

# Raloxifen v klinické praxi. Výsledky neintervenční klinické studie CORAL (COMpliance with RALoxifene)

J. Rosa<sup>1</sup>, P. Vaňuga<sup>2</sup>, J. Payer<sup>3</sup>, A. Svobodník<sup>4</sup>

<sup>1</sup>DC MEDISCAN – Euromedic/Osteocentrum Praha, vedoucí MUDr. Petr Kasalický, CSc.

<sup>2</sup>Národní endokrinologický a diabetologický ústav Ľubochná, Slovenská republika, riaditeľ doc. MUDr. Jozef Michálek, CSc.

<sup>3</sup>V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNsP Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

<sup>4</sup>Institut biostatistiky a analýz MU Brno, ředitel doc. RNDr. Ladislav Dušek, Dr.

**Souhrn:** Osteoporóza je onemocněním vedoucím ke zvýšené kostní fragilitě a zlomeninám při minimálním traumatu. Předpokladem dlouhodobě účinné léčby osteoporózy je dobrá compliance pacientek. Data o komplianci z randomizovaných klinických studií nemusí podávat spolehlivou informaci o komplianci v klinické praxi, která zpravidla bývá podstatně nižší. CORAL (Compliance with RALoxifene therapy) je lokální slovenské neintervenční, otevřené, prospektivní, nekontrolované a multicentrické sledování pacientek léčených raloxifenem v běžné klinické praxi. Raloxifen je selektivní modulátor estrogenových receptorů (SERM) indikovaný pro léčbu a prevenci postmenopauzální osteoporózy. *Cíle:* Primárním cílem sledování bylo zjištění compliance při léčbě raloxifenem v podmínkách běžné klinické praxe. Sekundárními cíli bylo zjištění vlivu na kvalitu života, spokojenosti s léčbou a bezpečnosti léčby. *Pacienti a metody:* Do sledování v délce 18 měsíců bylo ve 40 centrech zařazeno 1 497 pacientek s prokázanou postmenopauzální osteoporózou. Compliance byla hodnocena prostřednictvím počtu opomenutí užití hodnoceného přípravku. Spokojenost s léčbou byla hodnocena pacientkou prostřednictvím spojitě škály 0–100 (VAS). Kvalita života byla hodnocena pomocí dotazníku kvality života EQ-5D. Pro hodnocení bezpečnosti léčby byly při každé návštěvě zkoušejícím lékařem zaznamenány všechny nežádoucí účinky prostřednictvím k tomu určeného formuláře. *Použité statistické metody:* Pro vyhodnocení vztahu mezi kompliancí s léčbou raloxifenem a vybranými parametry (kvalita života, spokojenost s léčbou, změna zdravotního stavu, předčasné ukončení terapie) byl použit neparametrický Mannův-Whitněův test. Pro analýzu vztahu mezi kompliancí a důvody pro vstup do studie byl použit  $\chi^2$  test maximální věrohodnosti a Fisherův exaktní test (v případě 2 × 2 tabulek). Změna spokojenosti s léčbou v průběhu studie byla analyzována Wilcoxonovým testem. Všechny použité testy byly oboustranné a data byla hodnocena na 5% hladině významnosti. *Výsledky:* Průměrný věk zařazených pacientek byl 63,4 ± 8,0 let. 58 % pacientek bylo zařazeno na základě denzitometrického průkazu osteoporózy, u 74 % pacientek byla jako důvod léčby uvedena prokázaná osteoporóza, která se již manifestovala zlomeninou, samotná osteoporotická fraktura byla důvodem zahájení léčby u 10 % pacientek. U většiny pacientek byla menopauza přirozená (77 %). Průměrná doba od menopauzy činila při vstupu do studie 15 let. Akceptovatelná spolupráce (≥ 80 % využití medikace) byla prokázána u více než 90 % pacientek v průběhu sledování a naprosté dodržení dávkování bylo pozorováno u více než 58 % žen. Významně vyšší spokojenost s farmakoterapií byla zjištěna u těch pacientek, které dodržovaly předepsané dávkování. Dodržování předepsaného dávkování bylo spojeno i se signifikantně lepším zdravotním stavem a vyšší kvalitou života pacientek. Z celkového počtu 1 497 hodnocených pacientek byla léčba předčasně ukončena u 87 (5,8 %) žen. Mezi uvedenými důvody pro ukončení léčby byla relativně rovnoměrně zastoupena rozhodnutí ošetřujícího lékaře, nežádoucí účinky a vlastní žádost pacientky. K předčasnému ukončení léčby došlo převážně u pacientek všeobecně nespokojených s farmakoterapií osteoporózy, u žen s celkově hůře subjektivně hodnoceným zdravotním stavem a s nižší kvalitou života. *Diskuse:* Sledování prokázalo velmi dobrou compliance pacientek s užíváním raloxifenu. Ke zjištěným souvislostem patří významný vztah mezi mírou spolupráce s léčbou a celkovou spokojeností s léčbou, celkovým zdravotním stavem a kvalitou života. Předčasné ukončení léčby bylo zjištěno u velmi nízkého počtu žen. Lze konstatovat, že léčba raloxifenem splňuje předpoklad účinné léčby osteoporózy spočívající v dlouhodobě dobré spolupráci pacientek. *Závěr:* Léčba postmenopauzální osteoporózy raloxifenem je spojena s dlouhodobě výbornou spoluprací pacientek.

