců, kteří nejsou pravidelně exponováni slunečnímu záření, pacientům s prokázanou osteoporózou, malabsorpcí, u obézních pacientů a nakonec u neevropských etnik z Blízkého Východu a jižní Asie.<sup>138, 140</sup> Preferováno je pravidelné podávání ve formě perorálních přípravků, výjimkou jsou pacienti málo adherentní k léčbě, u těch se přistupuje poté k parenterálnímu podávání vyšších dávek vitamínu D v delších časových intervalech.<sup>141</sup> V České republice je ale dostupný v parenterální formě pouze ergokalciferol.

Obvykle používané antiresorpční látky, jako jsou bisfosfonáty, mohou být méně účinné u pacientů s deficitem vitamínu D. U těchto pacientů může dojít k hypokalcémii, zvláště pokud jsou bisfosfonáty podávány parenterálně.<sup>75, 76</sup>



Obrázek 3 - Sérové koncentrace vitamínu D u dospělých.

Pozn. Byly použity hodnoty průměrné koncentrace 25(OH)D ze zimního období. Převzato z International Osteoporosis Foundation. (<https://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics/vitamin-d-studies-map>)<sup>135</sup>

### 2.1.7 Doporučené postupy k léčbě osteoporózy

Doporučených postupů k léčbě OP je mnoho a neexistuje jediný celosvětový doporučený postup nadřazený všem ostatním, protože prevalence, aspekty prevence a diagnostiky a dostupná léčiva se v každé zemi a na každém kontinentě mírně liší. Také pohled různých organizací, které se specializují spíše endokrinologicky, ortopedicky nebo z pohledu praktického lékaře je odlišný. Pro přehlednost a ucelenost jsou níže uvedeny tabulky současně platných doporučených postupů k léčbě OP po celém světě, rozčleněné po jednotlivých kontinentech.

Tabulka 3 - Doporučené postupy k léčbě osteoporózy členěné dle jednotlivých kontinentů a zemí.

Modifikováno z Internatioal Osteoporosis Foundation (<https://www.iofbonehealth.org/national-regional-osteoporosis-guidelines>)<sup>142</sup>

Země nebo region	NÁZEV GUIDELINE	ROK
<b>Asie-Pacifik</b>		
<b>Austrálie</b>	Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men	2010

<b>Čína</b>	Guidelines for Osteoporosis	1999/09 aktualizováno 2013
<b>Čína</b>	Guidelines for primary osteoporosis diagnosis and management, Osteoporosis and Bone Mineral Society of the Chinese Medical Association	2007
<b>Čína</b>	Osteoporosis Treatment Guidelines, Chinese Medical Association	2006, aktualizováno 2011
<b>Hong Kong, Čína</b>	2013 OSHK Guideline for Clinical Management of Postmenopausal Osteoporosis in Hong Kong	2013
<b>Indie</b>	Indian Rheumatology Association guidelines for management of glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP)	2011
<b>Indie</b>	Clinical practice guidelines on postmenopausal osteoporosis by the Indian Menopause Society	2013
<b>Japonsko</b>	Japanese guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis.	2011
<b>Japonsko</b>	Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis	2014
<b>Malajsie</b>	Clinical Practice Guidelines on Management of Osteoporosis 2012	2012
<b>Filipíny</b>	Consensus statements on osteoporosis diagnosis, prevention, and management, by OSPFI & POA	2011
<b>Singapur</b>	Osteoporosis Clinical Practice Guidelines	2009
<b>Sri Lanka</b>	Guidelines for the Management of Osteoporosis	2007 probíhá aktualizace
<b>Taiwan</b>	Taiwanese Guidelines for the Prevention and Treatment of Osteoporosis	aktualizováno 2012
<b>Thajsko</b>	Royal College of Orthopaedic Surgeons of Thailand and Thai Osteoporosis Foundation. Clinical Practice Guideline for Osteoporosis.	2010

<b>Vietnam</b>	Diagnosis and Treatment of Osteoporosis: Guidelines for Diagnosis and Treatments of Common Rheumatic Diseases	2012
<b>Asijský region</b>	Guidelines for diagnosing, prevention and treatment of osteoporosis in Asia - <i>Consensus meeting</i>	2004
<b>Evropa</b>		
<b>Evropa</b>	European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women	2013
<b>Rakousko</b>	Leitfaden zur medikamentösen Therapie der postmenopausalen Osteoporose	2003
<b>Belgie</b>	Evidence-based guidelines for pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis a consensus (and other consensus statements)	2010
<b>Bulharsko</b>	Recommendations for good clinical practice in osteoporosis	2013
<b>Česká republika</b>	Diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis / Osteoporosis in males	2015
	Statements of the Czech Society for Metabolic Bone Diseases	2016
<b>Dánsko</b>	National Osteoporosis Guidelines	2013, revidováno 2016
<b>Estonsko</b>	Osteoporoosi ravijuhend	2008
<b>Finsko</b>	Osteoporosis prevention and treatment guidelines for health professionals & patients	2014/2015
<b>Francie</b>	Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique	aktualizováno 2012 (očekávaná aktualizace 2017)
<b>Německo</b>	DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose	2006/2009 aktualizováno 2014

<b>Řecko</b>	Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Greece / Cost-effective osteoporosis treatment thresholds in Greece	2011/ 2015
<b>Mad'arsko</b>	National Guidelines of the Hungarian Society for Osteoporosis and Osteoarthrology (HSOO)	2006
<b>Itálie</b>	Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis	2009
	Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi SINOSI	2006
<b>Lotyšsko</b>	National Guidelines for the Diagnostics, Prevention and Treatment of Osteoporosis and other guidelines	2006-2012
<b>Litva</b>	Guideline for osteoporosis diagnosis and treatment	2011
<b>Nizozemsko</b>	Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie derde herziening	2011
<b>Norsko</b>	Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd	2005
<b>Polsko</b>	Recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis. (a review of 2013 update)	2013
<b>Portugalsko</b>	Recommendations for the diagnosis and treatment of osteoporosis	2007
<b>Slovensko</b>	Slovak Rep. Ministry of Health Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Patients with Osteoporotic Fractures	2011
	Slovak Rep. Ministry of Health Guidelines for the Diagnosis of GIOP	2009
	Slovak Rep. Ministry of Health Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis	2006
<b>Slovinsko</b>	Guidelines for the detection and treatment of osteoporosis	2013
<b>Španělsko</b>	Sociedad Espanola de Investigaciones Óseas Y Metabolismo Mineral – SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón.	2008/ 2011 (3. verze)

<b>Švédsko</b>	National Guidelines for Musculoskeletal Diseases (incl. osteoporosis)	2015
<b>Švýcarsko</b>	Osteoporosis Recommendations from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO/ASCO))	2015
<b>Spojené království</b>	Osteoporosis Clinical guideline for prevention and treatment (NOGG)	2008
	Royal College of Physicians/Bone and Tooth Society/National Osteoporosis Society: Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis	2002
<b>Skotsko</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Prevention and management of hip fracture in older people	2009
	Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures	2015
<b>Latinská Amerika</b>		
<b>Argentina</b>	Guías 2012 para diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.	2013
<b>Brazílie</b>	Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis	2012
<b>Chile</b>	Guías de Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de Osteoporosis	2006
<b>Latinská Amerika</b>	Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009 / Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento	2009
<b>Střední východ a Afrika</b>		
<b>Střední východ a severní Afrika</b>	Middle East and North Africa Consensus on Osteoporosis	2007
<b>Írán</b>	Physician Guidelines for Prevention and Treatment of Osteoporosis	2008
<b>Libanon</b>	Lebanese FRAX-Based Osteoporosis Guidelines (2013)	2013
	Lebanese guidelines on osteoporosis assessment and treatment	2004 & 2007
<b>Saudská Arábie</b>	Guidelines for prevention and management of osteoporosis in adults	2003

<b>JAR</b>	South African Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Osteoporosis: 2010	2010
<b>Severní Amerika</b>		
<b>Kanada</b>	2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada	2010
<b>USA</b>	National Osteoporosis Foundation: Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis	2014
	American Association Of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis	2016
	US Preventive Services Task Force: Screening for osteoporosis in postmenopausal women (ref 18)	2010
	Management of osteoporosis in postmenopausal women: Position statement of The North American Menopause Society	2010
	American College of Rheumatology: 2010 Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis	2010

## 2.2 Adherence

Adherence pacientů zásadně ovlivňuje terapeutickou hodnotu léčiv. Adekvátní adherence je zásadní kvůli tomu, aby předepsaná léčiva působila s prokázanou účinností a zároveň přijatelnou bezpečností a byl získán co nejvyšší benefit na zdraví pacientů. Přestože je důležitost adherence k léčbě zřejmá, nedostatečná adherence k léčbě převládá ve všech klinických podmínkách a u všech populací.<sup>143</sup> Dostatečná adherence k léčbě s sebou nese nepopíratelně příznivý vliv na výsledky terapie.<sup>144, 145</sup> Non-adherence má za následek zhoršené výsledky léčby, což vede ke zvýšenému riziku výskytu nežádoucích účinků léčiva, častějším návštěvám lékaře, vyšší míře hospitalizace a s tím spojenými vyššími náklady na léčbu, toto je zvýrazněno u chronických onemocnění.<sup>143, 146, 147, 148, 149, 150</sup> Největší rozdíl mezi účinností léčiv v klinických studiích a následné terapeutické účinnosti v běžné klinické praxi tvoří právě léková non-adherence. Monitorování adherence je proto zásadní a nedílnou součástí péče o pacienty, primárně pak u dlouhodobě léčených pacientů s chronickým onemocněním.

Je odhadováno, že přibližně polovina těchto pacientů z vyspělých zemí je adherentních, ve vývojových zemích je toto číslo ještě nižší.<sup>150</sup> V České republice je non-adherence obecně vysoká.<sup>151, 152, 153, 154, 155</sup> Dokazuje to také AdHOC studie, provedená mezi seniory z 11 evropských zemí – Česká republika a Německo reflektovaly nejvyšší míru non-adherence.<sup>152</sup> Světová zdravotnická organizace (WHO) uvádí, že adherenci ovlivňuje těchto pět základních faktorů:

- Systém zdravotní péče a/nebo vztah pacienta a poskytovatele zdravotní péče (např. kvalita komunikace pacienta a lékaře, důvěra pacienta k lékaři)
- Typ onemocnění
- Strategie léčby
- Osobnost pacienta
- Socioekonomické faktory<sup>150</sup>

Jak bude uvedeno v této části práce, pojmy používané v rámci této problematiky (adherence, compliance, konkordance, perzistence) mají mnohé významy s většími či menšími niancemi. V rámci této dizertační práce bude řešena primárně adherence léková (jak užívat léčiva ve vztahu k potravě, technika užití léčiv...). Méně bude diskutována adherence/compliance k režimovým opatřením. V praktické části za pojmem adherence či adherence k léčbě bude stát pojem léková adherence ( angl. medication adherence).

### 2.2.1 Historie a současnost terminologie a taxonomie na poli adherence

Zájem o problematiku adherence se neustále vyvíjí. Problém interpretace a porovnávání výsledků na poli adherence je ale velmi komplikovaný, protože terminologie v literatuře je velmi nekonzistentní. Často jsou některé pojmy zaměňovány jako synonyma, i když se od sebe v podstatě liší. V současné době existuje řada výrazů jako “compliance”, “adherence”, “perzistence” a “konkordance”, které popisují různé aspekty chování pacientů. Tyto pojmy jsou ale často používány zaměnitelně, i přesto, že předkládají různé pohledy na vztah mezi pacientem a zdravotníkem.<sup>156, 157, 158, 159</sup> Problémem je také jazyková bariéra při překladu jednotlivých termínů - většina používaných výrazů v současnosti nemá jasný nebo přímý překlad do různých evropských jazyků.<sup>160</sup> Což může vést ke zmatkům, špatné interpretaci a problémům při porovnávání výsledků jednotlivých studií a implementaci do klinické praxe.<sup>161</sup> Terminologie na poli adherence se v průběhu času mění, a proto je nutné pro přesnější interpretaci a porovnávání výsledků znát definice jednotlivých pojmů v jednotlivých dekádách let.



### 2.2.1.1 Compliance versus Adherence

Termín compliance byl poprvé použit začátkem 70. let 20. století a v průběhu let nabýval různých definic a významů. (tabulka). Postupem času se chápání významu compliance posunuje ve smyslu diferenciacie pasivní a aktivní spolupráce pacienta při vytváření léčebného plánu. V roce 1987 přibyl další pojem do terminologie této problematiky – adherence, postupně začal nahrazovat pojem compliance.<sup>162, 163, 164</sup> Vztah pacienta a lékaře je více vnímán jako oboustranný a rovnocenný z hlediska vytváření léčebného plánu – pacient se stává klíčovým článkem v péči o své zdraví.<sup>165, 166, 167</sup>

Rozlišování a vnímání pojmu compliance a adherence není stále plošně akceptováno a řada autorů je považuje za synonyma a ve svých studiích je vzájemně zaměňuje.<sup>168</sup>

Tabulka 4 - Ilustrace modifikace původní definice "compliance" v průběhu let.

Modifikováno z práce Vrijense<sup>176</sup> a Ládové<sup>177</sup>

Rok	Termín	Definice	Autor
1976	Compliance	Rozsah, ve kterém pacientovo chování (z pohledu užívání LČ, dodržování dietních návyků a realizování změn v životním stylu) koresponduje s předepsanou léčbou	Sackett & Haynes <sup>169</sup>
1976	Compliance	Rozsah, ve kterém se pacientovo chování shoduje s předepsanou léčbou bez ohledu na to, jakým způsobem se došlo k nastavení předepsané léčby	Sackett & Haynes <sup>169</sup>
1979	Compliance	Rozsah, ve kterém se chování osoby (z pohledu užívání LČ doprovázeného dietními návyky a změnami v životním stylu) shoduje s léčebnými a zdravotními doporučeními	Haynes <i>et al.</i> <sup>170</sup>
1982	Compliance	Rozsah, ve kterém si osoba sama zvolí, jak se bude chovat, tak aby se její chování shodovalo s	Dracup & Meleis <sup>171</sup>

		předepsanou léčbou, režim přitom musí být konsenzem vzniklým na základě jednání mezi zdravotníkem a pacientem	
1987	Adherence	Stupeň, ve kterém pacient následuje pokyny, zákazy a preskripci svého lékaře	Meichenbaum & Turk <sup>172</sup>
2003	Adherence	Rozsah, ve kterém odpovídá chování pacienta (užívání LČ doprovázeného dietními návyky a změnami v životním stylu) odsouhlaseným doporučením zdravotníka	World Health Organization <sup>150</sup>
2005	Adherence	Rozsah, ve kterém se pacient spolupodílí na léčebném režimu poté, co ho odsouhlasil	Balkrishnan <sup>173</sup>
2006	Adherence	Rozsah, ve kterém se pacientovo chování prolíná s odsouhlasenými doporučeními zdravotníka	Horne <sup>174+</sup> NICE guideline <sup>156+</sup> Velligan <sup>175</sup>

### 2.2.1.2 Perzistence versus Adherence

Termín perzistence vyjadřuje dobu trvání léčby, tj. jak dlouho je lék užíván od iniciace do ukončení léčby. Ukončení léčby může vyplynout jak z rozhodnutí lékaře, tak ze svévolného vysazení léčiva pacientem.<sup>1, 176</sup>

Perzistence je stejně jako compliance hyponymum k termínu adherence. Na rozdíl od adherence tento pojem nezahrnuje způsob užívání léčiva pacientem (jiná dávka, jiný odstup od jídla či ostatních léčiv, jiný dávkový interval než bylo předepsáno). Perzistence je spíše kvantifikujícím termínem, který se na užívání léčiva dívá z pohledu kontinuity.<sup>1, 178</sup>

Non-perzistence je definována jako pauza v užívání léčivého přípravku. Je často stanovována na základě profilu užívaného léčiva a léčebné indikace. Jde o maximální možnou pauzu v užívání (angl. permissible či refill gap), kterou může pacient překlenout bez léčby, aniž by došlo

ke snížení efektu terapie. Na poli OP je v mnohých studiích jako non-perzistence považována pauza delší než 30 dní.<sup>154, 179, 180</sup>

### 2.2.1.3 Konkordance versus Adherence

Pojem konkordance byl poprvé představen v roce 1995. Reprezentuje vzájemné partnerství mezi zdravotníkem a jeho pacientem. Rozhodnutí o příslušné léčbě by mělo být odsouhlaseno oběma stranami a musí respektovat pacientovy preference, potřeby a přání. K tomuto rozhodnutí by mělo dojít po otevřené diskuzi mezi oběma stranami za předpokladu, že pacient získá dostatečné informace o svém onemocnění a příslušné léčbě.<sup>176</sup>

Adherence znamená, že pacient se účastní rozhodovacího procesu ohledně své léčby. Tento model ale více koresponduje s informativním procesem, proto je nazýván „zákaznickým modelem“ („consumer model“). Je silně charakterizován kognitivní interpretací vztahu lékař-pacient, která předpokládá do značné míry neutrální strukturu výměny informací.<sup>181</sup>

Model konkordance jde dále. Základem je komplexní myšlenka s cílem zlepšit úspěšnost nebo výsledky předepsané léčby a doporučení od zdravotníků. Tento model testuje účinnost vzájemných procesů mezi lékařem a pacientem.<sup>182</sup> Zmíněný koncept se v konzultačním procesu dívá nejen na pacienta a neznamena pouze spoluúčast na rozhodování, tzv. „shared decision making“, ale spíše vyžaduje interakci mezi lékařem a pacientem s cílem dosáhnout shody na příslušné lékařské diagnostice/léčbě jako sdílené zodpovědnosti pacienta a lékaře.<sup>182</sup>

### 2.2.1.4 Nový ucelený systém taxonomie a terminologie na poli adherence

Do roku 2012, kdy vyšel článek od Vrijense a kol. „New taxonomy for describing and defining adherence to medications“, nebyla zavedena obecně platná pravidla a terminologie na poli adherence.<sup>176</sup> Jednotnost v terminologii a taxonomii je však nejen pro vědeckou, ale i klinickou oblast, zásadní, protože je potřeba získávat výsledky, které budou srovnatelné napříč studiemi.<sup>183</sup> Na základě tohoto článku byly vytvořeny tři složky rozlišující činnost týkající se adherence a obory, které adherenci studují.<sup>176</sup> Mezi ně patří:

- **Léková adherence** (angl. medication adherence): tato složka adherence se skládá ze tří částí – iniciace, implementace a přerušování léčby.
  - **Iniciace:** iniciace léčby představuje úplný začátek léčby, tj. užití první předepsané dávky léčiva pacientem.
  - **Implementace:** pojem implementace vyjadřuje, do jaké míry koresponduje pacientovo aktuální chování ve směru k léčivu vzhledem k předepsanému

dávkovému režimu. Zahrnuje dobu od užití první dávky, až do užití dávky poslední.

