

Compliance pacientů léčených interferony pro sclerosis multiplex

Pavla Štrbová¹, Eleonora Dostálová², Zdeňka Mikšová³

¹Ústav farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

²Centrální operační sály a centrální sterilizace, Nemocnice Prostějov

³Ústav ošetřovatelství, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého v Olomouci

Cíl: Cílem studie bylo zjistit informovanost, compliance a percepce rizik léčby u pacientů užívajících interferony pro léčbu sclerosis multiplex.

Metodika: Dotazníkové šetření bylo provedeno u pacientů specializované neurologické ambulance FN Olomouc, léčených interferony pro sclerosis multiplex. Pro studii byl použit ad hoc sestavený dotazník obsahující 20 otázek. Studie probíhala po dobu 3 měsíců.

Výsledky: Studie se zúčastnilo 65 respondentů, 71 % žen a 29 % mužů. Rozložení počtu respondentů v užívání jednotlivých přípravků bylo rovnoměrné – Avonex 35 %, Rebif 34 %, Betaferon 31 % respondentů. Většina respondentů byla edukována zejména všeobecnou sestrou (42 %) nebo lékařem a sestrou (46 %) jak na počátku, tak v průběhu léčby. Velká část respondentů (94 %) také obdržela při zahájení léčby edukační materiál. Z celkového počtu jich 31 % během léčby alespoň jednou opomenulo aplikaci dávky interferonu. Téměř 70 % respondentů zaznamenalo nějakou nežádoucí reakci. Nejčastěji uváděné nežádoucí reakce byly flu-like syndrom (95 %), lokální příznaky v místě aplikace (20 %), nevolnost (7 %) a deprese (4 %).

Závěr: Compliance u dotazovaných pacientů je na poměrně dobré úrovni, nicméně opomenutí aplikace dávky interferonu není zcela výjimečné. Úspěšnost léčby je vysoce závislá na spolupráci pacienta se zdravotníky. Velkou roli hraje také edukace pacientů. Míra zapojení sester do edukace pacientů u tohoto onemocnění je vysoká.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, interferon beta, compliance, percepce rizika, edukace, dotazníková studie, nežádoucí účinky.

Compliance of patients using interferon for the treatment of multiple sclerosis

Aim: The aim of this study was to determine patients' knowledge, compliance and risk perception of therapy by interferons in multiple sclerosis.

Methods: The questionnaire survey was conducted for three months in the specialized neurological centre of the University Hospital in Olomouc. The study used ad hoc questionnaire containing 20 questions.

Results: The study involved 65 respondents, 71 % of women and 29 % of men. The distribution of respondents was equal in the use of individual products – 35 % of respondents used Avonex, 34 %, Rebif and 31 % Betaferon. Most respondents were educated by nurse (42 %) or by physicians and nurse (46 %), both initially and repeatedly during the therapy. Majority of respondents (94 %) also received some kind of written educational material. Almost 70 % of respondents reported an adverse reaction. The most frequently reported adverse reactions were flu-like syndrome (95 %), local symptoms in application site (20 %), nausea (7 %) and depression (4 %).

Conclusion: Patients' compliance has been found relatively good. However, the skipping of the interferon dose has not been exceptional. Success of therapy is highly dependent on the cooperation of health professionals. Also the education of patients is very important. The degree of nurses' involvement into the patients' education is high in this disease.

Key words: multiple sclerosis, interferon beta, compliance, perception of risk, education, questionnaire study, adverse drug reactions.

Klin Farmakol Farm 2013; 27(3–4): 106–109

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) mozkomíšní je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému s autoimunitní etiologií. Je nejčastější příčinou invalidity mladých osob ve věku 20–40 let (1). Prevalence onemocnění v ČR se pohybuje v rozmezí 100–130 obyvatel na 100 000 (2). Incidence je 2–6 nových případů na 100 000 obyvatel za rok (1).

