

Mokslinis straipsnis

Sergančių pomenopauzine osteoporozė moterų gydymo režimo laikymasis vartojant pirmąjį paskirtą patentinį geriamąjį bisfosfonatą

S. Rutkauskienė¹, M. Tamulaitienė¹, V. Alekna^{1,2}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

²Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Inovatyvios medicinos centras

Santrauka

Tyrimo tikslas – įvertinti sergančių pomenopauzine osteoporozė moterų gydymo pirmą kartą paskirtais patentiniais geriamaisiais bisfosfonatais režimo laikymąsi ir nustatyti pagrindines vaistų vartojimo nutraukimo priežastis.

Tyrimo metodai. Atlikta anketinė moterų apklausa ambulatorinėje asmens sveikatos priežiūros įstaigoje. Įtraukimo į tyrimą kriterijai: asmens savanoriškas sutikimas dalyvauti tyrime, amžius – nuo 50 iki 84 metų, diagnozuota pomenopauzinė osteoporozė ir ne mažiau kaip prieš 18 mėnesių gydytojo paskirtas gydymas geriamaisiais patentiniais bisfosfonatais. Vertintas tik pirmojo paskirto bisfosfonato vartojimo taisyklų laikymasis, trukmė ir nutraukimo priežastys. Intervalinių kintamųjų pasiskirstymo normališkumui įvertinti taikytas Kolmagorov-Smirnov testas. Intervalinių kintamųjų vidurkių skirtumai buvo palyginti naudojant vienaveiksnių dispersinės analizės (ANOVA) Bonferroni testą.

Rezultatai. Į tyrimą įtrauktos 233 moterys, kurių vidutinis amžius – 75,09 ± 7,59 metai. Apskaičiuota, kad pirmąjį kartą paskirto bisfosfonato vidutinė vartojimo trukmė buvo 25,5 ± 22,1 mėnesio. Nustatyta, kad iš visų tirtų moterų pirmąjį paskirtą bisfosfonatą nustojo vartoti 201 pacientė. Kai kurios moterys buvo laikinai, bet ne ilgiau kaip 1 mėn., nustojusios vartoti paskirtą vaistą. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp skirtin-

gų vaistų vartojimo trukmės nerasta. Tiriamosios bisfosfonatų grupės preparatą vidutiniškai 88,4 proc. laikotarpio vartojo taisyklingai. Praėjus 18 mėnesių nuo bisfosfonatų paskyrimo mažiausia dalis (65 proc.) moterų tebevartojo Actonel ($p < 0,01$, palyginus su tebevartojančiomis kitus vaistus moterimis), o didžiausia dalis, (75 proc.) – Fosavance ($p < 0,05$, palyginus su tebevartojančiomis kitus vaistus moterimis). Nustatyta, kad po 12 mėn. paskirtą vaistą tebevartojo 75,5 proc. tirtų moterų, o po 18 mėn. – 57,5 proc. Buvęs kaulų lūžis (33 proc. atvejų) statistiškai reikšmingai neįtakojė pirmojo paskirto bisfosfonato vartojimo trukmės. Pagrindinės vaisto vartojimo nutraukimo priežastys buvo gydytojo patarimas (29,5 proc.), didelė vaisto kaina (18,5 proc.) ir nepageidaujamos reakcijos į vaistą (11 proc.).

Išvados. Geriamųjų patentinių bisfosfonatų vartojimo taisyklų laikymasis buvo 88,4 proc. Praėjus 12 mėnesių paskirtą bisfosfonatų grupės vaistą tebevartojo 75,5 proc. moterų, o praėjus 18 mėnesių – 57,5 proc. tirtų moterų. Dažniausiai bisfosfonatų vartojimas buvo nutrauktas nurodžius gydytojui, dėl didelės vaisto kainos ir nepageidaujamos reakcijos į vaistą.

Raktažodžiai:

pomenopauzinė osteoporozė, bisfosfonatai, gydymo režimo laikymasis

Įvadas

Netaisyklingas vaistų vartojimas sergant lėtinėmis ligomis – plačiai paplitusi šiuolaikinės medicinos problema. Iki 50 proc. ligonių nesilaiko jiems paskirto gydymo

Adresas: S. Rutkauskienė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Čiurlionio g. 21, 03101 Vilnius

El. paštas: simona.rutkauskiene@gmail.com

režimo [1], o tai gali sąlygoti greitesnį ligos progresavimą, dažnesnes komplikacijas, blogesnes ligos išėitis ir nepageidaujamas reakcijas į vaistą [2–4]. Paskirto gydymo nurodymų nesilaikymas labiau būdingas pacientams, kurie vienu metu vartoja daug vaistų, serga depresija ar turi pažintinių funkcijų sutrikimų, blogai mato [4].