- Přerušeni léčby: přerušeni terapie znamená úplné ukončení léčby z jakýchkoli důvodů, přesněji řečeno vynechá-li pacient dávku léčiva a dále v předepsané terapii nepokračuje.<sup>176</sup>

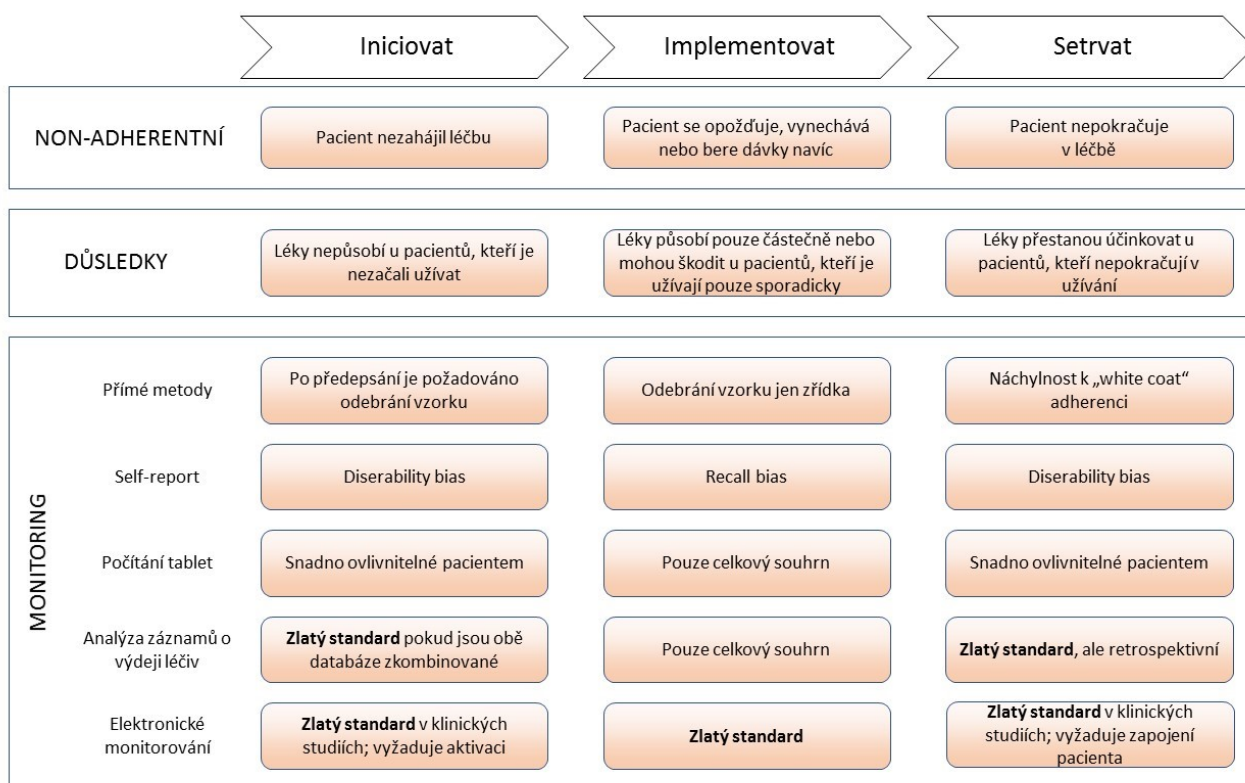
Z výše uvedeného je patrné, že všechny tři části první složky adherence mohou být příčinou non-adherence k léčbě. Ať už jde o nezahájení léčby, pozdní zahájení léčby, nedodržování nastaveného dávkového režimu či předčasné přerušeni/ukončení léčby.<sup>176, 184, 185</sup>

Kvantifikace implementace vyžaduje porovnání dvou časových řad: předepsaného režimu dávkování léčiv a pacientovu historii dávkování léků. Kvantifikace implementace ohledně dávkovacího režimu v definovaném časovém intervalu je nejčastěji vyjadřována jako:

1. Podíl užitých a předepsaných dávek léčiva
  2. Podíl dní, kdy byl užit správný počet dávek léčiva
  3. Podíl dávek léčiva, které byly užit ve správný čas ve vztahu k předepsanému časovému intervalu mezi jednotlivými dávkami
  4. Počet lékových prázdnin
  5. Nejdelší interval mezi dvěma dávkami léčiva<sup>176</sup>
- **Management adherence:** Tato druhá složka adherence vyjadřuje proces monitoringu a podpory adherence k léčbě z pozice zdravotníků, zdravotnických systémů a jiných subjektů, které poskytují zdravotní péči. Zahrnuje také pacienty včetně jejich rodin a blízkých. Cílem tohoto managementu je docílit racionální léčby u pacienta a potažmo maximalizovat účinek a minimalizovat rizika terapie.<sup>185</sup>
  - **Obory související s adherencí:** Tato složka zahrnuje mnoho oborů, které souvisejí s adherencí. Mezi ně patří např. medicína, farmacie, ošetrovatelství, zdravotnická ekonomika, biostatistika, behaviorální vědy, sociologie... Zmíněné disciplíny se snaží nejen analyzovat možné příčiny a důsledky non-adherence k léčbě, ale podílejí se také na její eliminaci.<sup>176</sup>

Léková adherence (angl. medication adherence) může být definována jako proces, v kterém užívá pacient léky jak bylo předepsáno a jde o dynamický proces, který se v průběhu času mění.<sup>176</sup> Koncept procentuálního vyjadřování adherence je zavádějící a nereflektuje tři výše uvedné části této složky adherence.<sup>186</sup> Jak již bylo nastíněno, non-adherence nastává, když

pacient nezahájí léčbu, neimplementuje jí nebo v ní nepokračuje. Důsledky non-adherence je to, že léky nepůsobí u pacientů, kteří je nezačali užívat, působí pouze částečně nebo škodí, pokud je pacienti užívají špatným způsobem nebo přestávají účinkovat, když pacient přeruší/ukončí užívání. (Obrázek 6)<sup>176, 187</sup> Variabilní adherence také vytváří problémy specifické pro léčbu, které se týkají periodické ztráty účinnosti, příležitostné toxicity a eventuálně zdánlivé rezistence léků.<sup>188</sup> Je potřeba, aby byl pochopen koncept ohledně „zapomínání“ užívání léků, aby se v budoucnu zlepšilo porozumění vzorců chování na poli adherence.<sup>189</sup>



Obrázek 4 - Proces lékové adherence, non-adherence, její důsledky a metody monitorování.

Modifikováno z Vrijens<sup>176</sup> a Vrijens<sup>187</sup>

### 2.2.2 Kvantitativní a kvalitativní aspekty adherence

Adherenci zjišťujeme zpravidla u léčiv, která jsou podávána v oddělených dávkách s pravidelným dávkováním. Jen zřídka je adherence sledována u léčiv podávaných v čase potřeby (např. analgetika) nebo která jsou podávána kontinuálně.<sup>190</sup> Většina studií se zaměřuje na kvantitativní aspekt adherence – adherence je vyjadřována nejčastěji v procentech. Kvantitativní aspekt adherence je spojen s tím, že pacient užívá nesprávné množství léčiva. Neméně důležitý je ale i kvalitativní aspekt adherence, který sleduje, zda pacient užívá léčivo nesprávným způsobem.<sup>190</sup>

### 2.2.2.1 Kvantitativní aspekt adherence

Důvodů, kdy pacient užívá nesprávné množství léčiva je několik:

**Non-perzistence** – předčasné ukončení léčby.<sup>5, 178, 191, 192, 193</sup> Fenomén non-perzistence se vyskytuje nejen u asymptomatických chorob a preventivního podávání léčiv, ale také u krátkodobé léčby např. infekčních onemocnění léčených antibiotiky. Příčinou tohoto problému je především výskyt nežádoucích účinků nebo pouze mírná, rychle ustupující infekce.<sup>190</sup>

**Vynechávání jednotlivé dávky/dávek.**<sup>151, 191, 194, 195</sup> Vynechávání může být jak úmyslné (nedostatečná motivace k léčbě, výskyt nežádoucích účinků), tak spontánní a neúmyslné (zapomínání, neschopnost pochopit schéma léčebného režimu nebo manipulovat s lékem, např. u inhalačních léčiv).<sup>190</sup>

**Lékové prázdniny** („drug holidays“) – užívání léčiva je přerušeno po dobu minimálně tří dnů.<sup>154, 155, 176, 184</sup> V naší studii u žen s postmenopauzální osteoporózou absolvovalo lékové prázdniny více než 70% pacientek.<sup>155</sup> Počet jednotlivých vynechání a výskyt lékových prázdnin se signifikantně nelišil.<sup>155</sup> Taktéž v naší studii jsme zjistili, že pokud pacientky s postmenopauzální osteoporózou neabsolvovaly lékové prázdniny, byly plně adherentní – neměly jak lékové prázdniny, tak žádná jednotlivá vynechání. Naopak u pacientek, které absolvovaly alespoň jednu lékové prázdniny, byla adherence pouze 59%.<sup>154</sup>

**“White coat” compliance či adherence** – užívání léčiva pouze před návštěvou lékaře<sup>195</sup>

**Úplné odmítnutí léčby** (časté v psychiatrii)<sup>150,196</sup>

**Poddávkování nebo předávkování léčivem** – ať už dlouhodobé nebo krátkodobé.<sup>194</sup> K poddávkování nebo předávkování vede zejména špatné dávkovací schéma, např. zkrácení nebo prodloužení intervalu mezi jednotlivými dávkami. To může vést ke snížené terapeutické účinnosti léčiva, či k rozvoji rezistence v případě antibiotik.<sup>190</sup>

### 2.2.2.2 Kvalitativní aspekt adherence

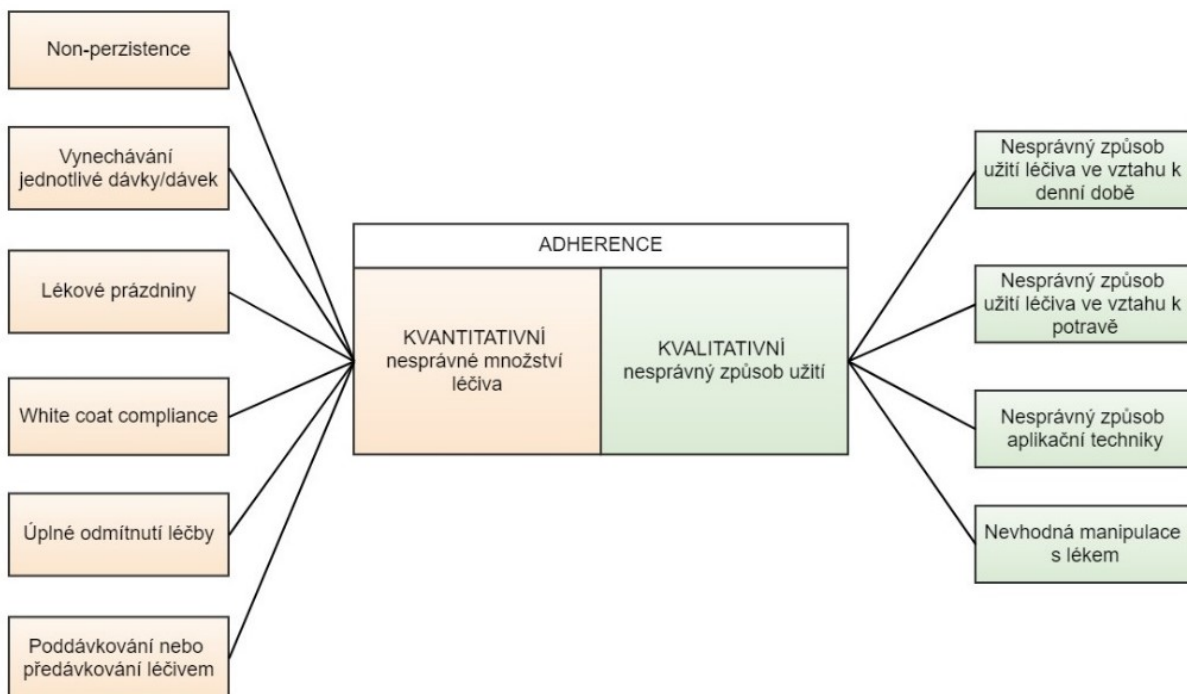
Pokud je léčivo užito nesprávným způsobem, může docházet k jeho snížené biologické dostupnosti, naopak ale i k nežádoucí systémové absorpci a/nebo je vyššímu riziku výskytu nežádoucích účinků nebo lékových interakcí.<sup>190</sup>

Kvalitativní aspekt adherence je ovlivněn v následujících případech:

- Nesprávný způsob užití léčiva ve vztahu k denní době<sup>154, 197, 198</sup>
- Nesprávný způsob užití léčiva ve vztahu k potravě<sup>153, 199</sup>
- Nesprávný způsob aplikační techniky ( inhalační a injekční lékové formy)<sup>200</sup>
- Nevhodná manipulace s lékem (drcení retardovaných tablet, špatné podmínky

uchovávání, užití po expiraci)<sup>201</sup>

Ovlivnění kvalitativních a kvantitativních aspektů adherence jsou shrnuta na následujícím obrázku.



Obrázek 5 - Ovlivnění kvalitativního a kvantitativního aspektu adherence

### 2.2.3 Měření adherence

Zásadní otázkou je spolehlivé hodnocení adherence ve výzkumu. K měření adherence je používáno mnoho různorodých metod, následkem čehož jsou získané výsledky těžko porovnatelné. Stále neexistuje tzv. “zlatý standard” v měření adherence, který by byl plošně používán a díky němuž by bylo možné získat relevantní data o adherenci pacientů k léčbě. V průběhu času přibývá množství kvalitních nástrojů a metod k měření adherence, avšak otázkou a problémem je jejich zavedení a používání v klinické praxi. Problémem je především cena a potřeba rutinního používání.<sup>202</sup>

Metody k měření adherence se dělí na přímé a nepřímé. První z nich prokazují, že pacient lék skutečně užil, druhé naopak nepodávají žádný důkaz o tom, že léčivo bylo skutečně užito. Pro získání validních výsledků a ucelnější představy o adherenci/non-adherenci pacienta, je doporučeno jednotlivé metody vhodně kombinovat.<sup>143, 202, 203</sup> Tato kapitola poskytne stručný souhrn jednotlivých metod se zaměřením na metody použité ve výsledkové části – tj. elektronické monitorování a dotazník *Beliefs about Medication Questionnaire*. Výhody a nevýhody těchto metod jsou shrnuty v tabulce. (Tabulka 5)

Tabulka 5 - Vybrané výhody na nevýhody metod měření adherence 143, 202, 204, 205

<b>Metody přímé</b>		
<b>Metoda</b>	<b>Výhody</b>	<b>Nevýhody</b>
Přímé pozorování pacienta	velmi přesné	nepraktické pro rutinní použití; pacient může užít léčivo jen zdánlivě a poté vyhodit
Měření/monitorování koncentrací léčiva v krvi nebo moči	objektivní; výhodné u osob s rizikem změněné farmakokinetiky, může odhalit toxické koncentrace léčiva	omezené spektrum léčiv*; odráží krátkodobou adherenci; bias ze strany pacienta ("white coat compliance"); nepraktické pro rutinní použití; invazivní; drahé; vázáno na zdravotnické zařízení
Monitorování biologických markerů léčiva v krvi	objektivní; výhodné u osob s rizikem změněné farmakokinetiky, může odhalit toxické koncentrace léčiva	omezené spektrum léčiv*; odráží krátkodobou adherenci; bias ze strany pacienta ("white coat compliance"); nepraktické pro rutinní použití; invazivní; drahé; vázáno na zdravotnické zařízení
Monitorování markerů ingesce léčiva	objektivní	omezené zkušenosti s metodou; drahé; není použitelné v klinické praxi; etické aspekty
<b>Metody nepřímé</b>		
<b>Metoda</b>	<b>Výhody</b>	<b>Nevýhody</b>
Výpověď pacienta	možnost zjistit pozadí non-adherence; snadno realizovatelné v klinické praxi; levné; možnost validace	riziko bias ze strany tazatele i pacienta; nadhodnocení adherence; sociální bias (nedůvěra ve zdravotníka); nutnost validace; nízká citlivost a specifita
Počítání tablet	jednoduché; jednoduše hodnotitelné výstupy; levné	nemonitoruje denní adherenci ani další behaviorální aspekty; není uplatnitelné pro všechny lékové formy



Elektronické monitorování	přesné; možnost hodnotit i dávkovací intervaly a případné lékové prázdny; vhodné pro opakované šetření	drahé; strach pacientů z monitorování; omezené spektrum lékových forem; nadhodnocení, ať už úmyslné nebo neúmyslné (vícečetné otevření bez užití léčiva)
Analýza databáze záznamů o výdeji léčiv	velká kohorta; retrospektivní; možnost sledovat delší časové období; zjištění perzistence	neodliší ukončení léčby z jiného důvodu než je non-adherence pacienta; většinou nezahrnuje OTC léčiva, medikaci během hospitalizace a alternativní zdroje léčiv
Monitorování klinických výstupů	retrospektivní; velká kohorta; dlouhodobé analýzy	nemonitoruje denní adherenci; vázané na konkrétní zdravotnické zařízení; chybí sdílení dat; ovlivnitelné dalšími mnoha faktory (chování pacienta, profil léčiva, genetický profil)

### 2.2.3.1 Metody přímé

Přímé metody obvykle zahrnují nejčastěji biochemickou detekci koncentrace specifických chemických látek/léčiv/metabolitů v tělesných tekutinách – krvi a moči. Tyto metody avšak nejsou dostupné pro všechna léčiva, jejich realizace je velmi často drahá a někdy i invazivní.

#### **Přímé pozorování pacienta**

Jednou z nenákladných přímých metod je pozorování pacienta. Tuto metodu lze uplatnit prakticky pouze u hospitalizovaných pacientů nebo u podávání jediné dávky léčiva. V ojedinělých případech, jako je např. nařízení ambulantní ochranné psychiatrické léčby, je to jediná metoda, která může zprostředkovat potřebnou spolupráci pacienta.<sup>206</sup>

#### **Měření/monitorování koncentrací léčiva v krvi nebo moči**

Dle času poslední užití dávky léčiva je měřena jeho hladina nebo hladina jeho metabolitů v krvi, plazmě nebo séru. Pokud je potřeba stanovit míru eliminace léčiva nebo jeho metabolitů renálně, je využíváno 24hodinového sběru moči či jednotlivého vzorku moči. Problémem je, že tato metoda nemusí vždy zohledňovat rozdíly ve farmakokinetice jedinců, přítomnost léčivé látky nemusí zcela jasně značit adherenci k léčbě, stejně jako její nepřítomnost non-adherenci.

### **Monitorování biologických markerů léčiva v krvi**

Na základě krevních odběrů jsou stanovovány biologické markery léčiva v krvi. Změna těchto markerů by měla korelovat s užitím léčiva (např. INR). Tato metoda je využívána velmi okrajově.

### **Monitorování markerů ingesce léčiva**

Data jsou získávána z léčiv, která obsahují mikrosenzor. Tento mikrosenzor je napojen na čtečku dat, získaná data jsou odesílána do počítačového softwaru a následně analyzována.

#### **2.2.3.2 Metody nepřímé**

Narozdíl od přímých metod, existuje relativně bohaté spektrum metod nepřímých. Jedná se obecně o neinvazivní metody, které jsou používány běžně nejen ve studiích, ale i v klinické praxi. Mezi nejčastěji používané metody patří dotazníková šetření, která jsou založena na vlastní výpovědi pacienta, elektronická monitorování léčiv, která jsou sice nákladná, ale zpravidla nejpřesnější z nepřímých metod, a také analýzy databázových záznamů o výdeji léčiv, které jsou vhodné pro longitudinální studie.<sup>202</sup>

#### **Výpověď pacienta**

Výpověď pacienta je tradiční subjektivní nepřímou metodou měření adherence (angl. self-reported adherence). Tato metoda měření adherence je považována za nejvíce praktickou, protože je snadno využitelná v klinické praxi, a zároveň není nákladná finančně ani časově. K měření adherence používá rozličné nástroje jako např. dotazníky, deníky o užívání léčiv vedené pacienty a osobní nebo telefonické rozhovory s pacienty. Díky tomuto je možné realizovat dlouhodobé studie s velkým množstvím sledovaných respondentů. Validita této metody může být ale narušena nepravdivými odpověďmi pacientů a ovlivněním výsledků tazatelem. Pro zjištění její relevance je vhodné použít více metod měření adherence a ty poté porovnat.

V odborné literatuře bylo publikováno již mnoho dotazníkových nástrojů, některé z nich jsou využitelné jen v rámci výzkumu, jiné byly validovány a jsou běžně používané v klinické praxi (MMAS-4 – 4-item Morisky Medication Adherence Scale<sup>207</sup>; MMAS-8 – 8-item Morisky Medication Adherence Scale<sup>208</sup>; BMQ – Beliefs about Medication Questionnaire<sup>209</sup>, MARS-5 – Medication Adherence Report Scale.<sup>210</sup> V metodické části byl využit BMQ dotazník, proto bude jako jediný popsán podrobněji.

Beliefs about Medication Questionnaire (BMQ) vychází z idey, že lidé se staví různě k léčbě a léčivým přípravkům jako takovým, a zároveň zauímají různé postoje ke své předepsané léčbě. Z tohoto důvodu je dotazník rozdělen na obecnou a specifickou škálu. Obecná škála je zaměřena na vnitřní podstatu léčby (angl. necessity) a obavy z léčby (angl. concerns). Obecná

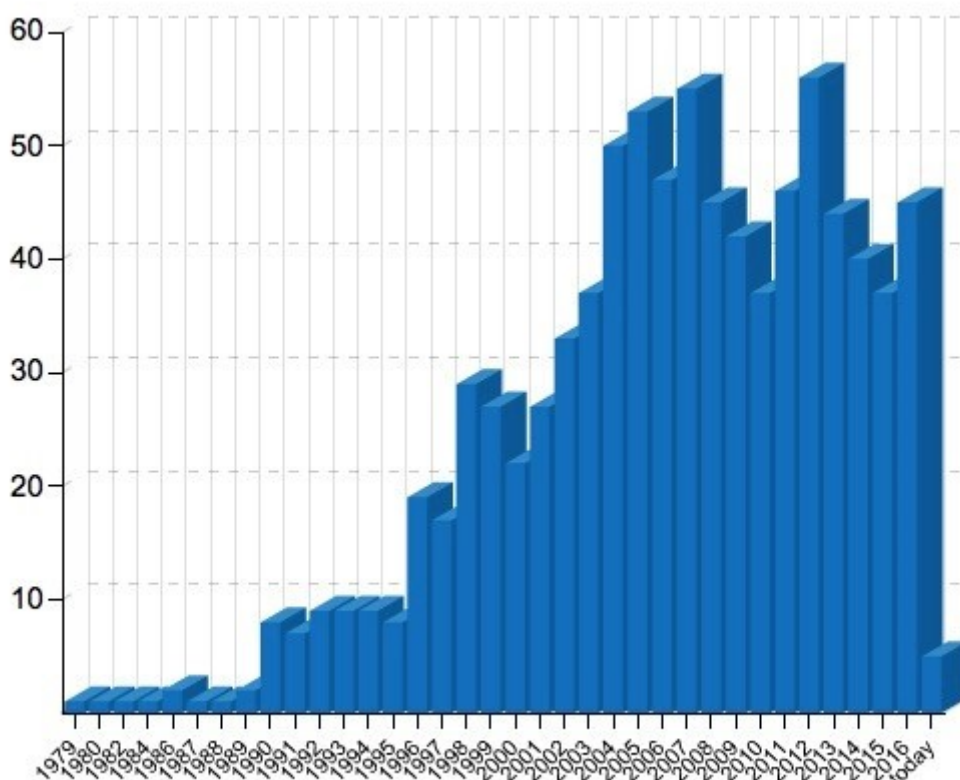
škála se zabývá podstatnou léčby: nadužíváním léčiva (angl. overuse) – způsoby, jakými jsou léčiva v populaci předepisována a škodlivostí léčiva (angl. harm) – míru, do jaké považuje člověk léčivo jako škodlivé.<sup>174</sup> Tento dotazník byl validován a přeložen do mnohých jazyků, včetně češtiny - BMQ-CZ.<sup>211</sup>

### **Počítání tablet**

Mezi tradiční a zároveň nejvíce rozšířené nepřímé metody stanovení adherence k léčbě jak v oblasti výzkumu, tak klinické praxi, patří počítání tablet ( angl. tablet count, pill count). Jde o kvantitativní metodu, která si své postavení stále drží díky své jednoduchosti a finanční nenáročnosti. Dříve bylo počítání tablet označováno jako referenční standard pro ostatní metody. Dnes je tato metoda čím dál častěji považována za obsolentní, protože její přesnost je často nižší než u ostatních metod. Během této metody jsou spočítány jednotky (tablety, kapsle atd.), které pacient nevyužíval do další plánované návštěvy lékaře.<sup>143</sup> Počet nevyužitých jednotek se poté odečte od počtu původně vydaných jednotek a vydělí se počtem jednotek, které měl pacient během daného časového úseku užít. Tato metoda vyžaduje přesné vedení zdravotnické dokumentace o množství nejen předepsaných, ale i vydaných léčivých přípravků.