**Klíčová slova:** raloxifen – osteoporóza – compliance – neintervenční studie

## Úvod

Osteoporóza je onemocnění masového výskytu. Podle údajů z roku 1997 má v podmínkách České republiky osteoporózu podle definice WHO [1] 1/3 žen ve věku nad 50 let [2].

Osteoporózu definuje National Institute of Health (NIH) jako poruchu skeletu charakterizovanou sníženou pevností kostí, jež predisponuje ke zvýšenému riziku zlomenin [3], které jsou vlastní klinickou mani-

festací osteoporózy. Podle severoamerických údajů má v 50 letech věku riziko jakékoli osteoporotické zlomeniny 39,7 % žen, resp. zlomeniny proximálního femoru 17,5 % žen [4].

**Raloxifene in clinical practice. Results of the non-interventional study CORAL (COMpliance with RALoxifene)**

**Summary:** Osteoporosis is a disease causing higher bone fragility and bone ruptures occurring even in minimal traumas. Good patient compliance is the prerequisite for long-term efficacy of osteoporosis treatment. Compliance data from randomised clinical studies may not provide reliable information about compliance in clinical practice which is usually lower. CORAL (COMpliance with RALoxifene therapy) is a local, Slovak, non-interventional, open, prospective, uncontrolled and multicentre study of woman patients on raloxifen therapy in current clinical practice. Raloxifen is a selective estrogen receptor modulator (SERM) indicated for the treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis. Objectives: The primary objective of the study was to assess compliance with raloxifen therapy in the conditions of current clinical practice. The secondary objectives were the assessment of the impact of therapy on the quality of life, of treatment satisfaction and treatment safety. *Patients and methods:* A total of 1497 patients with proven postmenopausal osteoporosis were enrolled in the 18-month study performed in 40 centres. Compliance was evaluated on the basis of the number of omissions in the use of the evaluated drug. Treatment satisfaction was evaluated by the patients who used a 0–100 visual analogue scale (VAS). Quality of life was evaluated by means of an EQ-5D quality of life questionnaire. In order to measure treatment safety, all adverse events were recorded by the supervising physician in a dedicated questionnaire at every visit. Statistical methods used: The non-parametrical Mann-Whitney test was used to assess the relation between raloxifen treatment compliance and the selected parameters (quality of life, treatment satisfaction, changes in health condition, premature discontinuation of therapy). The maximum likelihood ratio  $\chi^2$  test and Fisher's exact test (for  $2 \times 2$  tables) were used to analyse the ratio between compliance and reasons for enrolment in the study. Changes in treatment satisfaction in the course of the study were analysed using the Wilcoxon test. All the used tests were bilateral and data was assessed at a 5 % level of significance. *Results:* The mean age of the patients enrolled in the study was  $63.4 \pm 8.0$  years. 58 % of patients were enrolled on the basis of densitometric evidence of osteoporosis, 74 % of patients were enrolled for proven osteoporosis which had been manifested by a fracture, and osteoporotic fracture as such was the reason to start therapy in 10 % of patients. The majority of patients enrolled in the study (77 %) had natural menopause. The mean period from menopause to the study was 15 years. Acceptable cooperation ( $\geq 80$  % of medication used) was recorded for more than 90 % of patients during the study, and total dosing adherence was recorded more than 58 % of patients. A significantly higher satisfaction with pharmacotherapy was observed in the patients who adhered to the prescribed dosing schedule. Adherence to the prescribed dosing schedule was also associated with a considerable better health condition and a higher quality of life. In a total of 1,497 evaluated patients, treatment was prematurely discontinued in 87 (5.8 %) women. The attending physician's decision, adverse events or the patient's request were relatively evenly distributed among the reasons for the discontinuation of therapy. Premature discontinuation of therapy was mostly recorded in patients who were not satisfied with the pharmacotherapy of osteoporosis as such, in women who were less satisfied with their overall health condition and who had a lower quality of life. *Discussion:* The study showed very good patient compliance with raloxifen. The above findings associate with a significant correlation between the degree of adherence to therapy, treatment satisfaction and the overall health condition and quality of life. Premature discontinuation of therapy was observed in a very low number of women. It can be concluded that raloxifen therapy provides effective treatment of osteoporosis based on long-term cooperation of patients. *Conclusion:* Effective treatment of postmenopausal osteoporosis with raloxifen is related to excellent cooperation of patients on a long-term basis.