Roztroušená skleróza patří do skupiny nevyléčitelných onemocnění, u nichž jsou terapeutické postupy zaměřeny zejména na ovlivnění imunopatologických dějů. Přelomem v léčbě RS se staly léky modifikující průběh choroby (*disease modifying drugs* – DMDs) – interferony beta a glatiramer ace-

tát. Tato skupina léčiv je považována za léky první volby již 15 let a je určena pro pacienty s remitentním typem RS, s vysokou aktivitou choroby a přiměřeným neurologickým deficitem. Přibližně 30 % pacientů odpovídá na tento typ léčby dostatečným snížením aktivity onemocnění. V některých zemích Evropské unie včetně ČR jsou interferony beta a glatiramer acetát schváleny i pro léčbu iniciální fáze RS – klinicky izolovaného syndromu (*clinically isolated syndrom* – CIS). V současné době jsou k dispozici také přípravky s účinnou látkou natalizumab, který se stal první monoklonální protilátkou v neurologii a byl registrován v roce 2006. Natalizumab je užíván pacienty s přetrvávající aktivitou onemocnění. V oblasti biologické léčby RS

mají perspektivu také alemtuzumab a rituximab. V roce 2010 byl FDA (*Food and Drug Administration*) schválen fingolimod jako první orální léčivý přípravek. Fingolimod pod výrobním názvem Gilenya je užíván k léčbě remitentní RS. V České republice je tento přípravek dostupný od září roku 2011 (3, 4, 5, 6, 7).

Objev interferonu beta byl zaznamenán v roce 1957 Isaacsem a Lindenmannem. Interferony byly a jsou užívány i u jiných nemocí, např.: hepatitidy B a C, herpes zoster a u nádorových onemocnění. V provedených a ukončených studiích s interferony beta se potvrdilo oddálení rozvoje definitivní RS, ale i zpomalení progresu neurologického postižení – studie Champions, Etoms a Benefit (8, 9, 10, 11).

Tabulka 1. Demografické charakteristiky respondentů

		n	%
Pohlaví	Muž	19	29
	Žena	46	71
Věk	18–30 let	13	20
	31–50 let	48	74
	51–70 let	4	6
	71–90 let	0	0
Vzdělání	Základní	5	8
	Středoškolské	50	77
	Vysokoškolské	10	15
Délka užívání interferonů	1–3 rok	29	45
	3–5 let	21	32
	> 5 let	15	23
Léčivý přípravek	Rebif	22	34
	Avonex	23	35
	Betaferon	20	31

Imunomodulační léky mají u roztroušené sklerózy nejvyšší efektivitu z dostupných léčiv. Kladou ovšem na pacienty velké nároky, a to z hlediska jejich náročné injekční aplikace, u které hraje významnou roli zejména její frekvence. Dalším problémem je na jedné straně málo patrný přínos léčby a na straně druhé přítomnost nepříjemných nežádoucích účinků. Klienti si po aplikaci interferonu beta mohou stěžovat na příznaky podobné chřipce, tzv. flu-like syndrom. Jinými příznaky mohou být reakce spojené se samotnou aplikací léčiv, mezi něž patří erytém, zvýšená lokální teplota, zatvrdnutí a jiné známky nasvědčující zánětlivé reakci. Mohou se objevit také změny nálady až deprese, nechut k jídlu a hubnutí a mezi závažnější reakce řadíme lymfopenie, trombocytopenie, hepatopatie a tyreopatie (8, 10, 11, 12, 13, 14). To klade zvýšené nároky na perzistenci pacienta ke zvolené léčbě a značně pak ovlivňuje samotnou compliance. U pacientů s podobnými chronickými onemocněními se noncompliance podle dostupných informací pohybuje v rozmezí 12–33 %. U choroby modifikující terapie jsou popisovány hodnoty noncompliance mezi 6–43 % (15).