### **Elektronické monitorování**

Elektronické monitorování jako jediné poskytuje dlouhodobé sledování adherence v reálném čase – detailně ukazuje informace o dávce za dávkou. Repozitář recenzovaných publikací na webové stránce, která se zaměřuje na elektronické monitorování adherence ([www.iadherence.org](http://www.iadherence.org)) ukazuje, že první elektronické záznamy o dávkování se vyskytly ve studii Norella již v roce 1979.<sup>212</sup> V 80. letech bylo elektronické monitorování stále v začátcích, velký vzestup této metody nastal náhle na začátku 90. let a prudký růst publikovaných studií pokračoval i na začátku 21. století (Obrázek 6).<sup>213</sup> Výsledky získané na základě této metody naznačily, že adherence získaná pomocí této metody je nižší než u ostatních nepřímých metod. Postupně bylo elektronické monitorování postaveno do pozice referenčního standardu a některé ji dokonce uvádějí jako zlatý standard měření adherence.<sup>204</sup> Pozici elektronického monitorování jako referenčního standardu potvrdily studie od Shi a kol.,<sup>214, 215</sup> kde self-report ve srovnání s elektronickým monitorováním nadhodnocoval adherenci o 10-20%, ale metody spolu přinejmenším mírně korelovaly.<sup>214, 216</sup> V naší studii bylo nadhodnocení adherence získané self-reportem oproti elektronickému monitorování vyšší než 25%.<sup>154</sup>



Obrázek 6 - Distribuce recenzovaných publikací zabývajících se elektronickým monitorováním v průběhu času.

Převzato z <http://www.iadherence.org/www/publication.adx> <sup>213</sup>

EMZ prezentují speciálně uzpůsobené lékovky s čipem, který je umístěn ve víčku lékovky, elektronické lahvičky na oční kapky, elektronická inhalační zařízení a v neposlední řadě i elektronická blistrová zařízení. Všechna tato zařízení obsahují čipy, které detekují přesný datum a čas otevření nebo aktivování obalu.

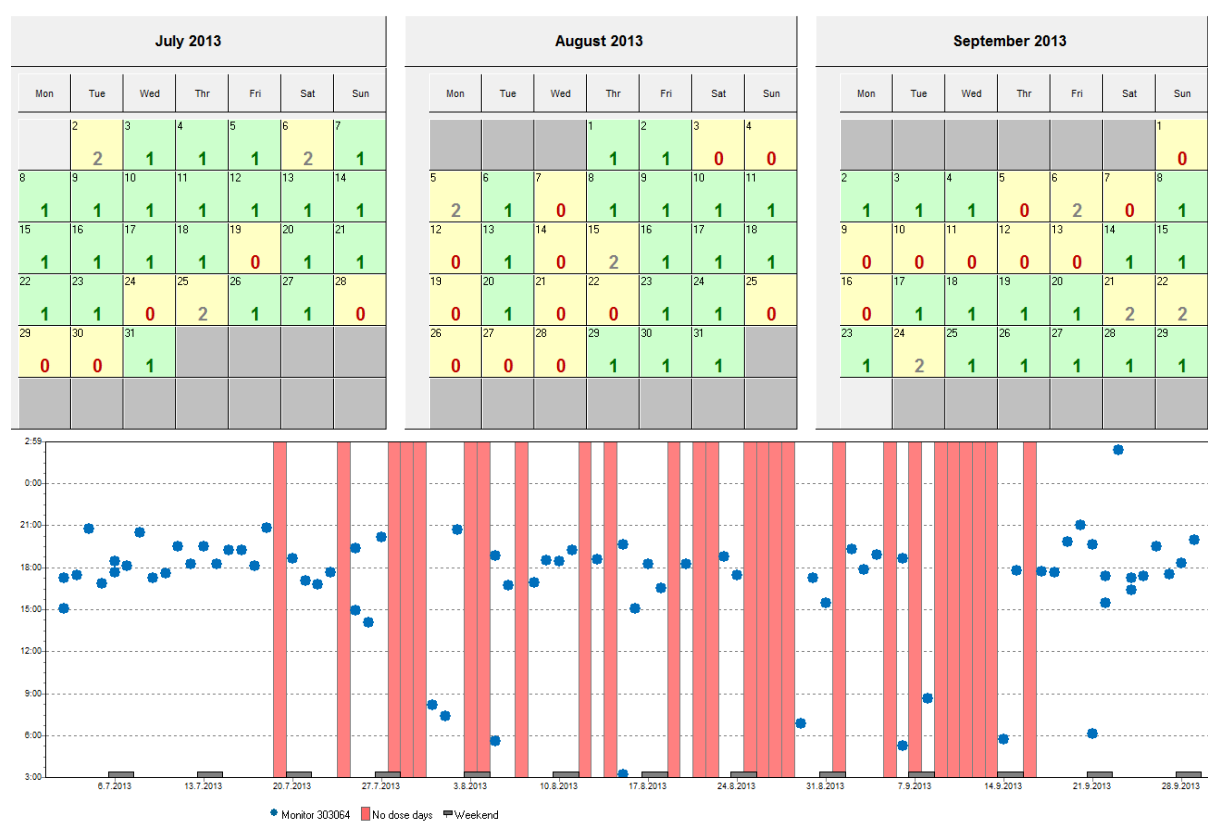
V současné době je nejčastěji užívaným EMZ Medication Event Monitoring System (Micro-electromechanical Systems).<sup>217</sup> MEMS tvoří lékovka, která je plněna konkrétní perorální lékovou formou, a víčko, které hraje v elektronickém monitorování zásadní roli, protože je v něm umístěn mikročip (Obrázek 7). Každé otevření lékovky je zaznamenáno mikročipem a pomocí čtečky jsou data přenášena do počítače a potažmo speciálního softwaru (Power View program – Aardex, Zug, Switzerland), kde probíhá samotná analýza dat. Pomocí EMZ, které fungují na této bázi, je možné sledovat tzv. timing compliance. Můžeme sledovat nejen počet dávek, které pacient užil, ale i délku časového intervalu mezi nimi, white coat compliance (tzn. vyšší adherence před plánovanou návštěvou lékaře), rozložení vynechávaných dávek od jednodenního vynechávání až po lékové prázdniny a případnou non-perzistenci. (Obrázek 8) Lékovky MEMS neslouží ale jen k výzkumným účelům, existuje další typ MEMS lékovky, kde

víčko obsahuje LCD displej. Na něm může pacient zkontrolovat počet užitých dávek za posledních 24 hodin a přesný čas od posledního užití, čímž může přebírat kontrolu nad svým lékovým režimem.<sup>204</sup> V klinické praxi v některých zemích (Švýcarsko, Německo, Velká Británie, Austrálie...) jsou užívány i tzv POEMS (Polymedication Electronic Monitoring System) – jde o blistrová balení léků, která jsou připravená pro konkrétního pacienta, jež stejně jako MEMS zaznamenávají otevření, data jsou přenesena z blistru pomocí wifi.<sup>218</sup>



Obrázek 7 - Medication Event Monitoring System (MEMS)

Čtečka s víčkem (levý obrázek), lékovka MEMS (prostřední obrázek), MEMS software včetně čtečky a lékovek (pravý obrázek)



Obrázek 8 - Výstup z MEMS softwaru

První obrázek počet užitých dávek v jednotlivých dnech zaznamenáno v kalendáři; druhý obrázek – růžové sloupce znázorňují dny, kdy nebylo užito léčivo (lékovka nebyla otevřena), modré tečky ukazují na otevření lékovky – z osy je možno odečíst i přesný čas otevření

Mezi nevýhody používání MEMS patří otevírání lékovky bez následného užití léčiva – ať už jde o otevření záměrné s následným neužitím léčiva, nebo nezáměrné (pacient otevřel lékovku omylem; pacient na začátku zařazení do studie lékovku zkoumá a častěji ji otevírá), výsledky získané touto metodou to zkresluje. Problém nezáměrného otevření nebo zkoumání lékovky bývá ve studiích odfiltrován tím, že pokud je mezi jednotlivými otevřeními méně než 15 minut, v hodnocení výsledků se počítá pouze s dobou prvního otevření a nemusí to automaticky pacienta zařadit do kategorie non-adherentní.<sup>154, 219, 220</sup> MEMS lékovky jsou nevhodé pro pacienty, kteří plánují cestování nebo pro pacienty, kteří jsou zvyklí užívat dávkovač na léky, tímto faktorem může být získána adherence, která je oproti běžné realitě často podhodnocena. Nadhodnocení adherence může naopak nastat tím, že pacient byl informován, že je monitorován pomocí EMZ. Tento jev je popisován jako Hawthornův efekt.<sup>221</sup> Toto bylo popsáno např. v kardiovaskulární studii od Zellera, kde pacienti, kteří byli informováni o elektronickém monitorování, užívali léky správně (“correct dosing”) v 77%, oproti pacientům, kteří informováni nebyli. Zde bylo correct dosing pouze 59%.<sup>222</sup> Ve většině studií užívající MEMS jsou pacienti o monitorování informováni,<sup>216, 222, 223, 224</sup> v nich byla získána adherence relativně blízká výsledkům získaných self-reportem.<sup>214, 216, 222</sup> Z toho důvodu v některých studiích k tomuto informování pacientů nedojde, resp. pacienti jsou informováni o zařazení do studie, neví ale, jak monitorování přesně probíhá a že zařízení, které obdrželi, je elektronické.<sup>254, 255, 225</sup> Díky tomu je minimalizován Hawthornův efekt a získán tak reálnější obraz o adherenci pacienta.

Mezi zásadní nevýhody patří finanční náročnost této metody, což brání jejímu užití v běžné klinické praxi ve většině zemí, protože není hrazena z veřejného zdravotního pojištění, nebo velkých longitudinálních studií s velkým počtem sledovaných subjektů. Světlou výjimkou je např. Švýcarsko, kde jsou elektronická zařízení použita v běžné klinické praxi a mohou být hrazena ze zdravotního pojištění.<sup>218</sup>

Tato metoda není vhodná pro všechny lékové formy, např. některé perorální tablety nemohou být kvůli zachování stability jednoduše přeplněny do MEMS lékovek.<sup>226, 227</sup>

### **Analýza databáze záznamů o výdeji léčiv**

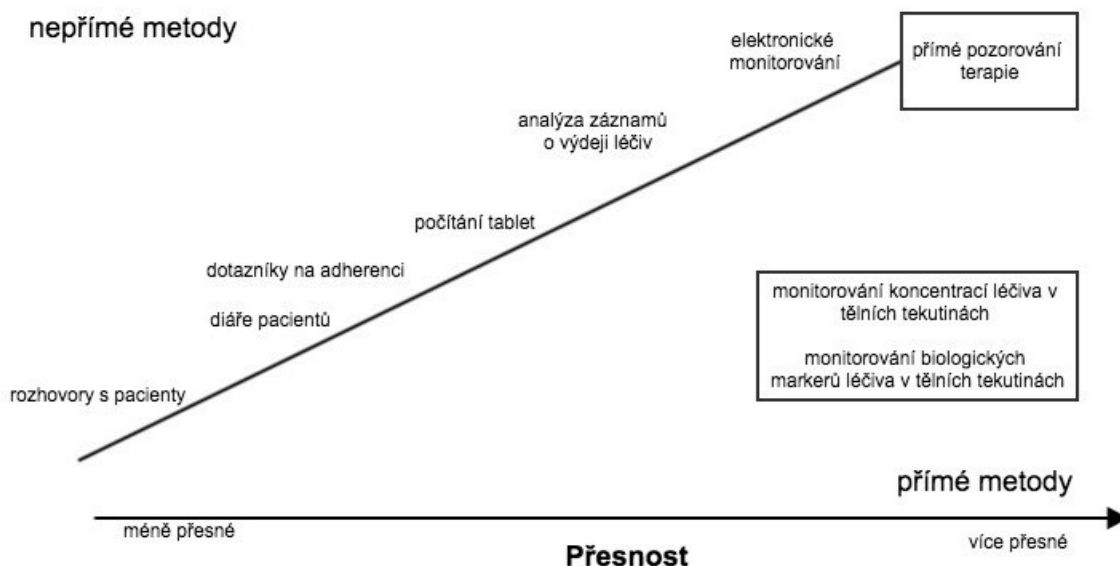
Analýzy vyzvednutých receptů či jinak řečeno analýzy databáze záznamů o výdeji léčiv (angl. Prescription refill analyses/records) sledují, zda a kdy (v jakých časových intervalech) bylo předepsané léčivo vyzvednuto. Studie nejběžněji využívají data o výdeji léčivých přípravků v lékárnách (angl. pharmacy claims). Nevýhodou je ale absence lékových záznamů v lékárnách a omezení sdílet zdravotnickou dokumentaci. Situaci čím dál častěji komplikuje také fakt, že pacienti navštěvují velký počet různých lékáren nebo využívají zásilkového výdeje léčivých

přípravků, taktéž nejsou monitorovány volně prodejná léčiva nebo léčivé přípravky nehrazené ze zdravotního pojištění. Tato metoda je taktéž negativně ovlivněna, pokud je pacient hospitalizován. Deficitem této metody je mimo uvedené i to, že vyzvednutá léčiva pacient vůbec nemusí využívat, příp. využívat správným způsobem. Výhodou je možnost relativně levného sledování velkého počtu subjektů po delší časový interval, monitorace může probíhat i retrospektivně. Tato metoda je nejvhodnější k monitorování perzistence.<sup>228</sup>

### Monitorování klinických výstupů

Sledování ukazatelů spojených s konkrétním onemocněním (krevní tlak, pulz, kostní denzita,...). Jedná se zejména o monitoring náhradních cílových ukazatelů použitelných v běžné klinické praxi, které jsou spojeny s dlouhodobou kompenzací daného onemocnění.<sup>177, 202</sup> Výhodou je, že výsledky této metody nejsou tolik subjektivně zatíženy pacientem jako u ostatních nepřímých metod.<sup>177</sup>

Srovnání těchto metod z hlediska přesnosti je uvedeno na následujícím obrázku.



Obrázek 9 - Přesnost přímých a nepřímých metod měření adherence.

Modifikováno z práce Vrijense<sup>184</sup>

Porovnání některých metod měření lékové adherence v jejich jednotlivých částech (iniciace, implementace, přerušování léčby) je vyobrazeno na již dříve uvedeném obrázku (Obrázek 4).

#### 2.2.4 Důvody a determinanty non-adherence

V současné době chybí spolehlivé teoretické základy intervencí zvyšujících adherenci.<sup>229</sup> Proto vývoj intervencí ke zlepšení adherence k léčbě a udržení dlouhodobé perzistence, vyžaduje alespoň pochopení determinant pacientovy non-adherence k předepsané léčbě. Toto je obzvláště důležité, pokud jsou determinanty modifikovatelné rizikovými faktory, které mohou být po identifikaci zaměřeny na příznivé změny.<sup>230</sup>

V publikované literatuře jsou identifikovány stovky potenciálních determinantů non-adherence k terapii. Otázkou i po dlouholetém výzkumu stále je, do jaké míry tyto determinanty mohou adherenci ovlivnit. Bohužel závažné nedostatky metodologie, kterou používají četné studie, vyžadují revizi tohoto seznamu potenciálních determinantů. Mnohé studie zejména neindikují relativní význam 3 identifikovaných složek pacientovy adherence: iniciace, implementace a přerušení léčby.

WHO představila v roce 2003 model pěti vzájemně souvisejících dimenzí, které zahrnují možné determinanty non-adherence k léčbě:

1. Socioekonomické faktory
2. Faktory spojené se zdravotním systémem
3. Faktory spojené se zdravotním stavem
4. Faktory spojené s terapií
5. Faktory spojené s pacientem<sup>150</sup>

Tyto dimenze v pojetí WHO ale nerespektují jednotlivé 3 složky pacientovy adherence. Problémem je také to, že existuje jen málo informací o determinantech krátkodobé adherence k akutním chorobám a dlouhodobé adherence k chronickým onemocněním.

V systematickém přehledovém článku od Kardasze,<sup>230</sup> který zahrnul do analýzy 51 přehledových článků je uvedeno, že drtivá většina recenzované literatury poskytuje pouze determinanty implementace.

**Socioekonomické faktory:** Mnohá literatura z uvedeného systematického přehledového článku vykazovala pozitivní vliv rodinné a sociální podpory na implementaci a negativní vliv nedostatku takovéto podpory. Sociální stigma nemoci může být také v mnoha případech odpovědné za non-adherenci, stejně tak nezaměstnanost, chudoba nebo vysoká cena léků.<sup>230</sup>

**Faktory spojené se zdravotním systémem:** Tyto faktory mají také významný dopad na non-adherenci. Špatný přístup ke zdravotní péči, špatná dostupnost léků, nejasné informace o podávání léků, stejně jako špatná kontrola a špatná komunikace mezi zdravotníkem a pacientem a jejich vztah mohou omezit rozsah, v jakém pacienti dodržují plán léčby.<sup>230</sup>



**Faktory spojené se zdravotním stavem:** Asymptomatická povaha onemocnění, stejně jako klinické zlepšení, snižují motivaci pacienta užívat léky tak, jak je předepsáno, zatímco závažnost onemocnění má pozitivní vliv na adherenci. Psychiatrická komorbidita stejně jako asymptomatický průběh onemocnění byl v mnoha studiích identifikován jako prediktor non-adherence.<sup>230</sup>

**Faktory spojené s terapií:** Pokud je léčba pro pacienty nekomfortní, např. kvůli častému dávkování, polyfarmakoterapii, delšímu trvání léčby, formulaci nebo chuti léku nebo přítomnosti nežádoucích účinků, je pravděpodobné zvýšení non-adherence.<sup>230</sup>

**Faktory spojené s pacientem:** Faktory spojené s pacientem, ať už jde o pohlaví, věk, demografické poměry, znalosti, vzdělání, užívání alkoholu, přináší nekonzistentní výsledky ohledně determinace non-adherence. Tyto determinanty patří často mezi faktory, které nelze zpravidla modifikovat.<sup>230, 231</sup>

Mezi modifikovatelné determinanty non-adherence, které jsou zaměřené na postoje a vnímání pacienty, patří model úmyslné a neúmyslné non-adherence.<sup>209, 231</sup>

- Neúmyslná non-adherence zahrnuje ochotu pacienta léčivo užívat, avšak mezi ním a adherencí stojí nějaká praktická bariéra (angl. practical barriers). Mezi praktické bariéry patří například jeho socioekonomická situace, zdravotní stav (deprese, kognitivní poruchy,...), zapomínání či neschopnost manipulovat s léčivým přípravkem. V rámci intervencí ke zlepšení adherence je potřeba najít způsoby, které usnadní tyto bariéry překonat (jiný typ inhalačního systému, dávkovače na léky, elektronické připomínání užití léčiva,...).<sup>209, 231</sup>
- Úmyslná non-adherence zahrnuje rozhodnutí pacienta, že léčivo užívat nebude, toto lze vnímat jako tzv. bariéru vnímání (angl. perceptual barriers).<sup>232</sup> Mezi tyto bariéry se řadí např. výskyt nežádoucího účinku léčiva, důvěra/obavy v léčbu, předchozí zkušenost, vztah a důvěra ke zdravotníkovi.<sup>233</sup>

Obecně lze říci, že non-adherence k léčbě je prakticky nepředpověditelná<sup>230</sup> a intervence k podpoře adherence je potřeba pojímat komplexně.<sup>234</sup>

### 2.3 Adherence k léčbě osteoporózy

Jak již bylo řečeno, non-adherence na poli osteoporózy je značná a je potřeba se jí zabývat především proto, že dostatečná adherence k terapii vede prokazatelně ke snížení rizika zlomenin, počtu hospitalizací a nákladů na zdravotní péči.<sup>5, 6, 7, 8</sup> Navzdory dostupnosti účinné farmakoterapie přibližně 50% pacientů s OP není adherentních k léčebnému režimu a/nebo

přeruší léčbu během prvního roku užívání.<sup>1, 5, 9</sup> Špatná adherence k léčbě OP (compliance a perzistence) je spojena s menším nárůstem BMD a významně větším rizikem fraktur.<sup>1, 11</sup>

Dva systematické přehledové články a metaanalýzy zkoumaly adherenci k léčbě osteoporózy, konkrétně perorálním bisfosfonátům.<sup>5, 9</sup> Obě tyto studie využily nepřímou metodu měření adherence – analýzu databáze vyzvednutých receptů. Výsledky obou studií prokázaly, že přibližně jedna třetina až polovina lidí vykazuje nízkou adherenci nebo jsou non-adherentní. Metaanalýza Kothawaly také identifikovala studie, ve kterých byla léková adherence na základě self-reportu 66% u léčby trvající 1-6 měsíců a 66% u léčby trvající 7-12 měsíců.<sup>5</sup> V souladu s uvedenými studiemi se hodnoty non-adherence shodují s dalšími publikovanými studiemi.<sup>7, 235</sup> Bez ohledu na etiologii osteoporózy či nastavený léčebný režim je adherence k léčbě osteoporózy nízká.<sup>192</sup>