**Keywords:** raloxifene – osteoporosis – compliance – non-interventional study

Hlavním cílem léčby osteoporózy by mělo být zabránění vzniku osteoporotických zlomenin. Účinnost ve smyslu snížení rizika zlomenin byla prokázána pro skupinu tzv. antiresorpčních (přesněji řečeno antiremodelačních či antikatabolických) léků osteoporózy. Jedním z nich je raloxifen, selektivní modulátor estrogenových receptorů (SERM). Raloxifen působí agonisticky na estrogenové receptory na osteoblastech [5], zvyšuje denzitu kostního minerálu (BMD) a snižuje riziko zlomenin obratlových těl [6], u pacientek ve vyšším riziku i výskyt nevertebrálních zlomenin [7]. Na estrogenových receptorech v tkáni prsní žlázy působí raloxifen antagonisticky a jeho aplikace výrazně snižuje riziko rakoviny prsu [8,9].

Účinná léčba osteoporózy by měla být dlouhodobá [10]. Předpokladem dlouhodobé léčby je dobrá compliance pacientek.

Pojmem compliance se obvykle rozumí míra, v jaké pacient užívá předepsanou léčbu [11,12]. Compliance představuje jednu ze dvou komponent adherence k léčbě. V rámci klinických studií bývá za akceptovatelnou complianci považováno využití  $\geq 80$  % předepsaných tablet. Druhou složkou adherence k léčbě je perzistence, definovaná jako čas od zahájení léčby do jejího ukončení/přerušeni.

V klinické praxi je průměrná compliance dlouhodobých terapeutických režimů odhadována na 50–65 % [13]. Za hranici akceptovatelné spolupráce

je přitom považováno alespoň 80 % využití předepsané medikace.

Analýza randomizovaných kontrolovaných klinických studií s raloxifenem svědčí pro stejnou frekvenci přerušeni léčby ve skupině s aktivní léčbou a ve skupině placebové [14–19]. Data o complianci z randomizovaných klinických studií však zpravidla nepodávají spolehlivou informaci o complianci v klinické praxi [12].

Osteoporotické zlomeniny mohou významně zhoršovat kvalitu života [20]. Ve srovnání s hormonální substituční léčbou (HST) pacientky užívající raloxifen byly spokojenější s terapií podle vizuální analogové škály [21,22]. Vliv léčby raloxifenem na kvalitu života pacientek s osteoporózou v běžné klinické praxi však dosud nebyl zkoumán.

Bezpečnost, základní komponenta kompliance pacientů, byla zkoumána ve 12 placebem kontrolovaných studiích s raloxifenem II. a III. fáze. Léčbu v důsledku nežádoucích příhod přerušilo 11,4 % pacientů léčených raloxifenem, resp. 12,2 % pacientek užívajících placebo [19]. Tyto výsledky však nemusí nutně odrážet bezpečnost léčby raloxifenem v klinické praxi.

Primárním cílem projektu CORAL byla podrobná analýza kompliance s léčbou raloxifenem v běžné klinické praxi, tedy v reálné populaci pacientů.