Gydymo režimo nesilaikymo problema dar labiau išryškėja gydant sąlyginai nesimptomines ligas. Viena iš tokių ligų yra pomenopauzinė osteoporozė, kuri iš pradžių nesukelia jokių juntamų pokyčių ir kaulų lūžis dažnai būna pirmas ligos pasireiškimo požymis [5]. Vienas svarbiausių osteoporozės gydymo tikslų – išvengti kaulų lūžių ir gydymą pradėti kiek galima anksčiau, jiems dar neįvykus [6]. Ilgalaikių klinikinių tyrimų metu gauti duomenys parodė, kad bisfosfonatai efektyviai mažina lūžių riziką: taikant šiuos vaistus, slankstelių lūžių rizika sumažėjo 40–60 proc., ne slankstelių – 15–30 proc., šlaunikaulio lūžių – 15–60 proc. [7, 8].

Gydant pomenopauzinę osteoporozę, vaistai turi būti vartojami taisyklingai ir ilgai. Tačiau šių vaistų gydymo režimo laikymasis yra blogas: apie 35 proc. pacientų nutraukia bisfosfonatų vartojimą per 6–7 mėnesius nuo vaisto paskyrimo, o ilgiau negu vienerius metus bisfosfonatus vartoja mažiau negu pusė gydomų pacientų [9, 10]. Moterims, ilgai ir taisyklingai vartojusioms bisfosfonatus, lūžių rizika yra 29 proc. mažesnė, nei toms, kurios nesilaikė paskirto gydymo režimo. Netinkamas bisfosfonatų vartojimas gali padidinti slankstelių lūžių riziką 43 proc., šlaunikaulio lūžių – 28 proc., ne slankstelių lūžių – 16 proc. [9, 11].

Pagrindinės gydymo bisfosfonatais režimo nesilaikymo priežastys yra šių vaistų sukeliama šalutiniai poveikiai, nepatogus vartojimas ir ligos nesimptominė eiga [6, 7, 12]. Dažniausias šalutinis geriamųjų bisfosfonatų poveikis yra viršutinės virškinimo trakto dalies pažeidimas (iki 35 proc. pacientų), pasireiškiantis disfagija, ezofagitu, gastritu, duodenitu arba opomis [13].

Nors gydymo režimo nesilaikymas yra svarbi ekonominė ir klinikinė problema, tačiau atskirose šalyse jis turi konkrečių ypatumų.

Tyrimo tikslas – įvertinti sergančių pomenopauzine osteoporozė moterų gydymo pirmą kartą paskirtais patentiniais geriamaisiais bisfosfonatais režimo laikymąsi ir nustatyti pagrindines vaistų vartojimo nutraukimo priežastis.

Tiriamųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Dalyvauti tyrime buvo pasiūlyta moterims, kurios

kreipėsi į Nacionalinį osteoporozės centrą. Įtraukimo į tyrimą kriterijai: asmens savanoriškas sutikimas dalyvauti tyrime, amžius – nuo 50 iki 84 metų, diagnozuota pomenopauzinė osteoporozė ir ne mažiau kaip prieš 18 mėnesių gydytojo paskirtas gydymas geriamaisiais patentiniais bisfosfonatais. Toks laikotarpis pasirinktas atsižvelgus į Lietuvoje galiojančią osteoporozės gydymo kompensavimo tvarką [14], kurioje nurodytas 1,5 metų kaulų mineralų tankio tyrimo kartojimo terminas. Neįtraukimo į tyrimą kriterijai: po paskutinių menstruacijų praėjo mažiau negu 1 metai, antrinė osteoporozė dėl ligų, sutrikdančių kaulinio audinio apykaitą (Pedžeto liga, Cushingo sindromas, hipertireozė, reumatoidinis artritas), piktybiniai navikai ar vartojami medikamentai (gliukokortikoidai, antikoagulantai, citotoksiniai vaistai). Buvo analizuojamas tik pirmą kartą dėl osteoporozės paskirto bisfosfonatų grupės vaisto vartojimas. Į analizę nebuvo įtraukti duomenys apie generinių preparatų ir ne pirmą kartą po diagnozės nustatymo paskirtų bisfosfonatų vartojimą.

Kiekviena moteris buvo apklausta, apklausos rezultatus fiksuojant anketoje. Anketoje buvo registruojami socialiniai ir demografiniai duomenys, informacija apie ligą, duomenys apie paskirtą vaistą ir jo vartojimą. Siekiant gauti informaciją apie gydymo režimo laikymąsi, tiriamosioms buvo pateikti klausimai apie osteoporozės diagnozavimo datą, kaulų mineralų tankio tyrimo rezultatus, apie patirtus osteoporozinius (mažos traumos) lūžius. Buvo prašoma atsakyti į klausimus apie paskirtą vaistą ir jo vartojimą: kada ir koks vaistas paskirtas, kiek laiko jis vartojamas ir ar laikomasi paskirto vaisto vartojimo nurodymų, kiek laiko (procentais) per visą vartojimo laiką vaistas buvo naudotas taip, kaip nurodė gydytojas (arba pagal instrukciją), ar buvo nutrauktas vaisto naudojimas, jeigu nutrauktas – buvo prašoma nurodyti priežastis. Viršijanti vieną mėnesį pertrauka buvo vertinta kaip vaisto vartojimo nutraukimas.