Specifické údaje o důvodech nízké lékové adherence nebo non-adherence osteoporózy jsou řídké. Na základě tří studií<sup>179, 236, 237</sup> provedených v USA se jako příčiny nedostatečné adherence u OP ukázaly: nedostatek znalostí o OP, vnímání, že léčba není tak důležitá, nespokojenost s návštěvami lékaře, obavy ohledně bezpečnosti dlouhodobé léčby, obtížné nebo zapomenuté pokyny ohledně užívání léků na OP. Studie Clarka ukázala, že příčiny pro nízkou adherenci nebo non-adherenci k léčbě bisfosfonáty tvořily z 54% nežádoucí účinky, z 18% praktické důvody (zapomínání) a 21% nízké přesvědčení o důležitosti léčby.<sup>238</sup> V případě pacientů, kteří zaznamenali nežádoucí účinky v důsledku terapie perorálními BIS, lze uvažovat o benefitu z užívání parenterálních forem BIS.<sup>238</sup> Přejít z perorálních na parenterální formy BIS avšak nemusí garantovat zlepšení adherence.<sup>239</sup>

Problémem je, že 30-50% pacientů nedodržuje doporučení ohledně správného užívání léčiva,<sup>7</sup> což je například u léčby BIS nezbytné. Ať už z důvodu maximalizace účinku BIS (maximalizace absorpce), tak minimalizace rizika (GIT obtíže).<sup>192, 240</sup>

Celkový trend vývoje bisfosfonátů vede k prodloužení dávkovacích intervalů, což je pro pacienty pohodlnější a více jim to vyhovuje.<sup>240</sup> Adherence včetně perzistence se jeví jako nižší u denních dávkovacích režimů oproti týdenním,<sup>9, 240</sup> tyto výsledky zatím nelze generalizovat, ať už jde o týdenní nebo měsíční dávkovací režimy.<sup>241, 242</sup> Nebyla zatím prokázána lepší perzistence k měsíčnímu režimu.<sup>242, 243</sup> Druhou stranou problému je nejen to, zda bylo léčivo užito, ale i to, jestli byly dodrženy konkrétní instrukce ohledně užití BIS, a zda se toto liší mezi denními a týdenními, příp. měsíčními dávkovacími režimy.<sup>153, 199, 244</sup>

K měření adherence k OP bylo dosud využito široké spektrum různých metod, přičemž převažovala dotazníková šetření, která ale oproti ostatním použitým metodám adherenci nadhodnocovala. V retrospektivní observační studii, která využívala data z databáze, byla

zjišťována adherence k antiosteoporotickým léčivům (alendronát, risedronát) – po 6ti měsících bylo adherentních 54% pacientů, po roce 46% a po 3 letech 33%.<sup>235</sup> Elektronická monitorovací zařízení, která, jak již bylo uvedeno, vedou k přesnějším údajům ohledně adherence, byla zatím na poli osteoporózy užitá méně často. Kendler a kol. sledoval pomocí MEMS adherenci k risedronátu v jednodenním režimu s porovnáním užití před snídaní nebo během dne, toto šetření bylo zaměřeno na změny kostní denzity v oblasti bederní páteře.<sup>245</sup> Na základě MEMS se ukázalo, že užívání risedronátu před snídaní (4:00-8:59) mělo souvislost s významnějším nárůstem kostní denzity v oblasti bederní páteře. V případě, že by pacienti užívali během dne risedronát podle pokynů (tj. byli adherentní), dosáhli by stejného navýšení BMD.<sup>245</sup> Další ze studií, ve které byly použity MEMS k měření adherence k risedronátu v jednodenním režimu, byla roční prospektivní multicentrická studie IMPACT.<sup>246</sup> Tato studie byla zaměřena na ženy s postmenopauzální osteoporózou. Intervenční skupina sledovaných žen byla informována o svých výsledcích stanovení markerů kostní resorpce a už v průběhu první návštěvy byla v této intervenční skupině zjištěna vyšší adherence – vědomí, že je pacientka monitorována mohlo adherenci zvýšit. Tato studie v souladu s ostatními studiemi potvrdila nutnost využívat kombinace různých metod k měření adherence.<sup>246</sup> Další studie od Kendlera a kol.<sup>247</sup> byla zaměřená na sledování adherence k týdennímu a půlročnímu užívání antiosteoporotik (denosumab a alendronát). Po dobu jednoho roku byli monitorováni pacienti užívající subkutánní denosumab vždy v intervalu 6-ti měsíců a 70mg alendronátu v jednotýdenním režimu. Alendronát byl přeplněn do MEMS lékovek a non-adherence (bylo užitá méně než 80% dávek) po jednom roce byla o 42% vyšší než k denosumabu. Autoři avšak uvádějí, že pro snížení rizika fraktur je nutná 100% adherence k denosumabu, oproti tomu u alendronátu je tolerována nižší adherence (kolem 80%), neboť je předpokládána vyšší variabilita vlivu adherence na účinnost. Značná část důkazů nastiňuje, že mnoho generických forem alendronátu je hůře tolerováno než originální alendronát,<sup>248</sup> což naznačuje, že použití generických forem alendronátu může ještě více zvýšit non-adherenci.

Neméně důležitá je také adherence k suplementaci Ca/D. Jak už bylo uvedeno, užívání suplementace Ca/D je důležité i u pacientů, kteří jsou léčeni antiosteoporotickými léčivy. Mnoho důkazů o účinnosti antiresorptivních léčiv je založeno především na jejich souběžném podávání se suplementací Ca/D.<sup>249, 250</sup> Použití fixní kombinace Ca/D v jedné tabletě by mělo usnadnit léčbu a zvýšit adherenci, obzvláště pokud pacient užívá léčiva další.<sup>250, 251</sup>

Suplementace Ca/D byla spojena s 12% sníženým rizikem fraktur a 24% sníženým rizikem fraktur u populace, která byla více adherentní k léčbě.<sup>250</sup> Studie ohledně suplementace Ca/D nejsou časté a většina z nich je omezena na perzistenci.<sup>252</sup> Metodou měření adherence k Ca/D

je nejčastěji dotazníkové šetření<sup>253, 254</sup> nebo analýza databázových dat.<sup>235, 255</sup> V dotazníkových studiích je uváděna adherence k Ca/D mezi 30-75%.<sup>154, 155, 253, 254</sup> Naše dvě studie u postmenopauzálních perzistentních pacientek léčených na OP zatím jako jediné využívají elektronického monitorování pomocí MEMS.<sup>154, 155</sup> V tří měsíční prospektivní studii byla adherence k suplementaci měřená MEMS 71%. Pacientky, které v průběhu celého šetření neabsolvovaly lékové prázdniny, byly plně adherentní k léčbě. U pacientek, které zaznamenaly alespoň jedny lékové prázdniny, byla průměrná adherence 59%. Při porovnání adherence získané v posledním měsíci studie pomocí MEMS a dotazníkovým šetřením, byla adherence 72% a 97%. Pacientky nebyly přímo informovány o elektronickém monitorování, proto by získaná data pomocí MEMS neměla být zásadně ovlivněna Hawthornovým efektem.<sup>154</sup> Druhá studie se zaměřovala na měření adherence z longitudinálního hlediska – adherence byla u stejných pacientek zhodnocena po 12-ti měsících. V prvním kole sledování byla průměrná adherence k suplementaci 71%, v druhém mírně klesla na 68%. Dobrá adherence ( $\geq 80\%$ ) byla zjištěna v prvním kole u 62% pacientek, v druhém u 57%.<sup>155</sup> V databázové studii byla u pacientů léčených alendronátem nebo risedronátem zjišťována adherence k suplementaci Ca/D. Po 6ti měsících bylo adherentních 20% pacientů, po 12 měsících 12% a po 36 měsících pouhých 5%.<sup>235</sup>

### 3 CÍLE PRÁCE A FORMULACE HYPOTÉZ

Cílem rešeršní části této dizertační práce bylo podat ucelený přehled publikovaných prací z oblasti problematiky adherence k léčbě osteoporózy z hlediska širších souvislostí. Tato práce proto předkládá nejdříve zvlášť část věnující se osteoporóze, která podává aktuální informace z oblasti zabývající se OP a její léčbou, potažmo pak i nežádoucími účinky dané léčby. Pozornost je věnována především současnému poznání o léčbě bisfosfonáty a suplementaci Ca/D. Poté následuje část zabývající se adherencí, která rozpracovává nejednoznačnou terminologii a metodiku a udává celkový přehled o adherenci a jejích aspektech. Tuto rešeršní část završuje kapitola, která tyto dvě odlišná témata slučuje a zaměřuje se specificky na adherenci pouze v oblasti léčby osteoporózy. Snahou bylo poskytnout rámcový, avšak komplexní přehled věnující se uvedené tematice a inspirovat další výzkumné snahy v rámci této problematiky.

Cílem původní části této práce bylo:

- U postmenopauzálních žen sledovaných kvůli osteoporóze na pracovištích specializovaných lékařů:
  - (1) Srovnat adherenci k perorálním bisfosfonátům užívaným v týdenním nebo měsíčním režimu s důrazem na pokyny k dávkování

**Hypotéza 1:** Adherence závislá na časovém intervalu (vzpřímená poloha, odstup od snídaně a ostatních léků) je vyšší u týdenního režimu.
  - (2) U perzistentních pacientek užívajících fixní kombinaci Ca/D:
    - a. Studovat adherenci se zaměřením na charakter non-adherence

**Hypotéza 2a:** Více než  $\frac{3}{4}$  pacientek vykazují dobrou adherenci ( $\geq 80\%$ ) k suplementační léčbě vápníkem a vitamínem D ( na základě MEMS), kde nejčastějším charakterem non-adherence jsou lékové prázdniny.
    - b. Srovnat adherenci získanou na základě tří různých metod měření adherence – elektronického monitorování pomocí Medication Event Monitoring System (MEMS), počítání tablet a dotazníkového šetření

**Hypotéza 2b:** Metoda počítání tablet a dotazníkového šetření výrazně nadhodnocují adherenci oproti elektronickému monitorování.
    - c. Studovat adherenci (a její charakter) získanou v průběhu času - po 12 měsících užívání

**Hypotéza 2c:** Vzhledem k zahrnuté perzistentní populaci je adherence po 12ti měsících sledování (2. kolo studie) podobná jako na začátku sledování (1. kolo studie).

- d. Studovat adherenci (a její charakter) získanou v průběhu času po jednotlivých měsících. Zkoumat, zda a jakým způsobem je adherence ovlivněna vstupem do studie (podepsáním informovaného souhlasu) a návštěvami u lékaře

**Hypotéza 2d:** Podpis informovaného souhlasu při vstupu do studie neovlivňuje adherenci více než běžná návštěva lékaře.

- Mezi praktickými lékaři:

- (3) Zhodnotit adherenci praktických lékařů k lege artis managementu OP, jejich znalost rizikových faktorů OP, management osteoporotických zlomenin a potenciální bariéry managementu OP a výsledky srovnat s prvotní studií, která byla provedena v roce 2007.

**Hypotéza 3:** Adherence k lege artis managementu OP, znalosti rizikových faktorů OP a management osteoporotických zlomenin jsou lepší než v roce 2007. Potenciální bariéry managementu OP jsou nižší než v roce 2007.

Původní část je předložena souborem čtyř prací publikovaných v časopise s impaktním faktorem.

## 4 PŮVODNÍ ČÁST

Původní část je předložena formou odborných sdělení publikovaných v letech 2015-2017 se stručným komentářem a závěrem.

Původní část tvoří následující čtyři originální sdělení publikovaná v časopisech s impaktním faktorem:

1. Vytrisalova, M., Touskova, T., Ladova, K., Fuksa, L., Palicka, V., Matoulkova, P., ... & Stepan, J. (2015). Adherence to oral bisphosphonates: 30 more minutes in dosing instructions matter. *Climacteric*, 18(4), 608-616. **(IF 2,492)**
2. Touskova, T., Vytrisalova, M., Palicka, V., Hendrychova, T., Fuksa, L., Holcova, R., ... & Kubena, A. A. (2015). Drug holidays: the most frequent type of noncompliance with calcium plus vitamin D supplementation in persistent patients with osteoporosis. *Patient preference and adherence*, 9, 1771. **(IF 1,718)**
3. Touskova, T., Vytrisalova, M., Palicka, V., Hendrychova, T., Chen, Y. T., & Fuksa, L. (2016). Patterns of Non-adherence to Supplementation with Calcium and Vitamin D in Persistent Postmenopausal Women Are Similar at Start and 1 Year Later: A Qualitative Longitudinal Study. *Frontiers in Pharmacology*, 7. **(IF 4,418)**
4. Vytrisalova, M., Touskova, T., Fuksa, L., Karascak, R., Palicka, V., Byma, S., & Stepan, J. (2017). How general practitioners and their patients adhere to osteoporosis management: a follow-up survey among Czech general practitioners. *Frontiers in Pharmacology*, 8. **(IF 4,418)**

Všechna tato sdělení jsou připojena v příloze.

#### 4.1 Komentář

Jak už bylo řečeno, praktická část je předložena formou čtyř publikovaných sdělení.<sup>153, 154, 155, 256</sup> Níže uvedené komentáře referují každé sdělení odděleně.

První publikované sdělení se zabývá kvalitativními aspekty adherence osteoporotických pacientek k léčbě p.o. bisfosfonáty.<sup>153</sup>

Byla provedena multicentrická prospektivní průřezová studie, která probíhala formou anonymního dotazníkového šetření. Sběr dat probíhal v období od 11/2012 do 03/2013. Do studie bylo zahrnuto 5 zdravotnických zařízení v České republice, která se specializovala na péči o pacienty s OP. Do studie byly zahrnuty ženy starší 55 let s diagnózou OP nebo osteopénie, které byly léčeny p.o. BIS.

Pacientky obdržely dotazník v rozsahu 4 stránek, který se zaměřoval na otázky zaměřené na adherenci pacientek k dávkovému režimu p.o. BIS, měření adherence k léčbě p.o. BIS pomocí Moriskyho specifického dotazníku dodržování farmakoterapie osteoporózy, OS-MMAS. Nebyly vynechány ani dotazy na sociodemografické charakteristiky, informace týkající se zdraví a užívanou farmakoterapii. Autorka dizertační práce se při vypracování této publikace podílela především na hodnocení adherence k doporučením výrobce, proto bude tato problematika komentována nejvíce. Pomocí 5ti jednoduchých otázek byla hodnocena adherence k doporučením výrobce (podle Souhrnu údajů o přípravku, SPC) k zajištění bezpečnosti a dostatečné absorpce p.o. BIS:

- a) Jakým nápojem zapijíte své léky na osteoporózu?
- b) Jakým množstvím tekutiny léky na osteoporózu zapijíte?
- c) Jak dlouho po užití léků na osteoporózu zůstanete ve vzpřímené poloze (min)?
- d) Za jak dlouho po užití léků na osteoporózu jíte?
- e) Berete ve stejnou chvíli při užití léku na osteoporózu i ostatní léky (A/N)?

Na základě odpovědí na jednotlivé otázky byla počítána 4 skóre adherence: (1) adherence ke všem pěti doporučením (a-e), adherence k doporučením zajišťujícím dostatečnou absorpci (a+d+e), adherence k doporučením předcházejícím vedlejším účinkům (b+c), adherence k doporučením týkajících se časového intervalu (c+d).

Byly hodnoceny také postoje pacientek k léčbě. Tyto postoje zahrnovaly oblast vnímání nezbytnosti léčby a obavy z léčby (koncept „nezbytnost/obavy“) a byly klasifikovány pomocí dotazníku Beliefs about Medicines Questionnaire - Specific (BMQ-S). BMQ-S obsahoval 10



otázek s 5 alternativami odpovědí od plně souhlasím (5 bodů) po zásadně nesouhlasím (1 bod). Jak škála pro "nezbytnost", tak pro "obavy" zahrnovala 5 otázek.

Detailnější popis použité metodiky a hodnocení dotazníku je uvedeno ve vložené publikaci Vytrisalova a kol..<sup>153</sup>

Návratnost dotazníku byla 95 %, analyzována byla data od 363 žen. Průměrná délka léčby osteoporózy byla 7 let, frakturu prodělalo 39% pacientek. Ženy (průměrný věk 69 let) byly léčeny buď týdenními formami p.o. BIS (37 %) nebo měsíčními (63 %). 66 pacientek bylo léčeno risedronátem (18%) a 67 pacientek alendronátem (19%). Prodělaná fraktura kyčle byla signifikantně častější u pacientek užívacích p.o.BIS v týdenním režimu.

Pouze 44% respondentů bylo adherentních současně ke všem doporučením. 40%, 14% a 1% pacientek bylo non-adherentní v jednom, dvou nebo všech pěti doporučeních. Adherence k doporučením, které závisí na časovém intervalu (lačnění a setrvání ve vzpřímené poloze), činila 71 % u týdenních a 52 % u měsíčních forem ( $P < 0.001$ ). Srovnání dávkovacích režimů a adherence k jednotlivým doporučením jsou uvedena podrobněji ve vložené publikaci Vytrisalova a kol..<sup>153</sup> Nebyly nalezeny rozdíly v adherenci pacientek léčených alendronátem a risedronátem. Adherence k doporučením korelovala pozitivně se vzděláním ( $P = 0.009$ ).

Průměrné skóre oblasti nezbytnosti léčby (18.4 bodů) bylo vyšší než skóre obav (13.3 bodů). 11% pacientek mělo skóre obav vyšší než nezbytnosti léčby, u 6% pacientů se skóre obav a nezbytnosti rovnalo. Skóre se nelišilo v podskupinách různých dávkovacích režimů (jednou týdně vs. jednou měsíčně). Skóre nezbytnosti léčby bylo asociováno s již prodělanou frakturou ( $P=0.001$ ).

Diskuze uvedené metodiky a výsledků jsou diskutována podrobně v příložené publikaci.<sup>153</sup>

Nízká adherence k léčbě antiosteoporotiky je velmi častá, a je proto důležité věnovat jí pozornost. Předložená studie přinesla řadu výsledků, které jsou přínosné nejen pro klinickou praxi, ale i pro další výzkum v oblasti adherence k chronickým onemocněním. Sdělení přineslo nové informace o rozdílech adherence k různým dávkovacím režimům. Tyto informace jsou významné pro zvýšení terapeutické hodnoty p.o. BIS a pro optimalizaci managementu léčby OP.

Druhé a třetí publikované sdělení<sup>154, 155</sup> je zaměřeno taktéž na kvalitativní a kvantitativní aspekty adherence u postmenopauzálních pacientek s OP nebo osteopenií, avšak se zaměřením na kohortu perzistentních pacientek užívajících suplementaci Ca/D. Podle našich informací jde o první studie, které hodnotí adherenci k suplementaci Ca/D elektronickou metodou pomocí MEMS.

Do observační pilotní fáze studie (druhé publikované sdělení) bylo zařazeno 73 pacientek, analyzováno bylo nakonec pouze 49 pacientek, které splnily podmínku perzistence (mezi užívanými dávkami nebyla pauza delší než 30 dní), byly léčeny p.o. ibandronátem a suplementací Ca/D. Adherence byly hodnocena po dobu 3. měsíců pomocí MEMS, počítání tablet a dotazníkového šetření na základě vlastní výpovědi.<sup>154</sup>

Na základě MEMS byla zjištěná adherence k léčbě 71%. Ve většině studií používajících MEMS a zabývajících se chronickým onemocněním byla získaná adherence pacientů vyšší než v naší studii<sup>214,216, 222</sup>, v malém počtu studií naopak nižší.<sup>214, 222</sup>

71% pacientek absolvovalo během sledování alespoň jedny lékové prázdniny, adherence u těchto pacientek byla pouze 59% a byla nižší v pátek a o víkendu. 43% z těchto pacientek absolvovalo lékové prázdniny delší než 1 týden. Adherence vyšší než 75% byla pozorována u 59% (MEMS), 100% (počítání tablet) a 87% (self-report) pacientek. Ve studii od Shi a kol.<sup>214, 215</sup> hodnotili taktéž srovnání elektronického monitorování s vlastní výpovědí pacienta, zde vlastní výpověď pacienta ve srovnání s elektronickým monitorováním nadhodnocovala adherenci o 10-20%. V jiných studiích spolu tyto metody přinejmenším mírně korelovaly.<sup>214, 216</sup> V naší studii bylo nadhodnocení adherence získané self-reportem oproti elektronickému monitorování vyšší než 25%.

V třetím uvedeném sdělení<sup>155</sup> je srovnávána adherence získaná na základě MEMS po 12 měsících. Kritéria pro zahrnutí a vyloučení pacientek byla stejná jako v předchozí studii, avšak do analýzy už nebylo zahrnuto srovnávání tří metod zjišťování adherence, vzhledem k vysokému nadhodnocení adherence získané vlastní výpovědí pacienta a počítáním tablet. Pozornost byla soustředěna primárně na adherenci získanou pomocí MEMS a aspekty s ní související (stabilita adherence a vzorce chování související s adherencí v průběhu času). 1. kolo studie probíhalo 3 měsíce v roce 2013, v tomto roce pacientky v rámci kontroly podepisovaly informovaný souhlas se vstupem do studie, 2. kolo navazovala po zhruba 12 měsících a začínalo vždy běžnou návštěvou pacientky u osteologa. Dobrá adherence ( $\geq 80\%$ ) byla průměrně u 60% pacientek. Adherence získaná po 12 měsících se signifikantně nelišila – v 1. kole byla 71% a v 2. kole 68%. Avšak při porovnání jednotlivých měsíců byla adherence v 1. měsíci sledování (v rámci 1. kola) signifikantně vyšší než v měsíci 2. a zároveň byla vyšší i při porovnání v 1. měsícem sledování v rámci 2. kola. Řada studií uvádí mírné zlepšení adherence ve spojení s kontrolou u lékaře,<sup>216</sup> toto zjištění bylo podpořeno ale pouze v rámci 1. kola naší studie, v rámci 2. kola nebyla adherence návštěvou u lékaře významně ovlivněna. Jev zvýšení adherence v 1. měsíci v naší studii je spíše příkládán podpisu informovaného souhlasu, ne bias ve formě návštěvy u lékaře. I přes fakt, že pacientky nevěděly, že jsou přímo

elektronicky monitorovány, byla adherence ovlivněna nejspíše podpisem informovaného souhlasu. Na první pohled se může jevit, že podpis informovaného souhlasu může působit jako bias, a proto by bylo vhodné adherenci k léčbě analyzovat až po nějaké době po vstupu do studie, aby byl získán reálnější obraz adherence. Je ale potřeba větších studií, které tuto hypotézu potvrdí a stanoví ideální interval mezi podpisem informovaného souhlasu a začátkem analýzy dat o adherenci.