Jako sekundární cíl studie bylo stanoveno vyhodnocení spokojenosti s léčbou raloxifenem, určení vlivu terapie na kvalitu života a zhodnocení parametrů celkového zdravotního stavu a bezpečnosti léčby raloxifenem.

## Pacienti a metody

### Design studie

Tato studie byla realizována jako neintervencií, otevřená, prospektivní, nekontrolovaná, multicentrická sledování v běžné klinické praxi.

Sběr dat probíhal ve 40 centrech v celé Slovenské republice. Vzhledem k jejich rozmístění je možné vzorek subjektů považovat za geograficky reprezentativní.

### Návštěvy ve studii

Délka sledování v rámci studie byla pro každý subjekt stanovena na 18 měsíců (75–81 týdnů). Hodnocené parametry bezpečnosti a kompliance s terapií byly získány od pacientů během celkem 5 návštěv lékaře, které proběhly v rámci běžné klinické praxe v přibližných intervalech uvedených v tab. 1. Druhou a čtvrtou návštěvu bylo možné vykonat i prostřednictvím telefonu.

### Použité statistické metody

Pro všechny hodnocené binární a kategoriální proměnné byly zpracovány souhrnné sumarizační tabulky obsahující absolutní a relativní četnosti nastání hodnocených jevů.

Tab. 1. Časové intervaly návštěv subjektů.

Návštěva	Časový interval
vstupní návštěva (1. návštěva)	nedefinován
1. běžná návštěva (2. návštěva)	17.–22. týden
2. běžná návštěva (3. návštěva)	36.–42. týden
3. běžná návštěva (4. návštěva)	56.–61. týden
4. běžná návštěva (5. návštěva)	75.–81. týden

Pro všechny hodnocené spojitě proměnné byly vytvořeny sumarizační tabulky obsahující následující údaje: počet subjektů, aritmetický průměr, směrodatnou odchylku, medián, minimum a maximum a 95% interval spolehlivosti (CI).

### Výpočet intervalu spolehlivosti pro spojitá data

Pro spojitá data, u kterých byla testy normality vyloučena odchylka od normálního rozložení, byl proveden výpočet 95% CI aproximací modelu normálního rozložení.

### Výpočet intervalu spolehlivosti pro binomická data

Pro výpočet 95% CI u binomických dat byla použita aproximace na normální rozložení, v případě extrémně nízkých nebo vysokých hodnot frekvencí nastání jevů byla použita aproximace na vhodnější typ rozložení.

Pro vyhodnocení vztahu „kompliance“ s léčbou raloxifenem a důvodů pro vstup do studie nebo parametrů hodnotících průběh studie (kvalita života, spokojenost s léčbou, změna zdravotního stavu, předčasné ukončení terapie) byly použity pro kategoriální parametry  $\chi^2$  test maximální věrohodnosti, případně Fisherův test pro kontingenční tabulky typu  $2 \times 2$ , pro spojitě parametry byl použit dvouvýběrový t-test, případně při neprokázání normality jeho neparametrická obdoba Mannův-Whitneyův test.

Změna spokojenosti s léčbou během studie byla hodnocena párovým t-testem, případně Wilcoxonovým testem při neprokázání normality rozložení hodnot.

## Pacienti

Hodnoceno bylo celkem 1 497 postmenopauzálních žen, které byly na základě rozhodnutí lékaře indikovány k léčbě raloxifenem a u nichž byla tato léčba zahájena.

### Výpočet kompliance

Kompliance s léčbou byla hodnocena metodou autokompliance, prostřednictvím počtu opomenutí užití hodnoceného přípravku.

Údaj o počtu dní, kdy nebyla užitá tableta (autokompliance), byl zaznamenán do formuláře pro sběr dat. K výpočtu byla použita metodika Haynese et al [23]:

$$\text{kompliance} = [(x - y) \times 100] : x$$

( $x$  = počet dní v hodnoceném intervalu a  $y$  = počet dní v hodnoceném intervalu, kdy pacientka vynechala tabletu).

### Spokojenost s léčbou

Spokojenost s léčbou byla hodnocena pacientkou prostřednictvím spojitě vizuální analogové stupnice (VAS) reprezentované stomilimetrovou úsečkou, kde hodnota 0 představuje maximální nespokojenost s léčbou a hodnota 100 značí maximální spokojenost s léčbou.