Informovanost pacientů o léčbě je jednou z podmínek úspěšné léčby. Zahrnuje zejména znalost žádoucích i nežádoucích účinků léčiv a v případě parenterálně aplikovaných léčiv také zásady spojené s aplikací v domácím prostředí.

Cíle

Cílem práce bylo zjistit úroveň informovanosti pacientů s roztroušenou sklerózou v oblasti farmakoterapie pomocí parenterálních interfero-

nů, které si sami aplikují. Dalším cílem této studie bylo zmapovat míru compliance a vnímání účinnosti a rizik léčby těmito léčivými přípravky.

Soubor

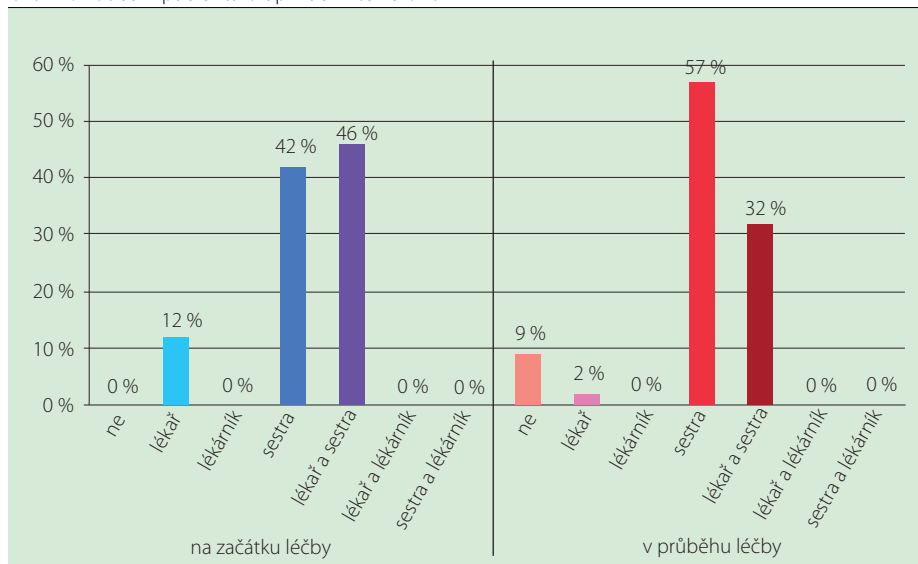
Soubor respondentů tvořili pacienti specializované ambulance Neurologické kliniky Fakultní nemocnice v Olomouci, kteří užívali v době dotazníkového šetření 3 různé preparáty ze skupiny interferonů (Rebif, Avonex, Betaferon) pro léčbu RS. Respondenti, kteří se dotazníkového šetření zúčastnili, museli splňovat následující kritéria: věková kategorie 18–90 let; ambulantní léčba pro sclerosis multiplex; pacienti užívající parenterální interferony po dobu minimálně 1 roku.

Metodika

Byl použit *ad hoc* sestavený dotazník, obsahující 20 uzavřených (strukturovaných) položek dichotomického typu (dvě vzájemně se vylučující odpovědi), polynomického typu (položky s více než dvěma odpověďmi) a v neposlední řadě také položky polouzavřené a otevřené. Podle tematických okruhů byly otázky rozděleny: demografické údaje – 5 otázek; informovanost o správném užívání interferonů – 6 otázek; dodržování předepsaného dávkovacího a léčebného režimu – 4 otázky; informovanost o nežádoucích účincích a rizicích při aplikaci interferonů a jejich výskyt u pacientů – 5 otázek. Dotazníkové šetření bylo prováděno po dobu tří měsíců.

Výsledky

V dotazníkovém šetření bylo rozdáno celkem 100 dotazníků, ovšem pro zpracování bylo možné použít 65, zbylých 35 bylo vyplněno neúplně nebo nepřesně. Návratnost dotazníků činila 65 %.