Gydymo režimo laikymasis (angl. *adherence*) buvo vertintas pagal dvi jo charakteristikas – vartojimo taisyklingumą (angl. *compliance*) ir vartojimo trukmę (angl. *persistence*). Vaisto vartojamumo taisyklingumas buvo vertintas apskaičiavus, kokią procentinę dalį viso dienų skaičiaus, praėjusio nuo vaisto vartojimo pradžios, sudaro skaičius tų dienų, kai vaistas vartotas laikantis visų rekomendacijų (vartojant paskirtąją vaisto dozę nurodytu dažnumu, nurodytu laiku ir rekomenduojamu būdu). Vaisto vartojimas laikytas taisyklingu, jei pacientės laikėsi gydytojo nurodymų ne mažiau kaip 80 proc.

viso to laikotarpio, kai vartojo vaistą (jei vaisto vartojamumas buvo ne mažesnis nei 80 proc.). Jeigu vaistas buvo vartotas pagal visas rekomendacijas mažiau kaip 80 proc. viso jo vartojimo laiko, tai buvo įvardinta kaip netaisyklingas vartojimas [15, 16]. Vaisto vartojimo trukmė – laikotarpis nuo vaisto vartojimo pradžios iki tos dienos, kai visiškai liaujamasi jį vartoti. Duomenys apie kito bisfosfonatų grupės vaisto, paskirto tai pačiai moteriai po pirmojo vaisto nutraukimo, vartojimą nėra analizuojami šiame straipsnyje.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant *SPSS 18.0 for Windows* programą. Aprašomoji statistika pateikta vidurkių ir standartinių nuokrypių pavidalu. Intervalinių kintamųjų pasiskirstymo normališkumui įvertinti taikytas Kolmagorov-Smirnov testas. Intervalinių kintamųjų vidurkių skirtumai buvo palyginti naudojant vienaveiksnės dispersinės analizės (ANOVA) Bonferoni testą. Lyginant vartojimo tęstinumą naudota vienmatė ir kartotinių matavimų linijinė analizė. Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingi, kai paklaidos tikimybės reikšmė p buvo mažesnė nei 0,05.

Rezultatai

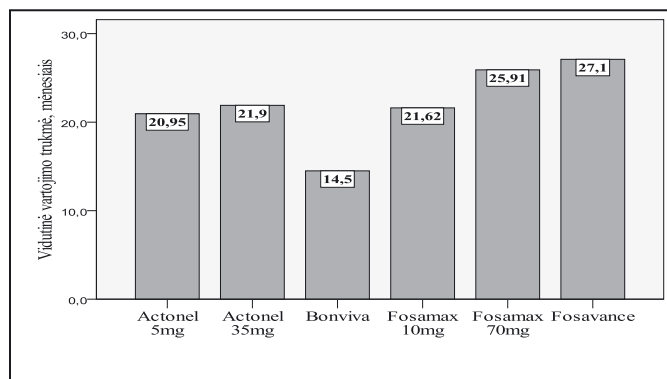
Į tyrimą buvo įtrauktos 233 moterys, kurioms dėl pomenopauzinės osteoporozės buvo skirtas gydymas geriamaisiais bisfosfonatais. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo $75,09 \pm 7,59$ metai. Beveik pusė iš jų gyveno su sutuoktiniu, du trečdaliai buvo įgijusios aukštesnįjį arba aukštąjį išsilavinimą. Didžioji dalis moterų – pensininkės (81,5 proc.), gyvenančios mieste (88 proc.).

Apskaičiuota, kad nuo pomenopauzinės osteoporozės diagnozės nustatymo iki gydymo paskyrimo praėjo vidutiniškai $3,54 \pm 10,32$ mėn. Dauguma (96,6 proc.) moterų pradėjo vartoti vaistą iš karto po to, kai jį paskyrė gydytojas. Nepradėjusios vartoti vaisto moterys nurodė tokias priežastis: motyvacijos trūkumą (25 proc.), baimę patirti šalutinį vaisto poveikį (12,5 proc.), o 62,5 proc. apklaustųjų nenurodė tikslios priežasties.

Nustatyta, kad iš visų tirtų moterų pirmąjį paskirtą bisfosfonatą nustojo vartoti 201 pacientė. Apskaičiuota, kad pirmąjį kartą paskirto bisfosfonato vidutinė vartojimo trukmė buvo $25,5 \pm 22,1$ mėnesio. Net 66,1 proc. tirtų moterų į klausimą „Kokią gydymo trukmę nurodė gydytojas?“ atsakė, kad su jomis nebuvo aptarta numatoma gydymo trukmė. Kitos moterys į šį klausimą atsakė labai skirtingai – joms gydytojų nurodyta gydymo trukmė svyravo nuo 6 mėnesių iki 7 metų.

Vidutinė atskirų pirmąjį kartą paskirtų bisfosfonatų

vartojimo trukmė, apskaičiuota atmetus moteris, tebevartojančias vaistus apklausos metu, pavaizduota 1 pav.



1 pav. Vidutinė pirmųjų paskirtų patentinių geriamųjų bisfosfonatų vartojimo trukmė iki nustojant juos vartoti, mėnesiai

Nerasta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp vaistų vartojimo trukmės (p nuo 0,224 iki 0,751, pagal Bonferoni testą).