Čtvrté sdělení<sup>256</sup> referuje o managementu OP mezi praktickými lékaři v České republice. Diagnostika a péče o osteoporotické pacienty je prováděna všeobecnými praktickými lékaři ve spolupráci se specialisty. V současné době je zapojení praktických lékařů podmíněno regulacemi (preskripční omezení vázané na odbornost lékaře). Od roku 2007, kdy byla na našem pracovišti provedena pilotní studie,<sup>257</sup> se tato regulace do jisté míry uvolnila – dnes je možné delegovat preskripci specialistou na praktického lékaře. Tato studie metodicky i tématicky navazuje na prvotní studii z roku 2007, současné výsledky proto byly mj. porovnány i s původní studií. V roce 2014 byla provedena průřezová studie, data byla získána pomocí dotazníkového poštovního šetření. Dotazník byl rozeslán ve dvou kolech v období září až listopad 2014. Odborný dohled a garanci poskytla Společnost všeobecného lékařství České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) a Společnost pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. Dotazník byl zaměřen na sběr demografických dat, vnímání vlastní role v boji proti OP, dostupnost a využívání informačních zdrojů o OP, vyhodnocování rizika OP, zvládání rizika OP a znalosti o OP (obecné informace, doporučené denní dávky vápníku a vitamínu D, rizikové faktory OP). Do studie se zapojilo 551 respondentů (průměrný věk 53 let, 37% muži). Úloha praktického lékaře v léčbě OP byla hodnocena jako nezbytná u 28% mužů a 37% žen ( $P = 0,012$ ). Přibližně 60% respondentů se řídilo doporučenými postupy (např. všeobecnými postupy pro praktické lékaře), tj. opakovaně je používalo (v roce 2007 to bylo pouze 54%). Znalost některých rizikových faktorů OP byla velmi dobrá (léčba glukokortikoidy, věk, předčasná menopauza) a oproti roku 2007 vzrostla. U některých rizikových faktorů znalost vzrostla až o 20%. Avšak doporučený denní příjem vápníku správně uvedlo pouze 41% respondentů (vs. rok 2007 – 11%) a doporučený denní příjem vitamínu D pouze 40% respondentů (v roce toto nebylo zjišťováno). Tři čtvrtiny uvedly, že po zlomenině provádějí aktivní kroky (prevence pádů, preskripce přípravků obsahujících vápník a/nebo vitamín D, úprava životního stylu, odeslání ke specialistovi), v této oblasti došlo také ke zlepšení. 49% respondentů se zaměřuje na prevenci pádů (vs 39% v roce 2007). Nejčastěji byly hlášeny bariéry „související se systémem“, jako je nemožnost předepisování vybraných léčiv (61%) a finanční limity stanovené zdravotní

pojišťovnou (44%), v roce 2007 uvedlo jako bariéru předepisování vybraných léčiv 71% praktických lékařů a finanční limity taktéž 71% praktických lékařů. Byly také běžné bariéry „související s pacientem“, jako je non-adherence pacientů (29%) a neochota pacienta navštívit specialistu (18%), tyto bariéry ale naopak vzrostly – non-adherenci pacientů uvedlo v roce 2007 pouze 16% lékařů, neochotu navštívit specialistu pak 8%.

## 4.2 Závěr

V kohortě postmenopauzálních žen sledovaných na pracovištích specializovaných lékařů kvůli osteoporóze nebo osteopenii, bylo dospěno k těmto závěrům:

- (1) Většina pacientek se neřídí doporučeními ohledně správného užívání p.o. BIS, adherence k dodržování doporučení pro zajištění bezpečnosti a dostatečné absorpce p.o. BIS byla nízká. Adherence k doporučením, která závisí na časovém intervalu (lačnění a setrvání ve vzpřímené poloze), činila 71 % u týdenních a 52 % u měsíčních forem. Zásadním problémem je potřebný hodinový interval mezi užitím ibandronátu a potravy/ostatních léčiv a potřeba setrvání ve vzpřímené poloze po stejnou dobu po užití. ; toto je nezbytné pacientům neustále zdůrazňovat. Z tohoto důvodu lze v klinické praxi očekávat sníženou biologickou dostupnost bisfosfonátů, zejména pak ibandronátu, který je užíván v měsíčním režimu. Nebyla zjišťována souvislost mezi non-adherencí a snížením BMD a zvýšením rizika fraktur. Dopad non-adherence k dávkovacím instrukcím, které mají souvislost s absorpcí bisfosfonátu, je nejasný. Může však být významný. Dostatečnou edukací pacientů a vysvětlením konkrétních důvodů, proč jednotlivá doporučení dodržovat (protektce před nežádoucími účinky/dostatečná absorpce léčiva), může být adherence k doporučením zvýšena.

**Hypotéza 1:** Hypotéza byla **potvrzena**. Adherence k doporučením, která závisí na časovém intervalu (lačnění a setrvání ve vzpřímené poloze), činila 71 % u týdenních a 52 % u měsíčních forem.

Limity studie: Data byla získána pouze dotazníkovým šetřením na základě vlastní výpovědi pacienta. Pro získání reálnějšího obrazu o adherenci by bylo optimálnější zkombinovat více metod vedoucích k zjištění adherence. Jiným limitem naší studie bylo to, že pacientky vyplňovaly a odevzdávaly dotazník ve zdravotnickém zařízení, což mohlo vést ke zkreslení výsledků. Z analýzy byly nakonec vyloučeny pacientky, které vyplňovaly dotazník s pomocí zdravotních sester, protože toto bias by mohlo velmi nadhodnocovat lékovou adherenci. Pro dosažení optimální absorpce by měla být doba lačnění před užitím p.o. BIS alespoň 6 hodin. Naše studie tento faktor nezkoumala, byl řešen pouze 30/60 min lačnicí interval po užití p.o. BIS, což může být považováno také za limitaci.

(2) U perzistentních pacientek užívajících fixní kombinaci Ca/D:

- a. Na základě MEMS byla zjištěna dobrá adherence ( $\geq 80\%$ ) k této suplementační léčbě u 60% pacientek, nejvýznamnějším aspektem non-adherence byla přítomnost lékových prázdnin. V běžné klinické praxi by měl být kladen důraz na podporu zajištění každodenního příjmu suplementace u pacientů s rizikem osteoporotické fraktury.

**Hypotéza 2a:** Hypotéza byla **částečně potvrzena**. Dobrou adherenci na základě MEMS k suplementační léčbě vykazovalo pouze 60% pacientek. Nejčastějším charakterem nonadherence byly, ale lékové prázdniny, jak bylo předpokládáno.

- b. Jak metoda počítání tablet, tak metoda dotazníkového šetření velmi nadhodnocovaly získanou adherenci a neposkytovaly reálný obraz o adherenci pacientek oproti výsledkům získaným elektronickým monitorováním.

**Hypotéza 2b:** Hypotéza byla **potvrzena**. Adherence vyšší než 75% byla pozorována u 59% (MEMS), 100% (počítání tablet) a 87% (self-report) pacientek.

- c. Adherence byla nedostatečná (přibližně 70%) ať už na začátku sledování pacientek (1. kolo), tak i v návazném sledování po 12ti měsících. Vzorce chování a aspekty související s adherencí byly taktéž po roce sledování velmi podobné. Více než 2/3 pacientek absolvovaly v obou kolech sledování lékové prázdniny.

**Hypotéza 2c:** Hypotéza byla **potvrzena**. V perzistentní populaci se adherence ani po roce sledování téměř nezměnila.

- d. Adherence v jednotlivých měsících se výrazně nelišila. Avšak při porovnání jednotlivých měsíců byla adherence v 1. měsíci sledování (v rámci 1. kola) signifikantně vyšší než v měsíci 2. a zároveň byla vyšší i při porovnání v 1. měsícem sledování v rámci 2. kola. Zdá se, že podpis informovaného souhlasu působí jako bias více než běžná lékařská prohlídka, tento fenomén je ale potřeba nadále zkoumat.

**Hypotéza 2c:** Hypotéza **byla vyvrácena**. Zdá se, že podpis informovaného souhlasu naopak působí více jako bias než běžná návštěva lékaře.

Limity studie: Hlavní limitací naší studie byl relativně malý vzorek pacientek. Proto jako u ostatních pilotních a kvalitativních studií nelze výsledky generalizovat, generují spíše signály a hypotézy. Tento fakt byl brán v potaz při plánování a vedení studie, cílem

bylo ale maximálně přiblížit podmínky klinické praxi – co nejvíce minimalizovat zkreslení bez ohledu na nižší počet účastníků. Sledovaná míra adherence může být zkreslena také skutečností, že pacientky, které souhlasily s účastí ve studii, mohly být více motivovány k tomu být adherentní než pacientky, které účast ve studii odmítly. Stejně tak fakt, že pacientky byly nabírány přímo z osteocenter mohlo pozitivně ovlivnit adherenci. Toto je ale obecným problémem těchto studií. Podpis informovaného souhlasu je taktéž zatížením co se týká zkreslení adherence. Toto bias bylo minimalizováno faktem, že pacientky věděly, že jsou součástí studie, nevěděly ovšem jak monitorace probíhá. Pacientky byly informovány o záměru studie, ale ne specificky, proto by nemělo docházet ke zkreslení adherence jako v podobných studiích, kde jsou pacienti předem zpraveni o elektronickém typu monitorování. Další limitace této studie se nesou s použitím daných monitorovacích metod, jejichž nedostatky jsou komentovány v teoretické části.

Mezi všeobecnými praktickými lékaři jsme dospěli k těmto závěrům:

- (3) Praktičtí lékaři jsou více adherentní k lege artis managementu OP než v roce 2007. Znalosti většiny rizikových faktorů byly relativně vysoké a o mnohem vyšší než v pilotní studii, možná kvůli aktualizovaným Doporučeným postupům pro praktické lékaře a většímu zaměření se na rizikové faktory v rámci vzdělávacích akcí organizovaných Společností všeobecného lékařství po publikování výsledků pilotní studie. Praktičtí lékaři uvedli, že podnikají více aktivních kroků u pacientů po prodělané osteoporotické zlomenině než v roce 2007. Znalosti lékařů ohledně rizikových faktorů vzrostly, v případě znalostí ohledně doporučené denní dávky vápníku a vitamínu D jsou však stále nedostatečné. Potenciální bariéry „související se systémem“ se snížily, avšak bariéry „spojené s pacientem“ vzrostly.

**Hypotéza 3:** Hypotéza byla **potvrzena částečně**. Adherence k lege artis managementu OP, znalosti rizikových faktorů OP a management osteoporotických zlomenin jsou lepší než v roce 2007. Potenciální bariéry v managementu OP „související se systémem“ jsou nižší, ale bariéry „spojené s pacientem“ oproti roku 2007 naopak vzrostly.

Limity studie: Jistou limitací naší studie a podobných dotazníkových studií je vyšší zapojení všeobecných praktických lékařů, kteří jeví vyšší zájem o studovanou problematiku a/nebo jsou více profesně uvědomělí. Do úvahy přichází také tzv. social desirability bias (tendence podávat

odpovědi, které jsou očekávány). Na druhé straně, systematická chyba při provedení naší studie by neměla být zásadní - potenciální nadhodnocení znalostí a dalších odpovědí je pravděpodobně velmi podobné jako v případě pilotní studie, protože byla použita stejná metoda při získávání a hodnocení odpovědí.



## 5 ZÁVĚR

Předkládaná dizertační práce se zaměřuje primárně na problematiku monitorování lékové adherence u pacientů s osteoporózou. Diskutuje proto odděleně osteoporózu a adherenci, aby nakonec poskytla ucelený pohled na spojení obou těchto témat.

Problematika adherence a jejího výzkumu je široká a přináší mnoho návazných otázek a problémů. V této oblasti je potřeba používání terminologie a taxonomie, která by byla akceptována a používána plošně ve všech studiích, aby mohlo docházet k jednoznačné interpretaci a porovnávání výsledků napříč studiemi. Problematika na poli výzkumu adherence není ale uzavřena pouze terminologií a taxonomií, ale také kvantitativní a kvalitativní aspekty adherenci ovlivňující. Mohou ji způsobovat taktéž nástroje pro měření adherence a další determinanty adherence.

Jak bylo uvedeno v teoretické části, léková adherence se skládá ze tří složek – iniciace, implementace a setrvání u léčby. V našich studiích jsme se zaměřili primárně na implementaci, sekundárně také na setrvání u léčby. Zabývali jsme se tedy non-adherencí v tom smyslu, že pacient se s léky opoždí, vynechává dávky, bere léky navíc nebo je užívá špatným způsobem. Iniciace v pravém slova smyslu nemohla být v našich studiích sledována, protože všechny pacientky danou léčbu p.o. BIS začaly již před vstupem do studie a byly do ní zařazeny právě z tohoto důvodu. Také většina pacientek užívala i suplementaci vápníkem a vitamínem D již před vstupem do studie a pravý význam iniciace (ve smyslu lékové adherence) nebyl splněn. Interpretace výsledků z tohoto hlediska by byla pak zavádějící.

Ve studiích, kde byly k monitoraci adherence použity MEMS lékovky, byla složka „setrvání u léčby“ řešena pouze částečně, protože už na začátku analýzy dat byly zařazeny pouze perzistentní pacientky, abychom se mohli zaměřit na non-adherenci ve smyslu implementace a sledovat co nejméně zkresleně výstupy ohledně kvantitativních aspektů adherence.

Naše dvě studie využívající elektronickou metodu monitorování se zabývaly především zkoumáním kvantitativního aspektu adherence, studie věnující se adherenci k léčbě p.o. bisfosfonátů a pak aspektu kvalitativnímu. Z hlediska kvalitativního a kvantitativního aspektu adherence byly jako nejčastěji problematické tyto důvody non-adherence:

### **Kvantitativní aspekt**

- Non-perzistence: Non-perzistence byla velkým problémem pacientek se suplementační léčbou vápníkem a vitamínem D, více než čtvrtina pacientek nebyla kvůli své non-perzistenci (30 a více dní bez užití suplementace v rámci sledování) do studie vůbec zařazena.

- Vynechávání jednotlivé dávky/dávek a lékové prázdniny: Ukázalo se, že v populaci perzistentních pacientek užívajících suplementaci Ca/D jsou problémem spíše lékové prázdniny než jednotlivé/á vynechávání medikace. Pokud pacientky v průběhu sledování neabsolvovaly žádné lékové prázdniny (užívání léčiva přerušeno na 3 a více dní), jejich adherence byla v podstatě stoprocentní – nevyskytovalo se u nich ani vynechávání jednotlivých dávek. Pokud naopak lékové prázdniny absolvovaly, byly náchylné také k jednotlivým vynecháváním a jejich adherence nedosahovala ani 60%. Lékové prázdniny v průběhu sledování absolvovalo celkem až 70% pacientek.
- White coat adherence: Tento důvod adherence se vyskytl v našich studiích pouze částečně, což je v kontrastu s některými jinými studii.<sup>216</sup> Zlepšení adherence nastalo pouze v 1. kole studie po návštěvě lékaře, v 2. kole již ne. Proto přikládáme zlepšení adherence spíše podpisu informovaného souhlasu než samotné návštěvě lékaře. Vzhledem k malému vzorku studované populace je potřeba tento signál nadále ověřit většími studii.

#### **Kvalitativní aspekt**

- Nesprávný způsob užití ve vztahu k potravě a dalším doporučením: U bisfosfonátů je velmi důležité zaměřit se právě na kvalitativní aspekt adherence. Ten byl řešen v rámci naší studie a vycházel z doporučení od výrobce. Nejčastějším problémem u ibandronátu, který je užíván v měsíčním režimu, bylo právě narušení tohoto kvalitativního aspektu, který se konkrétně týkal hodinového odstupe ibandronátu před užitím jídla, a také dodržení vzpřímené polohy po jeho užití. U ibandronátu tento hodinový interval dodržovala pouze polovina pacientek, čímž je snížena absorpce (odstup od potravy), tak je zvýšená pravděpodobnost nežádoucích účinků (vzpřímená poloha) ibandronátu. Pouze 44% pacientek bylo adherentních ke všem pěti doporučením současně.

Jak bylo již předestřeno v předkládané práci, nebyl zatím nalezen „zlatý standard“ v měření adherence, který by předkládal obrázek o reálné adherenci v klinické praxi. Proto je důležité metody měření adherence kombinovat, aby mohl být získán alespoň co nejreálnější obraz o adherenci pacientů. Praktická část této práce proto ve dvou ze tří studií předkládá porovnání tří metod měření adherence – vlastní výpovědi pacienta, počítání tablet a elektronického monitorování. Jak vlastní výpověď pacienta, tak počítání tablet adherenci nadhodnocovaly, nejvíce reálný pohled na adherenci přineslo elektronické monitorování, jeho nevýhodou je ale značná finanční náročnost. V České republice není tento nástroj nejen pro měření, ale i podporu

adherence, dostatečně známý a používaný, proto není dostupný pro pacienty. Co je autorce známo, byl v naší republice použit pouze pro výzkumné účely, a ne pro podporu adherence v klinické praxi.

V publikované literatuře jsou identifikovány stovky potenciálních determinantů non-adherence k terapii. Otázkou i po dlouholetém výzkumu stále je, do jaké míry tyto determinanty mohou adherenci ovlivnit. Na základě použití modelu od WHO<sup>150</sup>, v našich studiích se jeví, že mezi největší determinant nonadherence patří asymptomatická povaha onemocnění (faktor spojený se zdravotním stavem) a nekomfortní způsob užívání v případě bisfosfonátů a přítomnost nežádoucích účinků (bisfosfonáty i suplementace vápníkem a vitamínem D) (faktory spojené s terapií). Cílem v klinické praxi je zaměřením se na podporu modifikovaných determinantů non-adherence a jejich ovlivnění překonáním bariér praktických (elektronické připomínání užití léčiva) i bariér vnímání.

### **Doporučení do klinické praxe a výhled do budoucna**

Monitorování adherence je zásadní a nedílnou součástí péče o pacienty, primárně pak u dlouhodobě léčených pacientů s chronickým onemocněním, tedy i osteoporózy. Problém je, že v našich podmínkách není podpora adherence různými nástroji hrazena ze zdravotního pojištění a není na ní kladen dostatečný důraz. Malými kroky je, ale možné tohoto cíle dosáhnout. Je potřebná razantnější osvěta odborné i laické veřejnosti - ne na obecné rovině, ale právě s konkrétními výstupy a doporučeními.

Jak již bylo nastíněno, vytvoření efektivních systémů a modelů, které by propojily všechny aspekty (zdravotní, sociální, psychologické, ekonomické) a úskalí adherence není jednoduché, je zapotřebí velkých studií, které budou využívat kvalitní nástroje k měření adherence a zohledňovat jejich limity. Naší výzkumnou snahou bylo přispět malým výsekem do celkového obrazu této problematiky a pomoci ji posunout dále. Výsledky a hypotézy byly proto publikovány nejen mezi českou a zahraniční vědeckou veřejností, ale i v terénu klinickém, aby mohly být postupně do klinické praxe převedeny.

Pro vědeckou sféru vyplývá z našich prací doporučení, že ve studiích založených na metodice elektronického monitorování se jeví jako vhodné analyzovat adherenci bez počátečních dní po vstupu do studie. Je možné, že jsou ovlivněny zkreslením kvůli podpisu informovaného souhlasu. Je ale potřeba větších studií, které tuto hypotézu potvrdí a stanoví ideální interval mezi podpisem informovaného souhlasu a začátkem analýzy dat o adherenci. Dalším doporučením je kombinování různých nástrojů k měření adherence, protože jak se ukázalo v našich studiích, česká populace velmi nadhodnocuje svou adherenci získanou self-reportem.

Proto je preferovanou variantou zkombinovat více nástrojů. Výhodou je např. kombinace self-reportu, kde můžeme získat obrázek o kvalitativních aspektech adherence a elektronického monitorování, které nám naopak poskytne obraz o aspektech kvantitativních.

Pro klinickou praxi plyne následující – na poli léčby osteoporózy je potřebné neustále hledat způsoby, jak maximalizovat účinek a minimalizovat rizika terapie. Dostatečnou edukací pacientů zdravotníky a vysvětlením konkrétních důvodů, proč jednotlivá doporučení ohledně užívání léčiv dodržovat (protekce před nežádoucími účinky/dostatečná absorpce léčiva), může být adherence k doporučením zvýšena. Benefitem edukace může být navíc i to, že obavy pacientů z léčby budou sníženy a dojde k vyššímu porozumění ohledně nezbytnosti léčby, což zvýší i celkovou adherenci k léčbě. To může být zásadním klíčem ke zvýšení adherence ze strany pacientů – ne jen bezmyšlenkovité uposlechnutí konkrétní rady zdravotníka, ale primárně pochopení toho, proč mají dané rady aplikovat. Toto může být velmi nápomocné také ve zvýšení adherence k měsíčním formám p.o. BIS, kde je potřebné primárně zdůrazňovat doporučení, která se týkají hodinového intervalu po užití ibandronátu – setrvání ve vzpřímené poloze a odstup od potravy a ostatních léků. Je potřeba také opakované a důkladné edukace pacientů s rizikem osteoporotické zlomeniny ohledně pravidelného užívání suplementace Ca/D. Může se zdát, že každodenní adherence k užívání suplementace Ca/D není až tak nezbytná. Na základě našich výsledků nejde jen samotné užití, ale také zvyk, že dané léky jsou každodenně užívány. Pokud pacient začne s občasným vynecháváním a přejde do absolvování lékových prázdnin, hrozí riziko, že jeho adherence bude postupně klesat. Na mysli je potřeba mít také cílenou edukaci lékařů a ostatních zdravotníků se zaměřením se na příjem vápníku a vitamínu D. I tato edukace může pomoci dosáhnout lepšího managementu OP, a potažmo také lepší adherenci samotných pacientů. Zvyšování povědomí o OP a jejích důsledcích je tedy třeba nejen mezi širokou, ale i odbornou veřejností.