### Kvalita života

Kvalita života byla hodnocena pomocí dotazníku kvality života EQ-5D (Euro Quol) [14]. Dotazník sestává ze 3 částí (deskriptivní systém – popis vlastního zdravotního stavu, vizuální analogová stupnice subjektivního vnímání zdravotního stavu a index základních informací o pacientovi). Ve studii byly využity první 2 jeho části.

**Tab. 2. Základní charakteristika souboru pacientek.**

<b>Počet pacientek</b>	<b>1 497</b>
věk	
- průměr (SD)	63,4 (8,0)
- 95% IS	63,0–63,8
- medián	63,0
- min/max	38,0/89,0

**Tab. 3. Počet vynechaných podání přípravku v průběhu studie u žen, které léčbu vynechaly alespoň jednou (počet/poslední měsíc před návštěvou).**

	<b>2. návštěva</b>	<b>3. návštěva</b>	<b>4. návštěva</b>	<b>5. návštěva</b>
počet žen	276	304	243	183
průměr (SD)	2,6 (2,6)	3,9 (9,2)	2,9 (3,5)	5,0 (18,2)
medián	2,0	2,0	2,0	2,0
95% IS	2,3–2,9	2,8–4,9	2,4–3,3	2,3–7,7

**Tab. 4. Dodržování předepsaného dávkování v jednotlivých časových intervalech.**

	<b>n*</b>	<b>Absolutní dodržení dávkování</b>	<b>≥ 1 vynechání léčby</b>	<b>≥ 80 % dodržení léčby</b>	<b>&lt; 80 % dodržení léčby</b>	<b>Léčba přerušena</b>
týden 17–22 (2. návštěva)	1062	776 (73,1 %)	276 (26,0 %)	1 042 (98,1 %)	10 (0,9 %)	10 (0,9 %)
týden 36–42 (3. návštěva)	804	468 (58,2 %)	304 (37,8 %)	744 (92,5 %)	28 (3,5 %)	32 (4,0 %)
týden 56–61 (4. návštěva)	635	388 (61,1 %)	243 (38,3 %)	615 (96,9 %)	16 (2,5 %)	4 (0,6 %)
týden 75–81 (5. návštěva)	563	369 (65,5 %)	183 (32,5 %)	532 (94,5 %)	20 (3,6 %)	11 (2,0 %)

\* počet pacientek s dostupným údajem o dodržování dávkování

### Bezpečnost léčby

Při každé návštěvě byly, v případě výskytu, zkoušejícím lékařem zaznamenány všechny nežádoucí účinky do formuláře, který byl součástí dokumentace ke studii. Pojem nežádoucího účinku vycházel z definice nežádoucí reakce na registrované léčivo (ADR – Adverse Drug Reaction): „Reakce, která je škodlivá a nechtěná, a která se objevuje při dávkách normálně používaných u lidí při profylaxi, diagnostice nebo léčbě choroby nebo k modifikaci fyziologických funkcí“.

### Výsledky

Průměrný věk pacientek při vstupu do studie byl 63,4 let (SD = 8,0), nejmladší pacientce bylo 38 a nejstarší 89 let. Přehled základních demografických údajů souboru je uveden v tab. 2.

### Menopauza

U většiny pacientek v souboru byla menopauza přirozená (76,5 %), chirurgická menopauza byla zaznamenána u 18,5 % pacientek. U 75 pacientek (5 %) nebyl údaj uveden.

Průměrná doba od menopauzy do vstupu do studie byla 15 let (SD = 8,0),

nejkratší doba mezi menopauzou a vstupem do studie byla 0 let, nejdelší 58 let.

### Indikace léčby

Nejčastějším důvodem pro léčbu osteoporózy byla denzitometricky ověřená osteoporóza, případně spojená s přítomností osteoporotické fraktury (celkem 74,1 % pacientek ve studii), samotná osteoporotická zlomenina byla důvodem pro léčbu u 152 žen (10,2 %), u 158 žen (10,6 %) byl uveden důvod pro léčbu jiný než osteoporóza nebo osteoporotická fraktura. U 78 žen (5,2 %) nebyl údaj uveden.