Sergančių pomenopauzine osteoporozė moterų pasiskirstymas pagal gydytojo paskirtą vaistą ir jo vartojimo taisyklingumą pateiktas lentelėje.

Lentelė. Sergančiųjų pomenopauzine osteoporozė pirmųjų paskirtų patentinių geriamųjų bisfosfonatų vartojimo taisyklingumas

Pirmąjį kartą paskirtas vaistas	Paskyrimų skaičius (proc.)	Vartojimo taisyklingumas procentais (vidurkis \pm SN)
Actonel 5 mg	20 (8,6)	64 \pm 47*
Actonel 35 mg	50 (21,5)	94 \pm 19,8
Bonviva	12 (5,2)	90 \pm 27,8
Fosamax 10 mg	31 (13,3)	93,8 \pm 18,1
Fosamax 70 mg	104 (44,6)	88,6 \pm 26
Fosavance	16 (6,8)	96,3 \pm 1

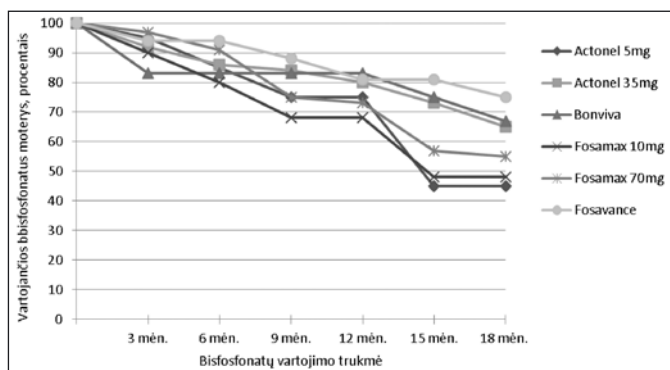
* $p < 0,05$ lyginant su kitais vaistais, pagal vienmatės linijinės analizės Bonferoni testą.

Nustatyta, kad kas penkta tirta moteris (21,9 proc.) vartojo kasdien geriamus bisfosfonatus – Actonel 5 mg arba Fosamax 10 mg. Moterys, vartojusios bisfosfonatus kartą per savaitę, sudarė 72,9 proc. visų apklaustų moterų, daugiausia buvo vartojančiųjų Fosamax 70 mg.

Atsakydamos į klausimą „Kiek laiko (procentais) per visą vartojimo laiką Jūs vartojote vaistą taip, kaip nurodė gydytojas (pagal instrukciją)?“ dauguma visų apklaustų moterų teigė, kad ne mažiau kaip 80 proc. viso vartojimo laiko vykdė gydytojo nurodymus ar vaisto vartojimo instrukcijoje pateiktas rekomendacijas. Vidutinis bisfosfonatų vartojimo taisyklingumas buvo geras – 88,4 proc. Palyginus atskirų vaistų vartojimo taisyklingumą nustatyta, kad vartojusiųjų Actonel 5 mg jis buvo blogas ir

statistiškai reikšmingai mažesnis, negu vartojusiųjų kitus vaistus.

Įvertintas bisfosfonatų vartojimo tęstinumas per pirmuosius 18 mėnesių nuo gydymo paskyrimo (2 pav.).



2 pav. Patentinių geriamųjų bisfosfonatų vartojimas pirmaisiais 18 mėnesių nuo gydymo paskyrimo

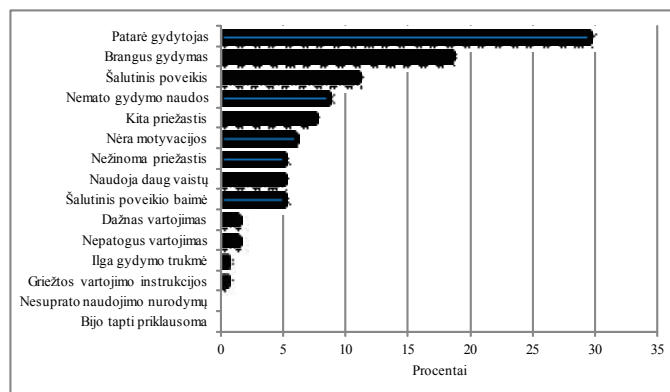
Nustatyta, kad per pirmus 3 mėnesius iš viso 13 (5,6 proc.) moterų nustojo vartoti paskirtą joms vaistą arba iš viso jų nevartojo. Praėjus 12 mėnesių nuo vartojimo pradžios pirmąjį kartą paskirtus patentinius bisfosfonatus tebevartojo 75,5 proc. tirtų moterų, tarp atskirų vaistų statistiškai reikšmingo skirtumo nustatyta. Praėjus 18 mėnesių nuo bisfosfonatų paskyrimo mažiausia dalis (65 proc.) moterų tebevartojo Actonel ($p < 0,01$ palyginus su tebevartojančiomis kitus vaistus moterimis), o didžiausia dalis, 75 proc., – Fosavance ($p < 0,05$ palyginus su tebevartojančiomis kitus vaistus moterimis).