Graf 1. Poučení pacienta o aplikaci interferonu

Demografické údaje

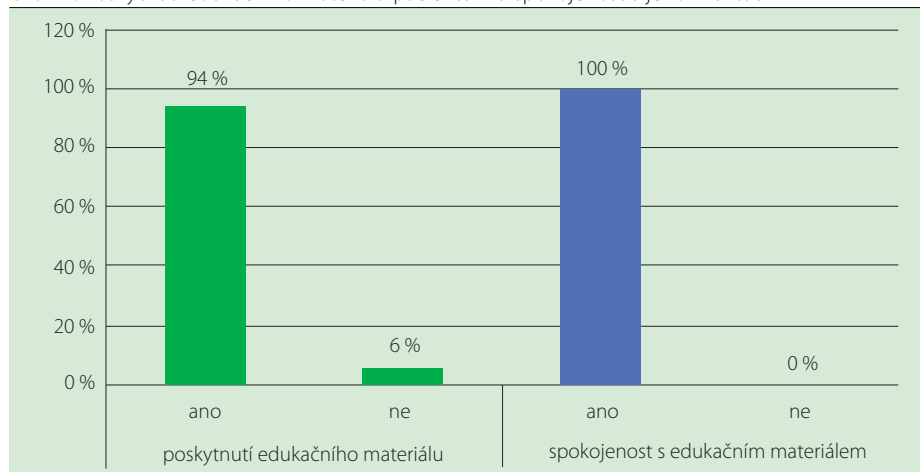
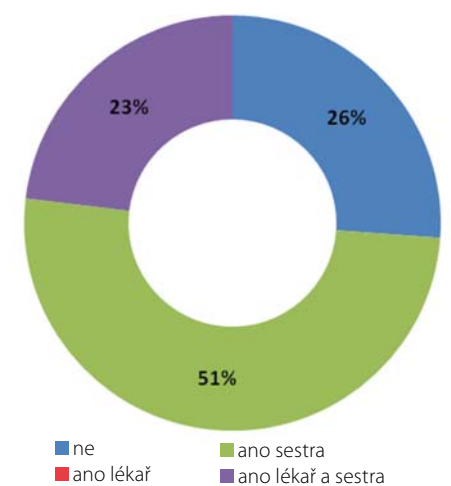
Demografické charakteristiky v souboru respondentů jsou uvedeny v tabulce 1. Relativní četnosti jsou v tabulkách pro větší přehlednost zaokrouhleny na celá procenta.

Informovanost pacientů o léčbě

Jedním z hodnocených bodů v oblasti informovanosti pacientů o léčbě byl zdroj informací o správném užívání interferonů. Za zdroj informací byl považován zdravotnický personál (lékař, všeobecná sestra, lékárník) nebo nějaký typ edukačního materiálu. Na otázku, zda pacienti obdrželi edukační materiál o užívání interferonů, odpovědělo necelých 94 % pacientů kladně. V případě edukace zdravotnickým personálem z celkového počtu 65 uvedlo 27 (42 %) respondentů, že byli edukováni pouze všeobecnou sestrou. Necelá polovina dotazovaných (46 %) uvedla, že byli poučeni nejen ze strany všeobecné sestry, ale i lékařem. Pouze lékařem bylo poučeno 12 % respondentů. Lékárníkem nebyl edukován nikdo z dotazovaných pacientů. Zajímalo nás také, zda byla provedena kontrola správnosti aplikační techniky při podání interferonu v průběhu léčby. Z celkového počtu 65 dotazovaných jich necelých 74 % uvedlo, že byli v průběhu léčby kontrolováni, zda léčivý přípravek správně aplikují. I v tomto případě byla nejčastějším zdrojem kontroly právě všeobecná sestra (69 %) nebo všeobecná sestra společně s lékařem (31 %). Podrobnější informace o hodnocení části výzkumu, která se věnovala vyhodnocení informovanosti pacientů o léčbě, jsou znázorněny v grafech 1, 2 a 3.