### Kompliance pacientek

Alespoň 1krát během jednotlivých intervalů mezi návštěvami vynechalo užití tablety 18,4 % pacientek (2. návštěva), 20,4 % (3. návštěva), 16,4 % (4. návštěva), resp. 12,4 % (5. návštěva). Tab. 3 ukazuje počet vynechání užití přípravku během studie u těch pacientek, které vynechaly alespoň 1 tabletu.

Akceptovatelná spolupráce (využití ≥ 80 % předepsané léčby) byla prokázována konzistentně v celém průběhu sledování u více než 90 % pacientek. Absolutní dodržení dávkování bylo

pozorováno u více než 58 % žen (tab. 4 a graf 1).

### Faktory podmiňující kompliance

Ženy, které sledování předčasně ukončily, vykazovaly významně častější vynechání medikace. Tento rozdíl byl ve všech jednotlivých návštěvách statisticky významný ( $p = 0,003–0,047$ ).

Ve srovnání s ženami, které medikaci častěji vynechávaly, ty ženy, které vykazovaly vyšší kompliance s léčbou, uvedly při 3. i 5. návštěvě výrazně vyšší spokojenost s léčbou a výrazně i statisticky významně vyšší skóre subjektivně hodnoceného zdravotního stavu i vyšší kvalitu života.

Oproti tomu nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v subjektivně hodnoceném zdravotním stavu před zařazením do studie mezi skupinami žen, které léčbu vynechávaly, resp. těmi, které měly vyšší kompliance.

Prediktorem compliance ve studii se neukázal být ani věk při vstupu do studie.

### Bezpečnost

#### Předčasné ukončení terapie

Celkem 87 (5,8 %) pacientek ukončilo terapii v průběhu studie předčasně.

Důvody předčasného ukončení jsou uvedeny v tab. 5.

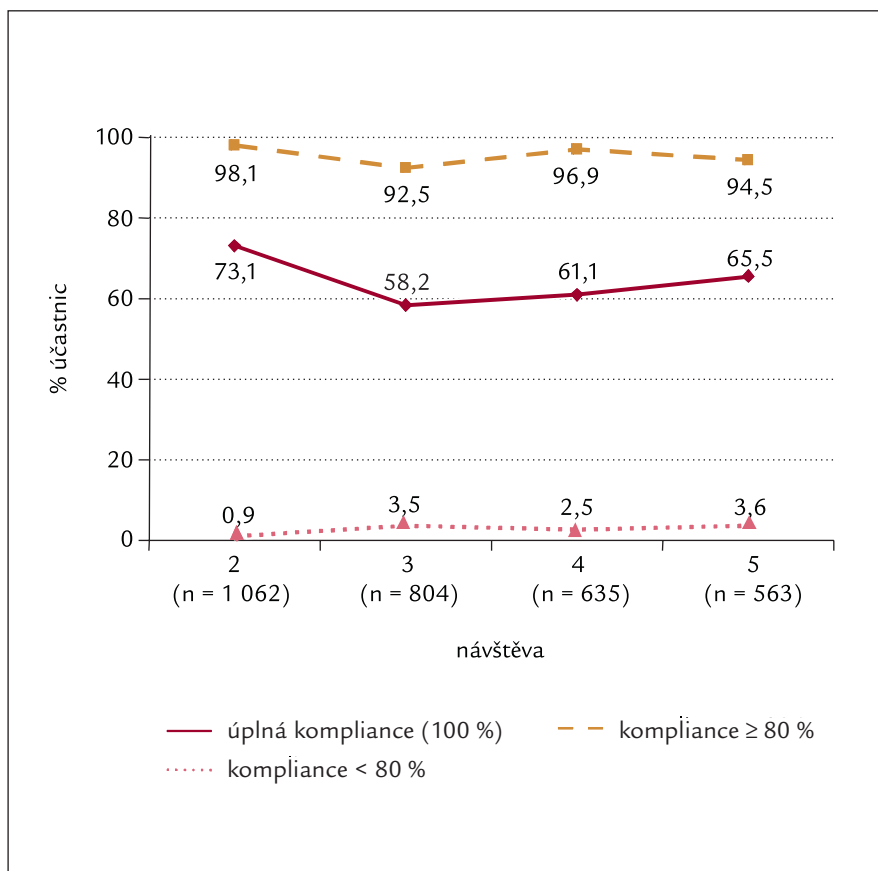
### Diskuse

Observační povaha sledování neumožnila analýzu 10,6 % pacientek, u nichž nebyla jako důvod léčby udána osteoporóza ani přítomnost osteoporotické zlomeniny. Na Slovensku je raloxifen indikován pro léčbu a prevenci postmenopauzální osteoporózy. Lze se dohadovat, že tento podíl pacientek byl léčen raloxifenem na základě přítomnosti osteopenie.