V uplatňování těchto doporučení je klíčovým hráčem také farmaceut, který může jejich dopad efektivně rozšířit mezi pacienty a být jedním z řady zdravotníků, kteří se podílejí aktivně na snížení non-adherence mezi českými pacienty.

## 6 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ALN	alendronát
angl.	z anglického originálu
BIS	bisfosfonáty
BMD	bone mineral density (kostní minerálová denzita)
BMQ	Beliefs about Medication Questionnaire
BMQ-CZ	česká verze Beliefs about Medication Questionnaire
Ca	vápník
Ca/D	suplementace vápníkem a vitamínem D
ČR	Česká republika
DXA, DEXA	duální rentgenová absorpcimetrie
EMZ	elektronické monitorovací zařízení
GIT	gastrointestinální
IBA	ibandronát
IF	Impact Factor
IU	International Unit, mezinárodní jednotka
IOF	International Osteoporosis Foundation
i.v.	intravenózní
LČ	léčivo
LP	léčivý přípravek
MEMS	Medication Event Monitoring Systém
MMAS	Morisky Medication Adherence Scale
NÚ	Nežádoucí účinky
OP	osteoporóza
OS-MMAS	Osteoporosis Specific Morisky Medication Adherence Scale
P	hladina významnosti
p.o.	perorální
RIS	risedronát
SPC	souhrn údajů o přípravku
USA	Spojené státy americké
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)
ZOL	zoledronát

## 7 SEZNAM TABULEK A OBRÁZKŮ

Obrázek 1 - Mapa incidence fraktury kyčle mezi ženami. ....	18
Obrázek 2 - Desetiletá pravděpodobnost závažné osteoporotické zlomeniny u 65 letých žen . .....	19
Obrázek 3 - Sérové koncentrace vitamínu D u dospělých. ....	34
Obrázek 4 - Proces lékové adherence, non-adherence, její důsledky a metody monitorování. .....	45
Obrázek 5 - Ovlivnění kvalitativního a kvantitativního aspektu adherence.....	47
Obrázek 6 - Distribuce recenzovaných publikací zabývajících se elektronickým monitorováním v průběhu času. ....	52
Obrázek 7 - Medication Event Monitoring System (MEMS).....	53
Obrázek 8 - Výstup z MEMS softwaru .....	53
Obrázek 9 - Přesnost přímých a nepřímých metod měření adherence. ....	55
Tabulka 1 - Definice osteoporózy Světové zdravotnické organizace založená na měření hustoty kostního materiálu (BMD) pomocí dvoufotonové absorpcimetrie.....	23
Tabulka 2 - Specifické pokyny k užívání p.o. bisfosfonátů.....	30
Tabulka 3 - Doporučené postupy k léčbě osteoporózy členěné dle jednotlivých kontinentů a zemí.....	34
Tabulka 4 - Ilustrace modifikace původní definice "compliance" v průběhu let. ....	41
Tabulka 5 - Vybrané výhody na nevýhody metod měření adherence .....	48

## 8 SEZNAM PUBLIKOVANÝCH VĚDECKÝCH A ODBORNÝCH PRACÍ

### **Práce publikované in extenso:**

#### **Práce v časopisech s impaktním faktorem**

1. Vytrisalova, M., Touskova, T., Fuksa, L., Karascak, R., Palicka, V., Byma, S., & Stepan, J. (2017). **How general practitioners and their patients adhere to osteoporosis management: a follow-up survey among Czech general practitioners.** *Frontiers in Pharmacology*, 8. (IF 4,418)
2. Touskova, T., Vytrisalova, M., Palicka, V., Hendrychova, T., Chen, Y. T., & Fuksa, L. (2016). **Patterns of Non-adherence to Supplementation with Calcium and Vitamin D in Persistent Postmenopausal Women Are Similar at Start and 1 Year Later: A Qualitative Longitudinal Study.** *Frontiers in Pharmacology*, 7. (IF 4,418)
3. Touskova, T., Vytrisalova, M., Palicka, V., Hendrychova, T., Fuksa, L., Holcova, R., ... & Kubena, A. A. (2015). **Drug holidays: the most frequent type of noncompliance with calcium plus vitamin D supplementation in persistent patients with osteoporosis.** *Patient preference and adherence*, 9, 1771. (IF 1,718)
4. Vytrisalova, M., Touskova, T., Ladova, K., Fuksa, L., Palicka, V., Matoulkova, P., ... & Stepan, J. (2015). **Adherence to oral bisphosphonates: 30 more minutes in dosing instructions matter.** *Climacteric*, 18(4), 608-616. (IF 2,492)

#### **Ostatní práce**

5. Toušková, T., Strážnická, J., Zimčíková, E. (2017). **Střípky z XVIII. symposia klinické farmacie René Macha.** *Prakt. lékáren.* 13(1e): e52–e60.

### **Abstrakta:**

1. Touskova T. Qualitative and quantitative aspects of adherence to the treatment of chronic diseases. Sanofi Prize, Biocev, Vestec, 1. června 2017 (ústní sdělení)
2. Touskova T, Vytrisalova M, Fuksa L, Karascak R, Palicka V, Horak P. Involvement in management of osteoporosis: a follow-up survey among Czech general practitioners. 7. Postgraduální a 5. Postdoktorandská vědecká konference FAF UK v Hradci Králové, Karlova Univerzita, 7.-8. února 2017 (ústní sdělení)

3. Touskova T, Vytrisalova M, Koblizek V, Novotna B, Svoboda M. Adherence k inhalační léčbě u pacientů s těžkými formami chronické obstrukční plicní nemoci. Symposium klinické farmacie René Macha v Mikulově, Mikulov, 25. – 26. listopadu 2016 (ústní sdělení)
4. Touskova T, Vytrisalova M, Ladova K, Fuksa L, Palicka V, Matoulkova P, Horak P, Stepan J. Adherence k léčbě perorálními bisfosfonáty u postmenopauzálních žen. Symposium klinické farmacie René Macha v Mikulově, Mikulov, 25. – 26. listopadu 2016 (poster)
5. Touskova T, Vytrisalova M, Koblizek V, Novotna B. Medication adherence to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 6. Postgraduální a 4. Postdoktorandská vědecká konference FAF UK v Hradci Králové, Karlova Univerzita, 9.-10. února 2016 (ústní sdělení)
6. Touskova T, Vytrisalova M, Palicka V. Compliance with calcium plus vitamin D supplementation over time. European Society of Patient Adherence, Compliance, and Persistence (ESPACOMP), Praha, 12.-14. listopadu 2015 (ústní sdělení)
7. Touskova T, Vytrisalova M. Adherence to calcium and vitamin d supplementation in postmenopausal women – baseline and follow-up. 5. Postgraduální a 3. Postdoktorandská vědecká konference FAF UK v Hradci Králové, Karlova Univerzita, 3.-4. února 2015 (ústní sdělení)
8. Hruzdova H, Vytrisalova M, Touskova T. Only one third of patients with COPD is fully adherent to inhalation therapy. 22. Studentská vědecká konference Farmaceutické fakulty UK. Hradec Králové, 16.4. 2014. (ústní sdělení)
9. Touskova T, Vytrisalova M, Palicka V. Adherence k suplementační léčbě vápníkem a vitamínem D u postmenopauzálních žen s rizikem osteoporotické zlomeniny. XI. CELOSTÁTNÍ KONFERENCE SEKUNDÁRNÍ OSTEOPORÓZA, Plzeň, 10.-12.4. 2014 (ústní sdělení)
10. Vytrisalova M, Touskova T, Palicka V, Stepan J, Horak P. Adherence k léčbě perorálními bisfosfonáty u postmenopauzálních žen. XI. CELOSTÁTNÍ KONFERENCE SEKUNDÁRNÍ OSTEOPORÓZA, Plzeň, 10.-12.4. 2014 (ústní sdělení)
11. Touskova T, Vytrisalova M. Adherence to calcium and vitamin d supplementation in postmenopausal women at risk of osteoporosis-related fracture (pilot study). 4.



Postgraduální a 2. Postdoktorandská vědecká konference FAF UK v Hradci Králové, Karlova Univerzita 28.-29. ledna 2014 (ústní sdělení)

12. Tuskova T, Vytrisalova M, Ladova K, Vlcek J. Self-reported compliance with oral bisphosphonates in postmenopausal women. 21. Studentská vědecká konference Farmaceutické fakulty UK. Hradec Králové, 17. dubna 2013. (ústní sdělení)

**Další odborné aktivity:**

Přípravné kurzy pro zahraniční lékaře, dentisty a farmaceuty

1. Adherence k medikamentózní léčbě. Specializovaná přednáška. Ústav jazykové a odborné přípravy, Univerzita Karlova v Praze. Praha 2014.
2. Lékové interakce. Specializovaná přednáška. Ústav jazykové a odborné přípravy, Univerzita Karlova v Praze. Praha 2014.
3. Samoléčení. Možnosti farmaceutické péče. Specializovaná přednáška. Ústav jazykové a odborné přípravy, Univerzita Karlova v Praze. Praha 2014.
4. Zdravotnická péče o těhotné a kojící ženy. Specializovaná přednáška. Ústav jazykové a odborné přípravy, Univerzita Karlova v Praze. Praha 2014.

## 9 REFERENCE

- <sup>1</sup> Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Cooper, C., Rizzoli, R., & Reginster, J. Y. (2013). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international*, *24*(1), 23-57.
- <sup>2</sup> Rosa, J., Palička, V., & Šenk, F. (2015). Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy. Stanovisko Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP, 150-168.
- <sup>3</sup> Little, E. A., & Eccles, M. P. (2010). A systematic review of the effectiveness of interventions to improve post-fracture investigation and management of patients at risk of osteoporosis. *Implementation Science*, *5*(1), 80.
- <sup>4</sup> Beaton, D. E., Sujic, R., McIlroy Beaton, K., Sale, J., Elliot-Gibson, V., & Bogoch, E. R. (2012). Patient perceptions of the path to osteoporosis care following a fragility fracture. *Qualitative health research*, *22*(12), 1647-1658.
- <sup>5</sup> Kothawala, P., Badamgarav, E., Ryu, S., Miller, R. M., & Halbert, R. J. (2007, December). Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 82, No. 12, pp. 1493-1501). Elsevier.
- <sup>6</sup> Huybrechts, K. F., Ishak, K. J., & Caro, J. J. (2006). Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone*, *38*(6), 922-928.
- <sup>7</sup> Imaz, I., Zegarra, P., Gonzalez-Enriquez, J., Rubio, B., Alcazar, R., & Amate, J. M. (2010). Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis international*, *21*(11), 1943-1951.
- <sup>8</sup> Caro, J. J., Ishak, K. J., Huybrechts, K. F., Raggio, G., & Naujoks, C. (2004). The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporosis International*, *15*(12), 1003-1008.
- <sup>9</sup> Cramer, J. A., Gold, D. T., Silverman, S. L., & Lewiecki, E. M. (2007). A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporosis International*, *18*(8), 1023-1031.
- <sup>10</sup> Bruyere, O., Buckinx, F., & Reginster, J. Y. (2013). AB1373 A very high prevalence of vitamin D inadequacy combined with low dietary calcium intake is found in european postmenopausal women. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *71*(Suppl 3), 716-716.
- <sup>11</sup> Ross, S., Samuels, E., Gairy, K., Iqbal, S., Badamgarav, E., & Siris, E. (2011). A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication nonadherence. *Value in Health*, *14*(4), 571-581.
- <sup>12</sup> Hernlund, E., Svedbom, A., Ivergård, M., Compston, J., Cooper, C., Stenmark, J., ... & Kanis, J. A. (2013). Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Archives of osteoporosis*, *8*(1-2), 136.

- <sup>13</sup> Svedbom, A., Hernlund, E., Ivergård, M., Compston, J., Cooper, C., Stenmark, J., ... & Kanis, J. A. (2013). Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Archives of osteoporosis*, 8(1-2), 137.
- <sup>14</sup> Sambrook, P., & Cooper, C. (2006). *Osteoporosis* 367:2010-18. *Lancet*
- <sup>15</sup> Svedbom, A., Hernlund, E., Ivergård, M., Compston, J., Cooper, C., Stenmark, J., ... & Kanis, J. A. (2013). Epidemiology and economic burden of osteoporosis in the Czech Republic. *ARCHIVES OF OSTEOPOROSIS*, 8(1-2).
- <sup>16</sup> International Osteoporosis Foundation. (2017) HIP FRACTURE INCIDENCE MAP, ke dni 14/04/2017. [Internet] Dostupné na <https://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics/hip-fracture-incidence-map>
- <sup>17</sup> International Osteoporosis Foundation. (2017) FRACTURE RISK MAP, ke dni 14/04/2017. [Internet] Dostupné na <https://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics/frax-map>
- <sup>18</sup> Bethel, M. (2016) Osteoporosis. *Medscape*, ke dni 20/3/2017. [Internet] Dostupné na: <http://emedicine.medscape.com/article/330598-overview>
- <sup>19</sup> Mirza, F., & Canalis, E. (2015). Management of endocrine disease: secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *European Journal of Endocrinology*, 173(3), R131-R151.
- <sup>20</sup> Ghazi, M., Kolta, S., Briot, K., Fechtenbaum, J., Paternotte, S., & Roux, C. (2012). Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporosis International*, 23(2), 581-587.
- <sup>21</sup> Loke, Y. K., Cavallazzi, R., & Singh, S. (2011). Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*, thx-2011.
- <sup>22</sup> Compston, J., Cooper, A., Cooper, C., Gittoes, N., Gregson, C., Harvey, N., ... & Reid, D. M. (2017). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Archives of osteoporosis*, 12(1), 43.
- <sup>23</sup> Majumdar, S. R., Morin, S. N., Lix, L. M., & Leslie, W. D. (2013). Influence of recency and duration of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: population-based cohort study. *Osteoporosis International*, 24(9), 2493-2498.
- <sup>24</sup> Hamed, S. A. (2016). Markers of bone turnover in patients with epilepsy and their relationship to management of bone diseases induced by antiepileptic drugs. *Expert review of clinical pharmacology*, 9(2), 267-286.
- <sup>25</sup> Majumdar, S. R., Josse, R. G., Lin, M., & Eurich, D. T. (2016). Does sitagliptin affect the rate of osteoporotic fractures in type 2 diabetes? Population-based cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(5), 1963-1969.

- <sup>26</sup> Bilik, D., McEwen, L. N., Brown, M. B., Pomeroy, N. E., Kim, C., Asao, K., ... & Karter, A. J. (2010). Thiazolidinediones and fractures: evidence from translating research into action for diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *95*(10), 4560-4565.
- <sup>27</sup> Wilson, S., Sharp, C. A., & Davie, M. W. J. (2012). Health-related quality of life in patients with osteoporosis in the absence of vertebral fracture: a systematic review. *Osteoporosis international*, *23*(12), 2749-2768.
- <sup>28</sup> Bliuc, D., Nguyen, N. D., Alarkawi, D., Nguyen, T. V., Eisman, J. A., & Center, J. R. (2015). Accelerated bone loss and increased post-fracture mortality in elderly women and men. *Osteoporosis International*, *26*(4), 1331-1339.
- <sup>29</sup> Abimanyi-Ochom, J., Watts, J. J., Borgström, F., Nicholson, G. C., Shore-Lorenti, C., Stuart, A. L., ... & March, L. (2015). Changes in quality of life associated with fragility fractures: Australian arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (AusICUROS). *Osteoporosis International*, *26*(6), 1781-1790.
- <sup>30</sup> Peasgood, T., Herrmann, K., Kanis, J. A., & Brazier, J. E. (2009). An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *Osteoporosis International*, *20*(6), 853.
- <sup>31</sup> Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Oden, A., Melton, L. J., & Khaltsev, N. (2008). A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*, *42*(3), 467-475.
- <sup>32</sup> Czerwiński, E., Badurski, J. E., Marcinowska-Suchowierska, E., & Osieleń, J. (2006). Current understanding of osteoporosis according to the position of the World Health Organization (WHO) and International Osteoporosis Foundation. *Ortopedia, traumatologia, rehabilitacja*, *9*(4), 337-356.
- <sup>33</sup> Kanis, J. A. (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporosis international*, *4*(6), 368-381.
- <sup>34</sup> World Health Organization. (2004). WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. In *Summary meeting report (pp. 5-7), ke dni 21/03/2017*. [Internet] Dostupné na: <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>.
- <sup>35</sup> Heilmeyer, U., Youm, J., Torabi, S., & Link, T. M. (2016). Osteoporosis Imaging in the Geriatric Patient. *Current radiology reports*, *4*(4), 18.
- <sup>36</sup> Shepherd, J. A., Schousboe, J. T., Broy, S. B., Engelke, K., & Leslie, W. D. (2015). Executive summary of the 2015 ISCD position development conference on advanced measures from DXA and QCT: fracture prediction beyond BMD. *Journal of Clinical Densitometry*, *18*(3), 274-286.
- <sup>37</sup> Centre for Metabolic Bone Diseases (2010) FRAX ® Fracture Risk Assessment Tool, ke dni 21/05/2017. [Internet] Dostupné na: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx>

- <sup>38</sup> Bonjour, J. P., Guéguen, L., Palacios, C., Shearer, M. J., & Weaver, C. M. (2009). Minerals and vitamins in bone health: the potential value of dietary enhancement. *British journal of nutrition*, *101*(11), 1581-1596.
- <sup>39</sup> DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. (2010). Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *The BMJ*, *340*.
- <sup>40</sup> Bischoff-Ferrari, H. A., Willett, W. C., Orav, E. J., Lips, P., Meunier, P. J., Lyons, R. A., ... & Meyer, H. E. (2012). A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *New England Journal of Medicine*, *367*(1), 40-49.
- <sup>41</sup> Howe, T. E., Shea, B., Dawson, L. J., Downie, F., Murray, A., Ross, C., ... & Creed, G. (2011). Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *The Cochrane Library*.
- <sup>42</sup> Kemmler, W., Häberle, L., & Von Stengel, S. (2013). Effects of exercise on fracture reduction in older adults. *Osteoporosis international*, *24*(7), 1937-1950.
- <sup>43</sup> Gillespie, L. D., Robertson, M. C., Gillespie, W. J., Sherrington, C., Gates, S., Clemson, L. M., & Lamb, S. E. (2012). Interventions for preventing falls in older people living in the community. *The Cochrane Library*.
- <sup>44</sup> El-Khoury, F., Cassou, B., Charles, M. A., & Dargent-Molina, P. (2013). The effect of fall prevention exercise programmes on fall induced injuries in community dwelling older adults: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMj*, *347*, f6234.
- <sup>45</sup> Santesso, N., Carrasco-Labra, A., & Brignardello-Petersen, R. (2014). Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *The Cochrane Library*.
- <sup>46</sup> Lewiecki, E. M., Cummings, S. R., & Cosman, F. (2013). Treat-to-target for osteoporosis: is now the time?. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *98*(3), 946-953.
- <sup>47</sup> Kanis, J. A., McCloskey, E., Branco, J., Brandi, M. L., Dennison, E., Devogelaer, J. P., ... & Rizzoli, R. (2014). Goal-directed treatment of osteoporosis in Europe. *Osteoporosis International*, *25*(11), 2533-2543.
- <sup>48</sup> Gopaldaswamy, V., Dhibar, D. P., Gupta, V., Arya, A. K., Khandelwal, N., Bhansali, A., ... & Bhadada, S. K. (2017). ANABOLIC BONE WINDOW WITH WEEKLY TERIPARATIDE THERAPY IN POST MENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: A PILOT STUDY. *Endocrine Practice*.
- <sup>49</sup> Cosman, F., Wermers, R. A., Recknor, C., Mauck, K. F., Xie, L., Glass, E. V., & Krege, J. H. (2009). Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *94*(10), 3772-3780.

- <sup>50</sup> Cosman, F., Keaveny, T. M., Kopperdahl, D., Wermers, R. A., Wan, X., Krohn, K. D., & Krege, J. H. (2013). Hip and spine strength effects of adding versus switching to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis treated with prior alendronate or raloxifene. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(6), 1328-1336.
- <sup>51</sup> Tsai, J. N., Uihlein, A. V., Lee, H., Kumbhani, R., Siwila-Sackman, E., McKay, E. A., ... & Leder, B. Z. (2013). Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *The Lancet*, 382(9886), 50-56.
- <sup>52</sup> Tsai, J. N., Uihlein, A. V., Burnett-Bowie, S. A. M., Neer, R. M., Zhu, Y., Derrico, N., ... & Leder, B. Z. (2015). Comparative effects of teriparatide, denosumab, and combination therapy on peripheral compartmental bone density, microarchitecture, and estimated strength: the DATA-HRpQCT study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 39-45.
- <sup>53</sup> Obermayer-Pietsch, B. M., Marin, F., McCloskey, E. V., Hadji, P., Farrerons, J., Boonen, S., ... & Nickelsen, T. (2008). Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *Journal of bone and mineral research*, 23(10), 1591-1600.
- <sup>54</sup> Muschitz, C., Kocijan, R., Fahrleitner-Pammer, A., Lung, S., & Resch, H. (2013). Antiresorptives overlapping ongoing teriparatide treatment result in additional increases in bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(1), 196-205.
- <sup>55</sup> Lou, S., Lv, H., Wang, G., Li, Z., Li, M., Zhang, L., & Tang, P. (2016). The effect of sequential therapy for postmenopausal women with osteoporosis: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 95(49).
- <sup>56</sup> Ebetino, F. H., Hogan, A. M. L., Sun, S., Tsoumpra, M. K., Duan, X., Triffitt, J. T., ... & Lundy, M. W. (2011). The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone*, 49(1), 20-33.
- <sup>57</sup> Mikro-verze Automatizovaného informačního systému léčivých přípravků. 2016.2 Souhrn údajů o přípravcích s obsahem alendronátu (Fosamax), risedronátu (Risendros) a ibandronátu (Bonviva). Czech.
- <sup>58</sup> Murad, M. H., Drake, M. T., Mullan, R. J., Mauck, K. F., Stuart, L. M., Lane, M. A., ... & Li, T. (2012). Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(6), 1871-1880.
- <sup>59</sup> Reid, I. R. (2015). Efficacy, effectiveness and side effects of medications used to prevent fractures. *Journal of internal medicine*, 277(6), 690-706.