Kai kurios moterys laikinai, bet ne ilgiau kaip 1 mėn., buvo nustojusios vartoti paskirtą vaistą. Daugiausiai tokių moterų buvo tarp vartojusiųjų Actonel 5 mg vieną kartą per dieną, o mažiausiai tarp vartojusiųjų Bonviva vieną kartą per mėnesį ($p < 0,05$ lyginant su kitais vaistais, pagal vienaveiksnišės dispersinės analizės ANOVA Bonferroni testą).

Kaulų lūžius nurodė patyrusios 77 (33 proc.) moterys. Buvęs kaulų lūžis statistiškai reikšmingai neįtakojė sergančių pomenopauzine osteoporozė moterų pirmojo paskirto bisfosfonato vartojimo trukmės, nors po 12 mėnesių tarp patyrusiųjų lūžį vaistą tebevartojo 80 proc., o tarp nepatyrusių lūžio – 70 proc. moterų.

Moterys, nustojusios vartoti bisfosfonatus iki apklausos (201 moteris), buvo paprašytos nurodyti vieną ar kelias vaistų vartojimo nutraukimo priežastis pasirenkant tinkamiausias iš 15 galimų, pateiktų klausimyne. Pasirinktų atsakymų dažnumai pateikti 3 pav.

Nustatyta, kad dažniausiai (29,5 proc.) gydymas bisfosfonatais buvo nutrauktas gydytojo nurodymu. Gydy-



3 pav. Dažniausios pirmą kartą paskirtų patentinių geriamųjų bisfosfonatų vartojimo nutraukimo priežastys

tojo patarimą, kaip vienintelę vaisto nutraukimo priežastį, nurodė 53 moterys. Iš jų 49 (92,4 proc.) moterims iš karto buvo paskirtas kitas vaistas dėl osteoporozės, 83,6 proc. atvejų tai buvo bisfosfonatų grupės preparatas. Tik trys moterys gydytojo nurodymą susiejo su šalutiniu vaisto poveikiu. Šalutinį poveikį vienintele vaisto vartojimo nutraukimo priežastimi nurodė 22 moterys (11 proc.). Nepageidaujamų reiškinių dažnumas buvo nevienodas: nepageidaujamos reakcijos į vaistą pasireiškė 33,3 proc. moterų, vartojusiųjų Bonviva, 18,7 proc. vartojusiųjų Fosamax 70 mg, 14,3 proc. vartojusiųjų Fosamax 10 mg ir 9,7 proc. – Actonel 35 mg.

Didelę vaisto kainą kaip priežastį nutraukti jo vartojimą nurodė beveik kas penkta moteris (18,5 proc.). Daugiau nei vieną vaisto nutraukimo priežastį nurodė 33 (14,1 proc.) moterys. Tik 4 proc. moterų liovėsi vartoti vaistus dėl dažno, nepatogaus, pernelyg ilgalaikio vartojimo arba griežtų vartojimo instrukcijų. Atsakymą „kita priežastis“ pasirinko 15 (7,5 proc.) moterų, tačiau, išanalizavus konkrečius paaiškinimus nustatyta, kad net 13 moterų vaistas nebuvo toliau skirtas dėl pagerėjusio kaulų mineralų tankio tyrimo rezultato.

Rezultatų aptarimas

Atlikę šį tyrimą, nustatėme, jog vidutinė bisfosfonatų vartojimo trukmė yra $25,5 \pm 22,1$ mėnesiai. Praėjus 12 mėnesių nuo gydymo paskyrimo paskirtą bisfosfonatų grupės vaistą tebevartojo 75,5 proc. tirtų moterų, o praėjus 18 mėnesių – 57,5 proc. moterų.

Mūsų gauti (bisfosfonatų vartojimo režimo laikymosi tyrimo) rezultatai yra geresni, negu savo mokslinėse publikacijose nurodo kiti tyrėjai. Daugumos gydymo režimo laikymąsi tyrusių autorių duomenimis, per pirmuosius 12 mėnesių nutraukusių vaistų vartojimą moterų dalis svyruoja nuo 20 iki 50 proc. [7, 17, 18], o tarp mūsų

apklaustų pacienčių tokių buvo 24,5 proc. Manome, kad tokį rezultatų skirtumą galima paaiškinti skirtingomis tyrimo metodikomis.

M. Rossini su bendraautorais ištyrė 9 851 moterį po menopauzės, kurioms vaistai osteoporozėi gydyti buvo paskirti ne mažiau kaip prieš 1 metus. Tyrimo duomenimis, vidutiniškai 19,1 proc. moterų gydymą nutraukė iki jo efektyvumo įvertinimo. Autoriai mano, kad tokį palyginus nedidelį vaistų vartojimo nutraukimo procentą per pirmuosius metus galėjo lemti tai, kad dalis moterų neatvyko pakartotinei apžiūrai ar tyrimams, ir tai, kad nebuvo naudoti objektyvūs metodai, galintys patvirtinti moterų pateiktus duomenis apie vaisto vartojimą [17].