Compliance

Compliance pacientů byla hodnocena z odpovědí na dvě otázky. V jedné jsme zjišťovali, zda

Graf 2. Poskytnutí edukačního materiálu pacientům a spokojenost s jeho kvalitou**Graf 3.** Kontrola správnosti aplikační techniky interferonu

došlo u pacientů někdy k vynechání dávky interferonu, a v druhé, zda pacienti ví, jak postupovat při tomto pochybení. Z celkového počtu 65 respondentů jich 20 (31 %) během léčby alespoň jednou opomenulo aplikaci dávky interferonu. Necelých 90 % dotazovaných uvedlo, že zná postup při opomenutí aplikace dávky. Ti, kteří uvedli, že ví, jak v dané situaci postupovat, měli písemně uvést správné řešení této situace. Je pochopitelné, že u jednotlivých přípravků je postup při opomenutí dávky odlišný a je tedy nutné řídit se pokyny k jednotlivým léčivým přípravkům. Standardní dávkovací režimy jednotlivých přípravků jsou uvedeny v tabulce 2.

Percepce účinnosti a rizik

V této studii nás dále zajímalo, zda si pacienti uvědomují nějaká rizika spojená s léčbou interferonem. Na otázku, zda může mít léčba interferonem nějaká rizika pro pacienty, odpovědělo 14 respondentů, že tento druh léčby s sebou nese jistá rizika, 49 si spíše nemyslí, že by s sebou léčba nesla nějaká rizika a zbývajících 2 respondenti odpověděli, že neví. Respondenti, kteří uvedli,

že léčba s sebou nese nějaká rizika, museli uvést příklady těchto rizik. Do skupiny rizik spojených s léčbou uvedli např. flu-like syndrom, deprese, poškození jater či ledvin, teploty a bolesti hlavy. Zkušenost s nějakým nežádoucím účinkem zaznamenalo téměř 70 % dotazovaných. Mezi nejčastěji uváděné nežádoucí účinky patřily: flu-like syndrom a jeho různé ekvivalenty (95 %), zarudnutí v místě vpichu (20 %), nevolnost (7 %) a deprese (4 %).

Diskuze

Roztroušená skleróza je onemocnění velmi náročné na compliance pacientů, a to včetně compliance s farmakoterapií. Podávání léčivých přípravků parenterální formou vyžaduje dobré zvládnutí techniky injekční aplikace buď intramuskulární, nebo subkutánní a zapamatování si algoritmu aplikací jednotlivých dávek.

Soubor respondentů zahrnoval celkem 65 pacientů, z toho bylo 71 % žen; 74 % respondentů bylo ve věkovém rozmezí 35–50 let, což zhruba odpovídá prevalenci RS v naší populaci. S tím koresponduje i převaha respondentů se středoškolským vzděláním (77 %). Ze tří přípravků, používaných u našich respondentů, byl nejpoužívanější Avonex (35 %), ale rozložení v jejich užívání je i tak rovnoměrné, preparát Rebif si aplikovalo 34 % a Betaferon 31 % dotazovaných.

Tabulka 2. Léky modifikující průběh choroby – základní údaje a postup při opomenutí dávky

Účinná látka	Dávka	Způsob aplikace	Přípravek	Postup při vysazení
interferon beta – 1a	30 mcg	i.m. 1 × týdně	Avonex	Podat co nejdříve; další dávka po uplynutí 1 týdne
	22 nebo 44 mcg	s.c. 3 × týdně	Rebif 22/44	Podat podle dávkovacího režimu; nezdvojit dávku
interferon beta – 1b	250 mcg	s.c. obden	Betaferon	Podat co nejdříve, další aplikace po uplynutí 48 hodin
glatiramer acetát	20 mg	s.c. 1x denně	Copaxone	Podat co nejdříve; další aplikace po uplynutí 24 hodin
fingolimod	0,5 mg	p.o. 1 × denně	Gilenya	Podat podle dávkovacího režimu; nezdvojit dávku