- <sup>60</sup> Sahni, M., Guenther, H. L., Fleisch, H., Collin, P., & Martin, T. J. (1993). Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *Journal of Clinical Investigation*, *91*(5), 2004.
- <sup>61</sup> Harris, S. T., Watts, N. B., Genant, H. K., McKeever, C. D., Hangartner, T., Keller, M., ... & Axelrod, D. W. (1999). Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Jama*, *282*(14), 1344-1352.
- <sup>62</sup> Reginster, J. Y., Minne, H. W., Sorensen, O. H., Hooper, M., Roux, C., Brandi, M. L., ... & Eastell, R. (2000). Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*, *11*(1), 83-91.
- <sup>63</sup> Black, D. M., & Cummings, S. R. (1996). karpf DB, Cauley jA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures: Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*, *348*(9041), 1535-41.
- <sup>64</sup> Liberman, U. A., Weiss, S. R., Bröll, J., Minne, H. W., Quan, H., Bell, N. H., ... & Seeman, E. (1995). Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, *333*(22), 1437-1444.
- <sup>65</sup> Pols, H. A., Felsenberg, D., Hanley, D. A., Štěpán, J., Munoz-Torres, M., Wilkin, T. J., ... & Stych, B. (1999). Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporosis International*, *9*(5), 461-468.
- <sup>66</sup> Cummings, S. R., Black, D. M., Thompson, D. E., Applegate, W. B., Barrett-Connor, E., Musliner, T. A., ... & Vogt, T. (1998). Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama*, *280*(24), 2077-2082.
- <sup>67</sup> McClung, M. R., Geusens, P., Miller, P. D., Zippel, H., Bensen, W. G., Roux, C., ... & Meunier, P. J. (2001). Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *New England journal of medicine*, *344*(5), 333-340.
- <sup>68</sup> Wells, G. A., Cranney, A., Peterson, J., Boucher, M., Shea, B., Welch, V., ... & Tugwell, P. (2008). Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *The Cochrane Library*.
- <sup>69</sup> Wells, G. A., Cranney, A., Peterson, J., Boucher, M., Shea, B., Welch, V., ... & Tugwell, P. (2008). Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *The Cochrane Library*.

- <sup>70</sup> Ghirardi, A., Di Bari, M., Zambon, A., Scotti, L., Della Vedova, G., Lapi, F., ... & Gesuita, R. (2014). Effectiveness of oral bisphosphonates for primary prevention of osteoporotic fractures. *European journal of clinical pharmacology*, 70(9), 1129-1137.
- <sup>71</sup> Black, D. M., Schwartz, A. V., Ensrud, K. E., Cauley, J. A., Levis, S., Quandt, S. A., ... & Wehren, L. E. (2006). Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *Jama*, 296(24), 2927-2938.
- <sup>72</sup> Cosman, F., Cauley, J. A., Eastell, R., Boonen, S., Palermo, L., Reid, I. R., ... & Black, D. M. (2014). Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment?. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(12), 4546-4554.
- <sup>73</sup> Miller, P. D., Recker, R. R., Harris, S., Silverman, S., Felsenberg, D., Reginster, J., ... & Masanaukaite, D. (2014). Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies. *Osteoporosis International*, 25(1), 349-357.
- <sup>74</sup> Adler, R. A., El-Hajj Fuleihan, G., Bauer, D. C., Camacho, P. M., Clarke, B. L., Clines, G. A., ... & Greenspan, S. L. (2016). Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*, 31(1), 16-35.
- <sup>75</sup> Maalouf, N. M., Heller, H. J., Odvina, C. V., Kim, P. J., & Sakhaee, K. (2006). Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. *Endocrine Practice*, 12(1), 48-53.
- <sup>76</sup> Kim, D. (2016). Severe Hypocalcemia After the Administration of Zoledronic Acid for Osteoporotic Fracture. *Journal of Medical Cases*, 7(10), 441-444.
- <sup>77</sup> DeMonaco, H. J. (2009). Patient-and physician-oriented web sites and drug surveillance: bisphosphonates and severe bone, joint, and muscle pain. *Archives of internal medicine*, 169(12), 1164-1166.
- <sup>78</sup> Etminan, M., Forooghian, F., & Maberley, D. (2012). Inflammatory ocular adverse events with the use of oral bisphosphonates: a retrospective cohort study. *Canadian Medical Association Journal*, 184(8), E431-E434.
- <sup>79</sup> Pazianas, M., Clark, E. M., Eiken, P. A., Brixen, K., & Abrahamsen, B. (2013). Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: cohort analysis using a national prescription database. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(3), 455-463.



- <sup>80</sup> Patel, D. V., Bolland, M., Nisa, Z., Al-Abuws, F., Singh, M., Horne, A., ... & McGhee, C. N. J. (2015). Incidence of ocular side effects with intravenous zoledronate: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Osteoporosis International*, 26(2), 499-503..
- <sup>81</sup> Zhang, J., Wang, R., Zhao, Y. L., Sun, X. H., Zhao, H. X., Tan, L., ... & Hai-Bin, X. (2012). Efficacy of intravenous zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis: A meta-analysis. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 5(9), 743-748.
- <sup>82</sup> Shane, E. (2010). Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates. *N Engl J Med*, 362(19), 1761-1771.
- <sup>83</sup> Shane, E., Burr, D., Abrahamsen, B., Adler, R. A., Brown, T. D., Cheung, A. M., ... & Ebeling, P. R. (2014). Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*, 29(1), 1-23.
- <sup>84</sup> Gedmintas, L., Solomon, D. H., & Kim, S. C. (2013). Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(8), 1729-1737.
- <sup>85</sup> Reid, I. R. (2011). Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis: a review of their contribution and controversies. *Skeletal radiology*, 40(9), 1191.
- <sup>86</sup> Goldshtein, I., Rouach, V., Shamir-Stein, N., Yu, J., & Chodick, G. (2016). Role of Side Effects, Physician Involvement, and Patient Perception in Non-Adherence with Oral Bisphosphonates. *Advances in therapy*, 33(8), 1374-1384.
- <sup>87</sup> Bonnick, S. L., Silverman, S., Tanner, S. B., Martens, M., Bachmann, G., Kohles, J. D., & Civitelli, R. (2009). Patient satisfaction in postmenopausal women treated with a weekly bisphosphonate transitioned to once-monthly ibandronate. *Journal of Women's Health*, 18(7), 935-943.
- <sup>88</sup> Vlak, T., Kaštelan, D., Lozo, P., Aljinović, J., Gradišer, M., Mijić, Š., ... & Dušek, T. (2011). Monthly or weekly bisphosphonate? Evaluation of satisfaction in patients with postmenopausal osteoporosis using OPSAT-Q questionnaire during the BOOSTER study in Croatia. *Clinical rheumatology*, 30(12), 1549-1554.
- <sup>89</sup> Peng, Y. L., Hu, H. Y., Luo, J. C., Hou, M. C., Lin, H. C., & Lee, F. Y. (2014). Alendronate, a bisphosphonate, increased upper and lower gastrointestinal bleeding: risk factor analysis from a nationwide population-based study. *Osteoporosis International*, 25(5), 1617-1623.
- <sup>90</sup> Busby, J., Murchie, P., Murray, L., Iversen, L., Lee, A. J., Spence, A., ... & Cardwell, C. R. (2017). The effect of medications which cause inflammation of the gastro-oesophageal tract on cancer risk: a nested case-control study of routine Scottish data. *International journal of cancer*, 140(8), 1828-1835.

- <sup>91</sup> Wysowski, D. K. (2009). Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *New England Journal of Medicine*, 360(1), 89-90.
- <sup>92</sup> Andrici, J., Tio, M., & Eslick, G. D. (2012). Meta-analysis: oral bisphosphonates and the risk of oesophageal cancer. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 36(8), 708-716.
- <sup>93</sup> Sun, K., Liu, J. M., Sun, H. X., Lu, N., & Ning, G. (2013). Bisphosphonate treatment and risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporosis International*, 24(1), 279-286.
- <sup>94</sup> Abrahamsen, B., Pazianas, M., Eiken, P., Russell, R. G. G., & Eastell, R. (2012). Esophageal and gastric cancer incidence and mortality in alendronate users. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(3), 679-686.
- <sup>95</sup> Morden, N. E., Munson, J. C., Smith, J., Mackenzie, T. A., Liu, S. K., & Tosteson, A. N. (2015). Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal toxicity: a study of cancer and early signals of esophageal injury. *Osteoporosis International*, 26(2), 663-672.
- <sup>96</sup> Abraham, S. C., Cruz-Correa, M., Lee, L. A., Yardley, J. H., & Wu, T. T. (1999). Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 12(12), 1152-1157.
- <sup>97</sup> Ribeiro, A., DeVault, K. R., Wolfe, J., & Stark, M. E. (1998). Alendronate-associated esophagitis: endoscopic and pathologic features. *Gastrointestinal endoscopy*, 47(6), 525-528.
- <sup>98</sup> Wark, J. D., Bensen, W., Recknor, C., Ryabitseva, O., Chiodo, J., Mesenbrink, P., & De Villiers, T. J. (2012). Treatment with acetaminophen/paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg. *Osteoporosis International*, 23(2), 503-512.
- <sup>99</sup> Simon, M. J., Barvencik, F., Luttko, M., Amling, M., Mueller-Wohlfahrt, H. W., & Ueblacker, P. (2014). Intravenous bisphosphonates and vitamin D in the treatment of bone marrow oedema in professional athletes. *Injury*, 45(6), 981-987.
- <sup>100</sup> Wu, D., Ma, J., Bao, S., & Guan, H. (2015). Continuous effect with long-term safety in zoledronic acid therapy for polyostotic fibrous dysplasia with severe bone destruction. *Rheumatology international*, 35(4), 767-772.
- <sup>101</sup> Souhrn údajů o přípravku. Alendronat Actavis 70 MG, ke dni 31/05/2017. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC90042.pdf&type=spc&as=alendronat-actavis-spc>
- <sup>102</sup> Souhrn údajů o přípravku. Risendros 35 MG, ke dni 31/05/2017. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC88869.pdf&type=spc&as=riseendros-spc>

- <sup>103</sup> Souhrn údajů o přípravku. Bonviva 150 MG, *ke dni 31/05/2017*. [Internet] Dostupné na : [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000501/WC500052652.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000501/WC500052652.pdf)
- <sup>104</sup> Souhrn údajů o přípravku. Zoledronic Acid Mylan, *ke dni 31/05/2017*. [Internet] Dostupné na: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002482/WC500131841.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002482/WC500131841.pdf)
- <sup>105</sup> Souhrn údajů o přípravku. Bonefos, *ke dni 31/05/2017*. [Internet] Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC87260.pdf&type=spc&as=bonefos-spc>
- <sup>106</sup> Souhrn údajů o přípravku. PAMIDRONATE MEDAC 3 MG/ML, *ke dni 31/05/2017*. [Internet] Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC111503.pdf&type=spc&as=pamidronate-medac-spc>
- <sup>107</sup> Yates, J. (2013). A meta-analysis characterizing the dose–response relationships for three oral nitrogen-containing bisphosphonates in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 24(1), 253-262.
- <sup>108</sup> Crandall, C. J., Newberry, S. J., Diamant, A., Lim, Y. W., Gellad, W. F., Booth, M. J., ... & Shekelle, P. G. (2014). Comparative Effectiveness of Pharmacologic Treatments to Prevent Fractures: An Updated Systematic Review. *Annals of internal medicine*, 161(10), 711-723.
- <sup>109</sup> Peris, P., Torra, M., Olivares, V., Reyes, R., Monegal, A., Martínez-Ferrer, A., & Guañabens, N. (2011). Prolonged bisphosphonate release after treatment in women with osteoporosis. Relationship with bone turnover. *Bone*, 49(4), 706-709.
- <sup>110</sup> Food and Drug Administration. (2011). Background document for meeting of Advisory Committee for reproductive health drugs and drug safety and risk management advisory committee. *Center for Drug Evaluation and Research*, 17-20.
- <sup>111</sup> Whitaker, M., Guo, J., Kehoe, T., & Benson, G. (2012). Bisphosphonates for osteoporosis—where do we go from here?. *New England Journal of Medicine*, 366(22), 2048-2051.
- <sup>112</sup> Bolland, M. J., Leung, W., Tai, V., Bastin, S., Gamble, G. D., Grey, A., & Reid, I. R. (2015). Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *Bmj*, 351, h4580.
- <sup>113</sup> Weaver, C. M., Alexander, D. D., Boushey, C. J., Dawson-Hughes, B., Lappe, J. M., LeBoff, M. S., ... & Wang, D. D. (2016). Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis International*, 27(1), 367-376.

- <sup>114</sup> Tai, V., Leung, W., Grey, A., Reid, I. R., & Bolland, M. J. (2015). Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *bmj*, *351*, h4183.
- <sup>115</sup> Silk, L. N., Greene, D. A., & Baker, M. K. (2015). The effect of calcium or calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in healthy males: a systematic review and meta-analysis. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, *25*(5), 510-524.
- <sup>116</sup> Lips, P., Bouillon, R., Van Schoor, N. M., Vanderschueren, D., Verschueren, S., Kuchuk, N., ... & Boonen, S. (2010). Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clinical endocrinology*, *73*(3), 277-285.
- <sup>117</sup> Salovaara, K., Tuppurainen, M., Kärkkäinen, M., Rikkonen, T., Sandini, L., Sirola, J., ... & Kröger, H. (2010). Effect of vitamin D3 and calcium on fracture risk in 65-to 71-year-old women: A population-based 3-year randomized, controlled trial—the OSTPRE-FPS. *Journal of Bone and Mineral Research*, *25*(7), 1487-1495.
- <sup>118</sup> Díez-Pérez, A., Olmos, J. M., Nogués, X., Sosa, M., Díaz-Curiel, M., Pérez-Castrillón, J. L., ... & Del Rio, L. (2012). Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *Journal of Bone and Mineral Research*, *27*(4), 817-824.
- <sup>119</sup> Trailokya, A., Srivastava, A., Bhole, M., & Zalte, N. (2017). Calcium and Calcium Salts. *Journal of The Association of Physicians of India*, *65*.
- <sup>120</sup> Moyer, V. A. (2013). Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*, *158*(9), 691-696.
- <sup>121</sup> Del Valle, H. B., Yaktine, A. L., Taylor, C. L., & Ross, A. C. (Eds.). (2011). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. National Academies Press.
- <sup>122</sup> Candelas, G., Martinez-Lopez, J. A., Rosario, M. P., Carmona, L., & Loza, E. (2012). Calcium supplementation and kidney stone risk in osteoporosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*, *30*(6), 954-61.
- <sup>123</sup> Bjelakovic, G., Gluud, L. L., Nikolova, D., Whitfield, K., Wetterslev, J., Simonetti, R. G., ... & Gluud, C. (2014). Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *The Cochrane Library*.
- <sup>124</sup> Bolland, M. J., Avenell, A., Baron, J. A., Grey, A., MacLennan, G. S., Gamble, G. D., & Reid, I. R. (2010). Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *Bmj*, *341*, c3691.
- <sup>125</sup> Bolland, M. J., Grey, A., Avenell, A., Gamble, G. D., & Reid, I. R. (2011). Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *Bmj*, *342*, d2040.

- <sup>126</sup> Wang, L., Manson, J. E., Song, Y., & Sesso, H. D. (2010). Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Annals of internal medicine*, *152*(5), 315.
- <sup>127</sup> Lewis, J. R., Calver, J., Zhu, K., Flicker, L., & Prince, R. L. (2011). Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *Journal of Bone and Mineral Research*, *26*(1), 35-41.
- <sup>128</sup> Bauer, D. C. (2013). Calcium supplements and fracture prevention. *New England Journal of Medicine*, *369*(16), 1537-1543.
- <sup>129</sup> Langsetmo, L., Berger, C., Kreiger, N., Kovacs, C. S., Hanley, D. A., Jamal, S. A., ... & Prior, J. C. (2013). Calcium and vitamin D intake and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *98*(7), 3010-3018.
- <sup>130</sup> Chung, M., Tang, A. M., Fu, Z., Wang, D. D., & Newberry, S. J. (2016). Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*, *165*(12), 856-866.
- <sup>131</sup> Lewis, J. R., Zhu, K., & Prince, R. L. (2012). Adverse events from calcium supplementation: relationship to errors in myocardial infarction self-reporting in randomized controlled trials of calcium supplementation. *Journal of Bone and Mineral Research*, *27*(3), 719-722.
- <sup>132</sup> Bouillon, R., Van Schoor, N. M., Gielen, E., Boonen, S., Mathieu, C., Vanderschueren, D., & Lips, P. (2013). Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *98*(8), E1283-E1304.
- <sup>133</sup> Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... & Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline (Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (2011) 96,(1911-1930)). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *96*(12), 3908.
- <sup>134</sup> Wahl, D. A., Cooper, C., Ebeling, P. R., Eggersdorfer, M., Hilger, J., Hoffmann, K., ... & Stenmark, J. (2012). A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Archives of osteoporosis*, *7*(1-2), 155-172.
- <sup>135</sup> International Osteoporosis Foundation. (2017) VITAMIN D STATUS AROUND THE WORLD, *ke dni 21/04/2017*. [Internet] Dostupné na <https://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics/vitamin-d-studies-map>
- <sup>136</sup> Bischoff-Ferrari, H. A., Shao, A., Dawson-Hughes, B., Hathcock, J., Giovannucci, E., & Willett, W. C. (2010). Benefit–risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporosis International*, *21*(7), 1121-1132.

- <sup>137</sup> Pludowski, P., Holick, M. F., Pilz, S., Wagner, C. L., Hollis, B. W., Grant, W. B., ... & Soni, M. (2013). Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmunity reviews*, *12*(10), 976-989.
- <sup>138</sup> El-Hajj Fuleihan, G., Bouillon, R., Clarke, B., Chakhtoura, M., Cooper, C., McClung, M., & Singh, R. J. (2015). Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: Variability, Knowledge Gaps, and the Concept of a Desirable Range. *Journal of Bone and Mineral Research*, *30*(7), 1119-1133.
- <sup>139</sup> Rizzoli, R., Boonen, S., Brandi, M. L., Bruyère, O., Cooper, C., Kanis, J. A., ... & Reginster, J. Y. (2013). Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Current medical research and opinion*, *29*(4), 305-313.
- <sup>140</sup> Dawson-Hughes, B., Mithal, A., Bonjour, J. P., Boonen, S., Burckhardt, P., Fuleihan, G. H., ... & Yoshimura, N. (2010). IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis International*, *21*(7), 1151-1154.
- <sup>141</sup> Sanders, K. M., Nicholson, G. C., & Ebeling, P. R. (2013). Is high dose vitamin D harmful?. *Calcified tissue international*, *92*(2), 191-206.
- <sup>142</sup> International Osteoporosis Foundation. (2017). NATIONAL & REGIONAL OSTEOPOROSIS GUIDELINES, *ke dni 27/03/2017*. [Internet] Dostupné na <https://www.iofbonehealth.org/national-regional-osteoporosis-guidelines>
- <sup>143</sup> Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to medication. *New England Journal of Medicine*, *353*(5), 487-497.
- <sup>144</sup> Seeman, E., Compston, J., Adachi, J., Brandi, M. L., Cooper, C., Dawson-Hughes, B., ... & Cramer, J. A. (2007). Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporosis International*, *18*(6), 711-719.
- <sup>145</sup> Cramer, J. A., Benedict, A., Muszbek, N., Keskinaslan, A., & Khan, Z. M. (2008). The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *International journal of clinical practice*, *62*(1), 76-87.
- <sup>146</sup> Peterson, A. M., Takiya, L., & Finley, R. (2003). Meta-Analysis of Interventions To Improve Drug Adherence in Patients with Hyperlipidemia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, *23*(1), 80-87.
- <sup>147</sup> Corrao, G., Parodi, A., Nicotra, F., Zambon, A., Merlino, L., Cesana, G., & Mancina, G. (2011). Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *Journal of hypertension*, *29*(3), 610-618.
- <sup>148</sup> Hughes, D. (2007). When Drugs Don't Work. *Pharmacoeconomics*, *25*(8), 621-635.
- <sup>149</sup> Sokol, M. C., McGuigan, K. A., Verbrugge, R. R., & Epstein, R. S. (2005). Impact of medication

- adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Medical care*, 43(6), 521-530.
- <sup>150</sup> Sabaté, E. (Ed.). (2003). *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. World Health Organization.
- <sup>151</sup> Cervený, P., Bortlík, M., Vlček, J., Kubena, A., & Lukáš, M. (2007). Non-adherence to treatment in inflammatory bowel disease in Czech Republic☆. *Journal of Crohn's and Colitis*, 1(2), 77-81.
- <sup>152</sup> Cooper, C., Carpenter, I., Katona, C., Schroll, M., Wagner, C., Fialova, D., & Livingston, G. (2005). The AdHOC Study of older adults' adherence to medication in 11 countries. *The American journal of geriatric psychiatry*, 13(12), 1067-1076.
- <sup>153</sup> Vytrisalova, M., Touskova, T., Ladova, K., Fuksa, L., Palicka, V., Matoulkova, P., ... & Stepan, J. (2015). Adherence to oral bisphosphonates: 30 more minutes in dosing instructions matter. *Climacteric*, 18(4), 608-616.
- <sup>154</sup> Touskova, T., Vytrisalova, M., Palicka, V., Hendrychova, T., Fuksa, L., Holcova, R., ... & Kubena, A. A. (2015). Drug holidays: the most frequent type of noncompliance with calcium plus vitamin D supplementation in persistent patients with osteoporosis. *Patient preference and adherence*, 9, 1771.
- <sup>155</sup> Touskova, T., Vytrisalova, M., Palicka, V., Hendrychova, T., Chen, Y. T., & Fuksa, L. (2016). Patterns of Non-adherence to Supplementation with Calcium and Vitamin D in Persistent Postmenopausal Women Are Similar at Start and 1 Year Later: A Qualitative Longitudinal Study. *Frontiers in Pharmacology*, 7.
- <sup>156</sup> NICE Clinical Guideline 76: Medicines adherence: Involving patient in decisions about prescribed medicines and supporting adherence.(2009). London: National Institute for Health and Clinical Excellence, ke dni 18/03/2017. [Internet] Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg76/resources/guidancemedicines-adherence-pdf>
- <sup>157</sup> Sawyer, S. M., & Aroni, R. A. (2003). Sticky issue of adherence. *Journal of paediatrics and child health*, 39(1), 2-5.
- <sup>158</sup> Tsoneva, J., & Shaw, J. (2004). Understanding patients' beliefs and goals in medicine-taking. *Professional nurse (London, England)*, 19(8), 466-468.
- <sup>159</sup> Hughes, C. M. (2004). Medication non-adherence in the elderly. *Drugs & aging*, 21(12), 793-811.
- <sup>160</sup> Pitkin, J. (2002). Compliance with estrogen replacement therapy: current issues. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 5, 12-19.
- <sup>161</sup> Cals, J. W. (2009). Comment on: The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the compliance. *Journal of antimicrobial chemotherapy*.
- <sup>162</sup> Steiner, J. F., & Earnest, M. A. (2000). The language of medication-taking. *Annals of internal medicine*, 132(11), 926-930.