Įvairūs moksliniai tyrimai patvirtina, kad vaisto vartojimo trukmė priklauso nuo vartojimo būdo: vaistus, kuriuos reikia gerti kasdien, pacientai linkę vartoti trumpiau ir dažniau jų vartojimą nutraukia. Vaistai, geriami kartą per savaitę ar mėnesį, yra vartojami ilgiau ir pastoviau [19–22]. Mūsų tyrime negauti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp skirtingu dažnumu vartojamų bisfosfonatų. Taip pat nenustatėme, kad patyrusios osteoporozinį lūžį moterys vartojo pirmą kartą paskirtus patentinius geriamuosius bisfosfonatus ilgiau, negu nepatyrusios lūžio.

Net 87,4 proc. mūsų tirtų moterų teigė vaistą vartojusios taisyklingai. Lyginant su kitų autorių pateiktais tyrimų rezultatais, mūsų gauti duomenys atspindi didelį vaistų vartojimo taisyklingumą [16, 23]. O. Sheehy ir bendraautorai, ištyrę 32 804 pacientus, vartojančius geriamuosius bisfosfonatus, nustatė, kad 72,5 proc. jų vaistus vartojo taisyklingai [16]. V. Breuil ir bendraautorai, ištyrę 350 vyresnių nei 50 metų amžiaus moterų, vartojančių geriamuosius bisfosfonatus, nustatė, kad tik 62,9 proc. moterų tinkamai vartojo vaistą ≥ 80 proc. laiko [23]. Toks ženklus rezultatų skirtumas galėjo atsirasti dėl subjektyvaus vaistų vartojimo taisyklingumo vertinimo mūsų tyrime, kadangi respondentės buvo paprašytos pačios nurodyti, kokią dalį vaistų vartojimo laiko juos vartojo laikantis visų gydytojo nurodymų. Mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad, lyginant su kitais gydytojo pirmą kartą po osteoporozės diagnozavimo paskirtais bisfosfonatais, statistiškai reikšmingai mažiau taisyklingai buvo vartojamas Actonel 5 mg (64 proc. vaisto vartojimo laikotarpio), o taisyklingiausiai – Fosavance (96,3 proc. vaisto vartojimo laikotarpio). Tokį vartojimo taisyklingumo skirtumą galima paaiškinti vaistų vartojimo dažnumu: Actonel 5 mg vartojamas kasdien, o Fosavance – kartą per savaitę. Mūsų tyrimo duomenimis, osteoporozinis

lūžis neįtakoją geriamųjų bisfosfonatų vartojimo taisyklingumo.

Naudojant mūsų pasirinktą apklausos specializuotoje sveikatos priežiūros įstaigoje metodą sunku išvengti geresnių, negu yra realiai gydymo režimo laikymosi rezultatų. Į Nacionalinį osteoporozės centrą, kuriame vykdytas mūsų tyrimas, galėjo kreiptis daugiausiai tos moterys, kurios rūpinasi savo sveikata, nori sužinoti apie gydymo rezultatus ir todėl atvyksta kaulų mineralų tankio tyrimui. Vartojančios ir norinčios toliau vartoti paskirtąjį vaistą moterys praėjus 18 mėnesių nuo gydymo pradžios privalo pateikti gydytojui kaulų mineralų tankio tyrimo rezultatus, todėl ir atvyksta į specializuotą įstaigą. Atvykusios ir dalyvavusios apklausoje moterys pateikė subjektyvius duomenis apie vaistų vartojimo taisyklingumą. Dauguma tyrėjų gydymo režimo laikymąsi vertina pagal įrašus medicininiuose dokumentuose arba išrašytus ir įsigytus vaistinėje vaistus, nors šie rodikliai tik netiesiogiai atspindi tikrąjį vaistų vartojimą. Tiksliausi duomenys galėtų būti gauti atlikus perspektyvų tyrimą ir panaudojant kasdien pildomą dienyną, nors toks metodas kaip tik galėtų pagerinti gydymo režimo laikymąsi.

Mūsų atliktos apklausos rezultatai parodė, kad pirmą kartą po osteoporozės diagnozavimo gydytojo paskirtus patentinius geriamuosius bisfosfonatus nustojo vartoti 201 pacientė, vidutinė vartojimo trukmė buvo $25,5 \pm 22,1$ mėnesio. Daugelyje centrų atliktų atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad geriausias kaulų lūžių riziką mažinantis ir kaulų mineralų tankį didinantis poveikis nustatytas po 36 gydymo bisfosfonatais mėnesių [24–26]. Mūsų apklaustų moterų vidutinė vaistų vartojimo trukmė buvo per trumpa maksimaliam gydymo efektui pasiekti.

Pomenopauzinės osteoporozės gydymas turi būti ilgalaikis, o gydymo efektyvumas gali būti vertinamas ne anksčiau kaip po vienerių metų, taikant tą patį vaistą. Mūsų tyrimas atskleidė, kad net 66,1 proc. atvejų gydytojai nenurodė numatomos gydymo trukmės, kitais atvejais nurodyta vaisto vartojimo trukmė svyravo nuo 6 mėnesių iki 7 metų. Visiškai nenurodyta pacientui arba nurodyta per maža gydymo trukmė galėjo sumažinti pacienčių motyvaciją pakankamai ilgai vartoti vaistus, ir tuo įtakoti vartojimo trukmę.