V části výzkumu, která se zabývala informovaností, bylo zjištěno, že všichni pacienti byli informováni o správném užívání a aplikaci interferonů na počátku jejich léčby, přičemž u většiny (94 %) byl využit písemný edukační materiál. Pacienti trpící RS jsou často mladí a vzdělaní lidé, kteří vyhledávají informace o svém onemocnění a o jejich jednotlivých léčbách především na internetu. Při nedostatečném vzdělání v oblasti medicíny se často setkávají s nekvalitními informacemi, které někdy mohou mít přímo kontraproduktivní dopad na jejich spolupráci se zdravotním personálem. Proto by jistě bylo užitečné vytvoření vhodného edukačního materiálu, který by obsahoval požadované informace ve srozumitelné formě.

Zdrojem informací pro pacienty byla ve 42 % všeobecná sestra, edukace ze strany lékaře byla uvedena u 12 % respondentů. Poučení lékařem i sestrou uvedlo 46 % dotazovaných. Naopak lékárníci se na edukaci pacientů v úvodu léčby nepodíleli vůbec. K podobným závěrům došla i studie v St. John's Mercy Medical Centru v St. Louis, Missouri. Pacienti léčení interferonem beta – 1b podstoupili edukační program. Účinnost edukačního programu byla vyhodnocována průběžně v období prosinec 1993 až říjen 1994, kdy byly 60 pacientům prostřednictvím e-mailu zaslány dotazníky, které měly vyhodnotit efekt edukace. Z výzkumu vyplynula nezbytnost podílu zdravotních sester v edukačním procesu pacientů v oblasti farmakoterapie (16).

Při hodnocení compliance 69 % pacientů uvedlo, že dodržuje svůj dávkovací režim. Zbývajících procenta otevírají prostor k diskuzi, z jakých důvodů dochází k vynechání dávky interferonu u jednotlivých pacientů. Costello stejně tak jako David W. Brandes ve své práci uvádí jako nejčastější příčinu vynechání dávky strach z injekcí, která se dá u 30–40 % populace vyřešit psychoedukací. Dalším důvodem je prostě opomenutí aplikovat dávku, často způsobené přítomností nějaké kognitivní poruchy. V tomto případě je pak vhodné zapojit do léčebného

procesu také rodinné příslušníky, kteří přeberou zodpovědnost za pravidelné dávkování podle dávkovacího režimu. Pacient se ovšem stává závislým na osobě, která je pověřena aplikací léku a při její nepřítomnosti a při nepověření náhradní osoby pak dochází opět k narušení dávkovacího schématu.

Percepci rizik a důvodům přerušení léčby se v odborné literatuře věnovaly především práce Costella a kol a Mohra a kol. (17, 18). Popisují u 23 % pacientů přítomnost flu-like syndromu, u 21 % deprese a u 16 % reakce v místě vpichu, únavu a zvýšení hodnot jaterních enzymů. V našem souboru respondentů se téměř 62 % domnívá, že léčba interferony s sebou nenese žádná závažná rizika, ovšem 69 % z celkového počtu pacientů samo na sobě zaznamenalo nějaké nežádoucí reakce. Jednalo se především o flu-like syndrom a lokální příznaky související s vlastní aplikací léčiva. Pouze jeden pacient zaznamenal depresi. Za nejzávažnější nežádoucí účinek pacienti považují poškození jaterního parenchymu.