- <sup>163</sup> Hess, L. M. (2009). Terminology used in medication adherence research must reflect current models of health care. *Value in health*, 12(4).
- <sup>164</sup> Lask, B. (1998). Compliance, adherence, concordance... *The British Journal of Psychiatry*, 173(3), 271-272.
- <sup>165</sup> Bernardini, J. (2004). Ethical issues of compliance/adherence in the treatment of hypertension. *Advances in chronic kidney disease*, 11(2), 222-227.
- <sup>166</sup> Levensky, E. (2006). Nonadherence to treatment. *Practitioner's guide to evidence-based psychotherapy*, 442-452.
- <sup>167</sup> Lutfey, K. E., & Wishner, W. J. (1999). Beyond" compliance" is" adherence". Improving the prospect of diabetes care. *Diabetes care*, 22(4), 635-639."
- <sup>168</sup> 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(1), 44-47.
- <sup>169</sup> Sackett, D. L., & Haynes, R. B. (1976). Compliance with therapeutic regimens.
- <sup>170</sup> Haynes, R. B., Taylor, D. W., Snow, J. C., & Sackett, D. L. (1979). Annotated and indexed bibliography on compliance with therapeutic and preventive regimens. *Compliance in health care*, 337-42.
- <sup>171</sup> Dracup KA, Meleis AI. (1982) Compliance: an interactionist approach. *Nursing Research*, (31),31–6.
- <sup>172</sup> Meichenbaum, D., & Turk, D. C. (1987). *Facilitating treatment adherence: A practitioner's guidebook*. Plenum Press.
- <sup>173</sup> Balkrishnan, R. (2005). The importance of medication adherence in improving chronic-disease related outcomes: what we know and what we need to further know.
- <sup>174</sup> Horne, R. (2006). *Beliefs and adherence to treatment: the challenge for research and practice*. Oxford University Press.
- <sup>175</sup> Velligan, D. I., Riolo, S. A., & Weston, C. G. (2015). Adherence to Medication in Psychiatric Disorders. *Psychiatry, Fourth Edition*, 2382-2397.
- <sup>176</sup> Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppard, T., ... & Matyjaszczyk, M. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British journal of clinical pharmacology*, 73(5), 691-705.
- <sup>177</sup> Ládová, K.(2015) Význam hodnocení adherence k léčbě pomocí výpovědi pacienta v posouzení účinnosti farmakoterapie. Dizertační práce. Hradec Králové: Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta
- <sup>178</sup> Dezii, C. M. (2001). Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative



- claims data. *Managed care (Langhorne, Pa.)*, 10(2), 42.
- 179 Schousboe, J. T., Dowd, B. E., Davison, M. L., & Kane, R. L. (2010). Association of medication attitudes with non-persistence and non-compliance with medication to prevent fractures. *Osteoporosis international*, 21(11), 1899-1909.
- 180 Hadji P, Claus V, Ziller V, Intorcchia M, Kostev K, Steinle T. GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2012;23:223–231.
- 181 Brown, K. L., Krejci-Manwaring, J., Tusa, M. G., Camacho, F., Alan Jr, B. F., Balkrishnan, R., & Feldman, S. R. (2008). Poor compliance with topical corticosteroids for atopic dermatitis despite severe disease. *Dermatology online journal*, 14(9).
- 182 Taube, K. M. (2016). Patient–Doctor Relationship in Dermatology: From Compliance to Concordance. *Acta dermato-venereologica*, 96(217), 25-29.
- 183 Ho, P. M., Bryson, C. L., & Rumsfeld, J. S. (2009). Medication adherence. *Circulation*, 119(23), 3028-3035.
- 184 Vrijens, B., Antoniou, S., Burnier, M., de la Sierra, A., & Volpe, M. (2017). Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. *Frontiers in Pharmacology*, 8.
- 185 Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D., Kardas, P., Demonceau, J., Ruppard, T., ... & Matyjaszczyk, M. (2012). Consensus on European taxonomy and terminology of patient compliance. *Ascertaining barriers for compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicine in Europe. Final report of the ABC project*, 12-39.
- 186 Vrijens, B. (2016). An introduction to adherence research. *Drug Utilization Research: Methods and Applications*, 355-360.
- 187 Vrijens, B., & Heidbuchel, H. (2015). Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once-vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *EP Europace*, 17(4), 514-523.
- 188 Blaschke, T. F., Osterberg, L., Vrijens, B., & Urquhart, J. (2012). Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 52, 275-301.
- 189 Osterberg, L. G., Urquhart, J., & Blaschke, T. F. (2010). Understanding forgiveness: minding and mining the gaps between pharmacokinetics and therapeutics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 88(4), 457-459.
- 190 Vyřisalová, M. (2009). Adherence k medikamentózní léčbě–známá neznámá. *Remedia*, 19(3), 225-30.
- 191 Vrijens, B., Vincze, G., Kristanto, P., Urquhart, J., & Burnier, M. (2008). Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing

- histories. *Bmj*, 336(7653), 1114-1117.
- <sup>192</sup> Gold, D. T., & Silverman, S. (2006). Review of adherence to medications for the treatment of osteoporosis. *Current osteoporosis reports*, 4(1), 21-27.
- <sup>193</sup> Lekkerkerker, F., Kanis, J. A., Alsayed, N., Bouvenot, G., Burlet, N., Cahall, D., ... & Hughes, N. (2007). Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study.
- <sup>194</sup> Wilson, I. B., Schoen, C., Neuman, P., Stollo, M. K., Rogers, W. H., Chang, H., & Safran, D. G. (2007). Physician–patient communication about prescription medication nonadherence: a 50-state study of America’s seniors. *Journal of general internal medicine*, 22(1), 6-12.
- <sup>195</sup> Podsadecki, T. J., Vrijens, B. C., Tousset, E. P., Rode, R. A., & Hanna, G. J. (2008). “White Coat Compliance” Limits the Reliability of Therapeutic Drug Monitoring in HIV-1—Infected Patients. *HIV clinical trials*, 9(4), 238-246.
- <sup>196</sup> Lehane, E., & McCarthy, G. (2007). Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *International journal of nursing studies*, 44(8), 1468-1477.
- <sup>197</sup> Ruddy, K., Mayer, E., & Partridge, A. (2009). Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 59(1), 56-66.
- <sup>198</sup> Boudes, P. (1998). Drug compliance in therapeutic trials: a review. *Controlled clinical trials*, 19(3), 257-268.
- <sup>199</sup> Hamilton, B., McCoy, K., & Taggart, H. (2003). Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporosis International*, 14(3), 259-262.
- <sup>200</sup> Cochrane, M. G., Bala, M. V., Downs, K. E., Mauskopf, J., & Ben-Joseph, R. H. (2000). Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *CHEST Journal*, 117(2), 542-550.
- <sup>201</sup> Haw, C., Stubbs, J., & Dickens, G. (2007). An observational study of medication administration errors in old-age psychiatric inpatients. *International Journal for Quality in Health Care*, 19(4), 210-216.
- <sup>202</sup> Lehmann, A., Aslani, P., Ahmed, R., Celio, J., Gauchet, A., Bedouch, P., ... & Schneider, M. P. (2014). Assessing medication adherence: options to consider. *International journal of clinical pharmacy*, 36(1), 55-69.
- <sup>203</sup> Petrilla, A. A., Benner, J. S., Battleman, D. S., Tierce, J. C., & Hazard, E. H. (2005). Evidence-based interventions to improve patient compliance with antihypertensive and lipid-lowering medications. *International journal of clinical practice*, 59(12), 1441-1451.
- <sup>204</sup> Farmer, K. C. (1999). Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical therapeutics*, 21(6), 1074-1090.
- <sup>205</sup> Lam, W. Y., & Fresco, P. (2015). Medication adherence measures: an overview. *BioMed research*

- international, 2015.*
- <sup>206</sup> Raboch, J., & Pavlovský, P. (2013). *Psychiatrie*. Karolinum Press.
- <sup>207</sup> Morisky, D. E., Green, L. W., & Levine, D. M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care, 67-74.*
- <sup>208</sup> Morisky, D. E., Ang, A., Krousel-Wood, M., & Ward, H. J. (2008). Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *The Journal of Clinical Hypertension, 10(5)*, 348-354.
- <sup>209</sup> Horne, R., Weinman, J., & Hankins, M. (1999). The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology and health, 14(1)*, 1-24.
- <sup>210</sup> 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 and Health, 17(1)*, 17-32.
- <sup>211</sup> Matoulkova, P., Krulichova, I. S., Macek, K., Vlcek, J., Bastecka, D., Prixova, 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.
- <sup>212</sup> Norell, S. E. (1979). Improving medication compliance: a randomised clinical trial. *Br Med J, 2(6197)*, 1031-1033.
- <sup>213</sup> Distribuce recenzovaných publikací zabývajících se elektronickým monitorováním v průběhu času. Převzato z <http://www.iadherence.org/www/publication.adx>
- <sup>214</sup> Shi, L., Liu, J., Fonseca, V., Walker, P., Kalsekar, A., & Pawaskar, M. (2010). Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes, 8(1)*, 99.
- <sup>215</sup> 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(12)*, 1097-1107.
- <sup>216</sup> Gillespie, D., Hood, K., Farewell, D., Stenson, R., Probert, C., & Hawthorne, A. B. (2014). Electronic monitoring of medication adherence in a 1-year clinical study of 2 dosing regimens of mesalazine for adults in remission with ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases, 20(1)*, 82-91.
- <sup>217</sup> WestRock Company (2016). MEMS® Cap versatile adherence monitoring cap, *ke dni 27.2.2017.* [Internet] Dostupné na: <http://www.medamigo.com/products/mems-cap>
- <sup>218</sup> Arnet, I., Walter, P. N., & Hersberger, K. E. (2013). Polymedication Electronic Monitoring System (POEMS)—a new technology for measuring adherence. *Frontiers in pharmacology, 4.*

- <sup>219</sup> Krummenacher, I., Cavassini, M., Bugnon, O., & Schneider, M. P. (2011). An interdisciplinary HIV-adherence program combining motivational interviewing and electronic antiretroviral drug monitoring. *AIDS care*, 23(5), 550-561.
- <sup>220</sup> Kheir, N., Greer, W., Yousif, A., Al-Geed, H., Al Okkah, R., Zirie, M., ... & Zaidan, M. (2010). The utility of an electronic adherence assessment device in type 2 diabetes mellitus: a pilot study of single medication. *Patient preference and adherence*, 4, 247.
- <sup>221</sup> McCambridge, J., Witton, J., & Elbourne, D. R. (2014). Systematic review of the Hawthorne effect: new concepts are needed to study research participation effects. *Journal of clinical epidemiology*, 67(3), 267-277.
- <sup>222</sup> Zeller, A., Ramseier, E., Teagtmeyer, A., & Battegay, E. (2008). Patients' self-reported adherence to cardiovascular medication using electronic monitors as comparators. *Hypertension Research*, 31(11), 2037-2043.
- <sup>223</sup> Zeller, A., Schroeder, K., & Peters, T. J. (2008). An adherence self-report questionnaire facilitated the differentiation between nonadherence and nonresponse to antihypertensive treatment. *Journal of clinical epidemiology*, 61(3), 282-288.
- <sup>224</sup> Nieuwenhuis, M. M., Jaarsma, T., van Veldhuisen, D. J., & van der Wal, M. H. (2012). Self-reported versus 'true' adherence in heart failure patients: a study using the Medication Event Monitoring System. *Netherlands Heart Journal*, 20(7-8), 313-319.
- <sup>225</sup> Cheng, C. W., Woo, K. S., Chan, J. C., Tomlinson, B., & You, J. H. (2004). Association between adherence to statin therapy and lipid control in Hong Kong Chinese patients at high risk of coronary heart disease. *British journal of clinical pharmacology*, 58(5), 528-535.
- <sup>226</sup> Ingerski, L. M., Hente, E. A., Modi, A. C., & Hommel, K. A. (2011). Electronic measurement of medication adherence in pediatric chronic illness: a review of measures. *The Journal of pediatrics*, 159(4), 528.
- <sup>227</sup> Müller, A. D., Jansen, H. B., Myer, L., Hunter, A. L., Harling, G., Bekker, L. G., & Orrell, C. (2011). Standard measures are inadequate to monitor pediatric adherence in a resource-limited setting. *AIDS and Behavior*, 15(2), 422-431.
- <sup>228</sup> Cadarette, S. M., & Burden, A. M. (2010). Measuring and improving adherence to osteoporosis pharmacotherapy. *Current opinion in rheumatology*, 22(4), 397.
- <sup>229</sup> van Dulmen, S., Sluijs, E., van Dijk, L., de Ridder, D., Heerdink, R., & Bensing, J. (2007). Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC health services research*, 7(1), 55.
- <sup>230</sup> Kardas, P., Lewek, P., & Matyjaszczyk, M. (2013). Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Frontiers in pharmacology*, 4.
- <sup>231</sup> Horne, R., & Clatworthy, J. (2010). Adherence to advice and treatment. *Health psychology*. 2nd ed. Chichester: Blackwell Publishing Ltd, 175-88.

- <sup>232</sup> Horne, R., Parham, R., Driscoll, R., & Robinson, A. (2009). Patients' attitudes to medicines and adherence to maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases, 15*(6), 837-844.
- <sup>233</sup> Wilke, T., Müller, S., & Morisky, D. E. (2011). Toward identifying the causes and combinations of causes increasing the risks of nonadherence to medical regimens: combined results of two German self-report surveys. *Value in Health, 14*(8), 1092-1100.
- <sup>234</sup> Nieuwlaat, R., Wilczynski, N., Navarro, T., Hobson, N., Jeffery, R., Keepanasseril, A., ... & Sivaramalingam, B. (2014). Interventions for enhancing medication adherence. *The Cochrane Library*.
- <sup>235</sup> Calabria, S., Cinconze, E., Rossini, M., Rossi, E., Maggioni, A. P., Pedrini, A., & De Rosa, M. (2016). Adherence to alendronic or risedronic acid treatment, combined or not to calcium and vitamin D, and related determinants in Italian patients with osteoporosis. *Patient preference and adherence, 10*, 523.
- <sup>236</sup> Iversen, M. D., Vora, R. R., Servi, A., & Solomon, D. H. (2011). Factors affecting adherence to osteoporosis medications: a focus group approach examining viewpoints of patients and providers. *Journal of geriatric physical therapy (2001), 34*(2), 72.
- <sup>237</sup> Gadkari, A. S., & McHorney, C. A. (2012). Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really?. *BMC health services research, 12*(1), 98.
- <sup>238</sup> Clark, E. M., Gould, V. C., Tobias, J. H., & Horne, R. (2016). Natural history, reasons for, and impact of low/non-adherence to medications for osteoporosis in a cohort of community-dwelling older women already established on medication: a 2-year follow-up study. *Osteoporosis International, 27*(2), 579-590.
- <sup>239</sup> Curtis, J. R., Yun, H., Matthews, R., Saag, K. G., & Delzell, E. (2012). Adherence with intravenous zoledronate and intravenous ibandronate in the United States Medicare population. *Arthritis care & research, 64*(7), 1054-1060.
- <sup>240</sup> Silverman, S., & Gold, D. T. (2010). Compliance and persistence with osteoporosis medications: a critical review of the literature. *Reviews in endocrine and metabolic disorders, 11*(4), 275-280.
- <sup>241</sup> 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*(3), 741-753.
- <sup>242</sup> Hadji, P., Claus, V., Ziller, V., Intorcchia, M., Kostev, K., & Steinle, T. (2012). GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporosis international, 23*(1), 223-231.

- <sup>243</sup> Silverman, S. L., Schousboe, J. T., & Gold, D. T. (2011). Oral bisphosphonate compliance and persistence: a matter of choice?. *Osteoporosis international*, *22*(1), 21-26.
- <sup>244</sup> Vytrisalova, M., Blazkova, S., Palicka, V., Vlcek, J., Cejkova, M., Hala, T., ... & Koblihova, H. (2008). Self-reported compliance with osteoporosis medication—Qualitative aspects and correlates. *Maturitas*, *60*(3), 223-229.
- <sup>245</sup> Kendler, D. L., Ringe, J. D., Ste-Marie, L. G., Vrijens, B., Taylor, E. B., & Delmas, P. D. (2009). Risedronate dosing before breakfast compared with dosing later in the day in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis international*, *20*(11), 1895.
- <sup>246</sup> Delmas, P. D., Vrijens, B., Eastell, R., Roux, C., Pols, H. A., Ringe, J. D., ... & Watts, N. B. (2007). Improving Measurements of Persistence on Actonel Treatment (IMPACT) investigators effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, *92*, 1296-1304.
- <sup>247</sup> Kendler, D. L., McClung, M. R., Freemantle, N., Lillestol, M., Moffett, A. H., Borenstein, J., ... & Siddhanti, S. (2011). Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporosis International*, *22*(6), 1725-1735.
- <sup>248</sup> Kanis, J. A., Reginster, J. Y., Kaufman, J. M., Ringe, J. D., Adachi, J. D., Hiligsmann, M., ... & Cooper, C. (2012). A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporosis International*, *23*(1), 213-221.
- <sup>249</sup> Ström, O., Borgström, F., Kanis, J. A., Compston, J., Cooper, C., McCloskey, E. V., & Jönsson, B. (2011). Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU. *Archives of osteoporosis*, *6*(1), 59-155.
- <sup>250</sup> Tang, B. M., Eslick, G. D., Nowson, C., Smith, C., & Bensoussan, A. (2007). Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *The Lancet*, *370*(9588), 657-666.
- <sup>251</sup> Bangalore, S., Kamalakkannan, G., Parkar, S., & Messerli, F. H. (2007). Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *The American journal of medicine*, *120*(8), 713-719.
- <sup>252</sup> Giusti, A., Barone, A., Razzano, M., Oliveri, M., Pizzonia, M., Palummeri, E., & Pioli, G. (2009). Persistence with calcium and vitamin D in elderly patients after hip fracture. *Journal of bone and mineral metabolism*, *27*(1), 95-100.
- <sup>253</sup> Castelo-Branco, C., Cortés, X., & Ferrer, M. (2010). Treatment persistence and compliance with a combination of calcium and vitamin D. *Climacteric*, *13*(6), 578-584.
- <sup>254</sup> Sanfelix-Genovés, J., Gil-Guillén, V. F., Orozco-Beltran, D., Giner-Ruiz, V., Pertusa-Martínez, S., Reig-Moya, B., & Carratalá, C. (2009). Determinant Factors of Osteoporosis Patients' Reported

- Therapeutic Adherence to Calcium and/or Vitamin D Supplements. *Drugs & aging*, 26(10), 861-869.
- <sup>255</sup> Reymondier, A., Caillet, P., Abbas-Chorfa, F., Ambrosi, V., Jaglal, S. B., Chapurlat, R., & Schott, A. M. (2013). MENOPOST-Calcium and vitamin D supplementation in postmenopausal osteoporosis treatment: a descriptive cohort study. *Osteoporosis International*, 24(2), 559-566.
- <sup>256</sup> Vytrisalova, M., Touskova, T., Fuksa, L., Karascak, R., Palicka, V., Byma, S., & Stepan, J. (2017). How general practitioners and their patients adhere to osteoporosis management: a follow-up survey among Czech general practitioners. *Frontiers in pharmacology*, 8.
- <sup>257</sup> Blazkova, S., Vytrisalova, M., Palicka, V., Stepan, J., Byma, S., Kubena, A. A., ... & Vlcek, J. (2010). Osteoporosis risk assessment and management in primary care: focus on quantity and quality. *Journal of evaluation in clinical practice*, 16(6), 1176-1182.

## 10 PŘÍLOHY