Nustatant priežastis, dėl kurių pacientai liaujasi vartoti paskirtus jiems vaistus, labai svarbu tinkamai sudaryti klausimyną ir kaip galima išsamiau įvardinti galimas nutraukimo priežastis. M. Rossini ir bendraautorių atliktame jau aukščiau minėtame

tyrime respondentai turėjo pasirinkti vieną priežastį iš 9 pateiktų galimų. Pagrindinės nurodytos gydymo nutraukimo priežastys – nepageidaujama reakcija į vaistą (25 proc.) nepakankama paciento motyvacija (21 proc.) ir nepageidaujamo poveikio baimė (13 proc.) [17]. A. N. Tosteson ir bendraautoriai nurodo, kad jų tyrime net 80 proc. atvejų vaisto naudojimas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamos reakcijos į vaistą [10]. Šiame tyrime dalyvaujantys respondentai galėjo rinktis iš 5 pateiktų priežasčių, tačiau tarp jų nebuvo didelės vaisto kainos, nepatogaus vartojimo ir vartojimo nutraukimo, patarus gydytojui. Mūsų tyrime, vertinant vaistų nutraukimo priežastis, respondentės galėjo rinktis vieną ar keletą iš 15 pateiktų atsakymų variantų. Vaistų vartojimo nutraukimo priežasčių analizė parodė, kad pirmą kartą paskirtus patentinius geriamuosius bisfosfonatus kas trečia moteris nustojo vartoti patarus gydytojui. Antroji pagal dažnumą vartojimo nutraukimo priežastis buvo didelė vaisto kaina (18,5 proc.), ir tik trečioji – nepageidaujamos reakcijos į vaistą (11 proc.).

Gydytojo patarimą kaip vienintelę vaisto vartojimo nutraukimo priežastį nurodė 53 moterys, iš jų 92,4 proc. moterims iš karto buvo paskirtas kitas vaistas dėl osteoporozės. Daugumai apklaustųjų antrasis paskirtas vaistas irgi buvo iš bisfosfonatų grupės. Apklausus tiriamas moteris, mums nepavyko išsiaiškinti, kokios priežastys paskatino gydytoją pakeisti vieną vaistą kitu. Medicininių dokumentų analizė galėtų padėti gauti daugiau duomenų apie šias priežastis, tačiau mūsų tyrime gydytojų įrašai medicininiuose dokumentuose nebuvo peržiūrėti.

Dalis apklaustų moterų (6,4 proc.) nurodė nustojusios vartoti bisfosfonatus dėl padidėjusio kaulų mineralų tankio T-lygmens. Vadovaujantis kompensuojamųjų vaistų skyrimo sąlygomis, gydymas kompensuojamas tik tuo atveju, kai T-lygmuo yra lygus -2,5 arba mažesnis. Tai, kad osteoporozės gydymas nutraukiamas tik šiek tiek padidėjus kaulų mineralų tankiui, o ne įvertinus individualią kaulų lūžių riziką, yra gydymo dėl osteoporozės kompensavimo sistemos trūkumas mūsų šalyje.

Mūsų tyrimas atliktas apklausus moteris, atvykusias į specializuotą asmens sveikatos priežiūros įstaigą, ir tai galėjo įtakoti tyrimo rezultatus. Į tyrimą įtraukėme tik tas moteris, kurioms gydytojai skyrė gydymą patentiniais geriamaisiais bisfosfonatais, nors pastaruoju metu taikomi kitokiais būdais vartojami bisfosfonatai ir yra daug įvairiais prekiniais pavadinimais įregistruotų generinių preparatų.

Išvados

Atlikę šį tyrimą nustatėme, kad sergančios pomenopauzine osteoporozė moterys pirmą kartą po ligos diagnozavimo gydytojo paskirtus patentinius geriamuosius bisfosfonatus vidutiškai vartojo $25,5 \pm 22,1$ mėnesius. Geriamųjų patentinių bisfosfonatų vartojimo taisyklingumas buvo 88,4 proc. Praėjus 12 mėnesių nuo gydymo paskyrimo paskirtą bisfosfonatų grupės vaistą tebevartojo 75,5 proc. tirtų moterų, o praėjus 18 mėnesių – 57,5 proc. moterų. Dažniausios bisfosfonatų vartojimo nutraukimo priežastys buvo gydytojo patarimas keisti arba nutraukti gydymą, didelė vaisto kaina ir nepageidaujamos reakcijos į vaistą.