Studie prokázala velmi dobrou spolupráci pacientek při užívání raloxifenu. Předepsané dávkování bylo úplně dodrženo při jednotlivých návštěvách u 58–73 % pacientek. Akceptovatelná spolupráce pacientek (vynechání léčby v  $\leq 6$  případech za měsíc, tj.  $\geq 80\%$  compliance) byla při jednotlivých návštěvách zjištěna dokonce u 95–98 % pacientek s dostupnými údaji o spolupráci.

Při užívání estrogenní substituční terapie a alendronátu byla v klinické praxi obdobnou metodikou zjištěna akceptovatelná spolupráce u 70 % pacientek [24]. Tato pozorování bývají zpravidla prováděna praktickými lékaři, a je nutno připustit, že naše výsledky mohla pozitivně ovlivnit skutečnost, že sledování se uskutečnilo u lékařů specialistů s dlouholetou zkušeností s léčbou osteoporózy.

Vysoký podíl pacientek, u nichž nebyla dostupná data o complianci, představuje další potenciální zdroj chyb. Pacientky, které častěji vynechávaly léčbu, měly totiž významně častější výskyt úplného přerušení léčby. Tento rozdíl dosáhl statistické významnosti pro všechny návštěvy. Přehled počtu vynechaných přípravků v průběhu studie u žen, které medikaci vynechaly alespoň 1krát, je uveden v tab. 6. Výstupy našeho sledování nicméně zapadají do rámce nedávno publikované přímé srovnávací observační studie, která prokázala vyšší complianci i perzistenci při užívání ra-



Graf 1. Compliance dle jednotlivých návštěv (n = počet pacientek s dostupným údajem o complianci).

Tab. 5. Důvody předčasného ukončení léčby.

Důvod ukončení	Počet pacientů	%
rozhodnutí ošetřujícího lékaře	26	29,9
nežádoucí účinky	24	27,6
žádost pacientky	19	21,8
jiné	31	35,6
neuveдено (ale uvedeno, že nepokračují v léčbě)	10	11,5
celkem	87	100,0

Tab. 6. Počet vynechaných přípravků v průběhu studie u žen, které medikaci vynechaly alespoň jednou (počet/poslední měsíc před návštěvou) podle pokračování v léčbě.

**A: Ženy, které pokračují v léčbě**

	2. návštěva	3. návštěva	4. návštěva	5. návštěva
počet žen	272	296	235	181
průměr (SD)	2,5 (2,4)	3,8 (9,3)	2,6 (2,5)	4,8 (18,2)

**B: Ženy, které nepokračují v léčbě**

	2. návštěva	3. návštěva	4. návštěva	5. návštěva
počet žen	4	8	4	2
průměr (SD)	9,5 (4,9)	6,6 (5,6)	14,5 (16,6)	22,5 (3,5)
<b>p-hodnota</b>	<b>0,003</b>	<b>0,047</b>	<b>0,004</b>	<b>0,022</b>

loxifenu 60 mg denně ve srovnání s alendronátem [25].

Zlepšení zdravotního stavu konstatovalo 88 % pacientek při 3. návštěvě a 83 % pacientek při 5. (závěrečné) návštěvě v rámci studie. Byl zjištěn statisticky signifikantní vztah mezi mírou spolupráce s léčbou a celkovou spokojeností s léčbou (vyšší spokojenost zjištěna u lépe spolupracujících pacientek). U pacientek dodržujících předepsané dávkování léčby byl zjištěn signifikantně lepší celkový zdravotní stav a kvalita života. Naopak ve studii nebyl zjištěn vztah mezi mírou spolupráce s léčbou v průběhu studie a věkem nebo celkovým zdravotním stavem na počátku studie. Předčasné ukončení léčby bylo zjištěno u velmi nízkého počtu (5,8 %) žen. Celkem pochopitelně k předčasnému ukončení studie docházelo ve větší míře u žen celkově nespokojených s léčbou, ale i u žen s horším subjektivně hodnoceným zdravotním stavem (možná spojeným s užíváním hojné farmakoterapie) a s nižší kvalitou života.