Závěr

Compliance pacientů je metodou dotazníku poměrně obtížně hodnotitelná, pokud není provedeno aktivní ověření uvedených skutečností. Nicméně i použitou metodou lze do jisté míry poukázat, na situaci u dané skupiny léčiv. Podle výsledků naší studie je compliance pacientů léčených parenterálními interferony poměrně

dobrá, i když vynechání dávek není zcela výjimečné. Závěrem lze konstatovat, že úspěch léčby interferony je vysoce závislý na spolupráci pacientů se zdravotníky a také na jejich důvěře v předepsanou léčbu, což dokazují i výsledky naší práce. Míra zapojení všeobecných sester do edukace pacientů s tímto typem léčby je vysoká. Do budoucna by bylo možné do edukačního procesu zapojit i další zdravotnické pracovníky, kterými jsou například farmaceuti.

Etické aspekty a konflikt zájmu

Etickým aspektem této studie bylo zejména zachování anonymity respondentů. Dotazníkové šetření bylo oficiálně schváleno náměstkem ne-lékařských oborů Fakultní nemocnice Olomouc. Průzkum byl proveden v souladu s etickými normami. Autoři deklarují, že studie nemá žádný konflikt zájmů.

*Zpracováno s podporou grantu IGA UPOL
LF_2013_007.*

Literatura

1. Meluzínová E. Roztroušená skleróza. Psychiatr. praxi 2008; 9(3): 108–111.
2. Horáková D. Roztroušená skleróza a úloha praktického lékaře. Med. praxi 2008; 5(10): 378–382.
3. Havrdová E. Roztroušená skleróza. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 2008; 71/104(2): 121–132.
4. Mareš J. Význam časné diagnostiky a terapie v životní perspektivě pacientů s roztroušenou sklerózou. Med. praxi 2013; 10(4): 149–153.
5. Havrdová E. Vývoj nových léků v oblasti RS- změnila se prognóza pacienta? Neurol. praxi 2011; 12(3): 170–174.

6. Meluzínová E. Současné možnosti roztroušené sklerózy. Neurol. praxi 2010; 11(5): 307–311.
7. Piňha J. Biologická léčba roztroušené sklerózy. Med. praxi 2012; 9(4): 189–193.
8. Havrdová E. Roztroušená skleróza. Triton 1998.
9. Krasulová E, Havrdová E. Současná léčba relaps-remitentní roztroušené sklerózy a perspektivy do budoucna. Klin. Farmakol. Farm. 2008; 22(1): 23–29.
10. Havrdová E. Neuroimunologie. Maxdorf 2001; 231–269.
11. Krasulová E, Havrdová E. Interferon beta a současná léčba relaps-remitentní roztroušené sklerózy mozkomíšní. Remedia 2007; 17: 560–567.
12. Havrdová E. Léčba roztroušené sklerózy. Remedia 2007; 17(1): 61–72.
13. Mareš J. Moderní léčba roztroušené sklerózy. Sanquis 2008; 59: 95–96.
14. Dukes MNG, Aronson JK, Meyler's side effects of drugs. 14th edition. Elsevier Amsterdam 2000: 1246–1259.
15. Klauer T, Zettl K. UWE. Compliance, adherence, and the treatment of multiple sclerosis. J. Neurol. 2008; 6: 87–92.
16. Keating MM, Ostby PL. Education and self-management of interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. J. Neurosci. Nurs. 1996; 28(6): 350–352, 357–358.
17. Costello K, Kennedy P, Scanzillo JO. Recognizing Nonadherence in Patients With Multiple Sclerosis and Maintaining Treatment Adherence in the Long Term. Medscape J. Med. 2008; 10(9): 225.
18. Mohr CD, Boudewyn CA, Likosky W, et. al. Injectable Medication for the Treatment of Multiple Sclerosis: The Influence of Self-Efficacy Expectations and Injection Anxiety on Adherence and Ability to Self-Inject. Ann. Behav. Med. 2001; 23(2): 125–132.

*Článek přijat redakcí: 29. 10. 2013
Článek přijat k publikaci: 15. 11. 2013*

Mgr. Pavlína Štrbová

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
pavlina.strbova@fnol.cz