Literatūra

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
2. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003; 289(9): 1107–16.
3. Briesacher BA, Andrade SE, Yood RA, Kahler KH. Consequences of poor compliance with bisphosphonates. *Bone*. 2007; 41: 882–7.
4. Vik SA, Hogan DB, Patten SB, et al. Medication nonadherence and subsequent risk of hospitalisation and mortality among older adults. *Drugs Aging*. 2006; 23(4): 345–56.
5. Alekna V, Tamulaitienė M, Krasauskienė A. Osteoporozės diagnostikos ir gydymo metodika. Nauja 2011 metų redakcija. *Gerontologija*. 2011; 12(2): 110–30.
6. Lindsay R, Burge RT, Strauss DM. One year outcomes and costs following a vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 2005; 16(1): 78–85.
7. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2007; 18: 1023–31.
8. Geusens PP, Roux CH, Reid DM, et al. Drug insight: choosing a drug treatment strategy for women with osteoporosis – an evidence-based clinical perspective. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008; 4: 240–8.
9. Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2010; 21(11): 1943–51.
10. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, et al.

Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med.* 2003; 115: 209–16.

11. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004; 350(12): 1189–99.

12. Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, et al. Discontinuation of antiresorptive therapies: a comparison between 1998–2001 and 2002–2004 among osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(3): 887–94.

13. Abrahamsen B. Bisphosphonate adverse effects, lessons from large databases. *Curr Opin Rheumatol.* 2010; 22(4): 404–9.

14. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymas Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ (Žin., 2000, Nr. 10-253).

15. Sikka R, Xia F, Aubert RE. Estimating medication persistency using administrative claims data. *Am J Manag Care.* 2005; 11(7): 449–57.

16. Sheehy O, Kindundu C, Barbeau M, Le Lorier J. Adherence to weekly oral bisphosphonate therapy: cost of wasted drugs and fractures. *Osteoporos Int.* 2009; 20(9): 1583–94.

17. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 914–21.

18. McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas.* 2004; 48: 271–87.

19. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adhe-

rence in a large longitudinal cohort of women. *Majo Clin Proc.* 2005; 80: 856–61.

20. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001; 23: 1296–310.

21. Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME, et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther.* 2002; 24: 1871–86.

22. Kendler D, Kung AWC, Fuleihan GE, et al. Patients with osteoporosis prefers once weekly to once daily dosing with alendronate. *Maturitas.* 2004; 48: 243–51.

23. Breuil V, Cortet B, Cotté FE, et al. Validation of the adherence evaluation of osteoporosis treatment (ADEOS) questionnaire for osteoporotic post-menopausal women. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 445–55.

24. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) study group. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 83–91.

25. Black DM, Thomson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 4118–24.

26. Stakkestad JA, Lakatos P, Lorenc R, et al. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension. *Clin Rheumatol.* 2008; 27: 955–60.

*Straipsnis įteiktas redakcijai 2011 m. gruodžio 13 d.,
priimtas spaudai 2012 m. vasario 23 d.*

ADHERENCE TO THE FIRSTLY PRESCRIBED BRANDED BISPHOSPHONATE IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

S. Rutkauskienė¹, M. Tamulaitienė¹, V. Alekna^{1,2}

¹Faculty of Medicine of Vilnius University

²State Research Institute Centre for Innovative Medicine

Abstract

The objective – to evaluate the adherence to the firstly prescribed oral branded bisphosphonate in women with postmenopausal osteoporosis, and the main reasons for treatment discontinuation.

Methods. The self-reporting by the woman questionnaire was used in the out-patient health care facility. The inclusion criteria: women at the age from 50 to 84 years, voluntary consent to participate in the study, diagnosis of postmenopausal osteoporosis and treatment with oral branded bisphosphonate prescribed at least 18 months before study. The persistence, compliance and reasons for discontinuation were evaluated only for the first branded oral bisphosphonate used after the diagnosis. Kolmogorov-Smirnov test was applied to assess normality of distribution of interval variables. The differences of means of interval variables were compared using univariate analysis of variance (ANOVA), Bonferroni test.

Results. The study included 233 women with mean age of 75.09 ± 7.59 years. It was found that the average duration

of use of the first prescribed bisphosphonate was 25.5 ± 22.1 months. Of all women, 201 individual discontinued the treatment. Some women had stopped taking their treatment, but not longer than for 1 month. There was no statistically significant difference between the persistence of different medications. The compliance of bisphosphonates was 88.4% in average. After 18 months of the initiation, the persistence of women taking Actonel was lowest (65%) as compared to other bisphosphonates ($p < 0.01$), while the highest persistence was found in women taking Fosavance (75%; $p < 0.05$ comparing to other drugs). It was found that at 12 months from initiation 75.5% of women were still taking the medication prescribed, and at 18 months 57.5% of women were persistent. The previous fracture was reported in 33% of individuals, and fracture had no statistically significant impact on the persistence on bisphosphonates. The main reasons for discontinuation were the physician's advice (29.5%), high treatment cost (18.5%) and side effects (11%).

Conclusions. The compliance of firstly prescribed branded oral bisphosphonate treatment was 88.4%, in average. At 12 months after initiation, 75.5% of women were continuing the firstly prescribed treatment with bisphosphonate, and at 18 months 57.5% of women studied were still using their treatment. The main reasons of discontinuation of treatment with bisphosphonates were the physician's advice, high treatment prices, and side effects.

Key words:

postmenopausal osteoporosis, bisphosphonates, adherence