Kvalita života u pacientek s osteoporózou je podmíněna komorbiditou, schopností mobility a běžných denních činností, ale nejsilnějším prediktorem snížené kvality života je nová zlomenina [26]. Naše sledování však nezahrnovalo zjišťování incidentních zlomenin. Progresivní zlepšování skóre kvality života v průběhu sledování by se však částečně dalo vysvětlit nekontrolovaným designem studie, poněvadž compliance pozitivně korelovala s kvalitou života a skóre kvality života bylo významně nižší u pacientek, které sledování ukončily časně.

Cílem léčby osteoporózy je zábrana vzniku osteoporotických zlomenin. Pacientky s nízkou kompliance jsou přitom prokazatelně ve vyšším riziku zlomenin [27].

### Závěr

Naše sledování prokázalo, že léčba pacientek s postmenopauzální osteoporózou raloxifenem splňuje zá-

kladní předpoklad pro účinnou léčbu: dlouhodobě výbornou spolupráci pacientek.

### Literatura

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Series Report 843, World Health Organisation, Geneva, 1994.
2. Štěpán J, Havelka S, Kamberská Z et al. Epidemiologie der Osteoporose in der Tschechischen Republik. *J Miner Stoffwechs* 2002; 9: 7–13.
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–795.
4. Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C et al. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1005–1010.
5. Rosa J. Raloxifen – lékový profil. *Remedia* 2007; 17: 430–436.
6. Lufkin EG, Wong M, Deal C. The role of selective estrogen receptor modulators in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 163–185.
7. Delmas PD, Genant HK, Crans CC. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33: 522–532.
8. Cauley JA, Norton L, Lippman ME et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treatment* 2001; 65: 125–134.
9. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751–1761.
10. Baker VL, Ulrich U, Taylor RN. Estrogen replacement and alternatives for the prevention and treatment of osteoporosis. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1999; 22: 77–119.
11. Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med* 1997; 102: 43–49.
12. Fawcett J. Compliance: definitions and key issues. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(Suppl 1): 4–8.
13. Melnikow J, Kiefe C. Patient compliance and medical research: issues in methodology. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 96–105.
14. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641–1647.
15. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al (for the MORE study group). Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282: 637–645.
16. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279: 1445–1451.
17. Davies GS, Huster WJ, Shen W et al. Endometrial response to raloxifene compared with placebo, cyclical hormone replacement therapy, and unopposed estrogen in postmenopausal women. *Menopause* 1999; 6: 188–195.
18. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA et al (for the MORE study group). The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999; 281: 2189–2197.
19. Davies GC, Huster WJ, Lu Y et al. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 558–565.
20. Silverman SL, Minshall ME, Shen W et al. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Results from the MORE study. *Arthr Rheum* 2001; 44: 2611–2619.
21. Houpt LS, Minshall ME, Shen W et al. Study completer analysis of quality of life results from a clinical trial of a selective estrogen receptor modulator, raloxifene, and hormone replacement therapy. *Calcified Tissue Int* 1997; 61: S503.
22. Voss S, Hunter MS, Bäckström T et al. Comparison of raloxifene and continuous combined HRT – effects of compliance on quality of life. *Osteoporosis Int* 2000; 11(Suppl 5): S5.
23. Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES et al. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet* 1976; 1: 1265–1268.

24. Yood RA, Srinivas Emani S, Reed JI et al. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14: 965–968.

25. Turbi C, Herrero-Beaumont G, Acebes JC et al. Compliance and satisfaction with raloxifene versus alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis in clinical practice: an open-

label, prospective, nonrandomized, observational study. *Clin Ther* 2004; 26: 245–256.

26. Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 447–455.

27. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual

practice. *Osteoporos Int* 2004; 15: 1003–1008.

*MUDr. Jan Rosa*  
*www.mediscan.cz*  
*e-mail: rosaj@mediscan.cz*

*Doručeno do redakce: 16. 10. 2007*

*Přijato po recenzi: 26. 11. 2007*

[www.vnitrnilekarstvi.cz](http://www.vnitrnilekarstvi.cz)