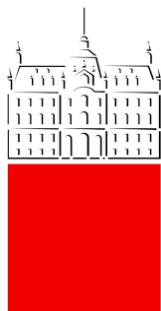


UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO



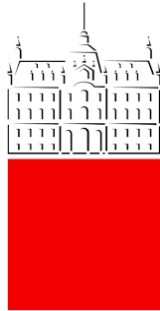
TJAŠA STATER

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2018

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO



TJAŠA STATER

**RAZISKAVA UREJENOSTI ANTIKOAGULACIJSKEGA ZDRAVLJENJA Z
VARFARINOM PRI AMBULANTNO OBRAVNAVANIH BOLNIKIHI V SPLOŠNI
BOLNIŠNICI DR. JOŽETA POTRČA PTUJ**

**INVESTIGATION OF WARFARIN ANTICOAGULATION STABILITY IN
OUTPATIENTS FROM DR. JOŽE POTRČ GENERAL HOSPITAL PTUJ**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2018

Magistrsko delo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani pod mentorstvom izr. prof. dr. Mojce Kerec Kos, mag. farm. in v Splošni bolnišnici dr. Jožeta Potrča Ptuj pod somentorstvom Danila Salemovića, mag. farm., spec. klinične farmacije.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorici, izr. prof. dr. Mojci Kerec Kos, mag. farm., za vso pomoč, nasvete, čas in prijaznost. Hvala somentorju Danilu Salemoviću, mag. farm., spec. klinične farmacije, za pomoč in usmerjanje pri delu v bolnišnici.

Hvala vsem zdravnikom in ostalemu zdravstvenemu osebju v antikoagulantni ambulanti ter na oddelku za podaljšano bolnišnično zdravljenje. Hvala tudi vsem bolnikom, ki so privolili v sodelovanje v raziskavi.

Za podporo in vzpodbudo se zahvaljujem fantu, sestrici in celotni družini. Hvala vsem prijateljem, ki so moja študentska leta naredili zabavnejša.

Posebna zahvala pa gre vama, draga starša. Hvala, da sta mi stala ob strani, ko je bilo težko, se z mano veselila vsakega opravljenega izpita, me bodrila in dala vedeti, da zmorem.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Mojce Kerec Kos, mag. farm. in somentorstvom Danila Salemovića, mag. farm., spec. klinične farmacije.

Tjaša Stater

Ljubljana, 2018

Predsednik magistrske komisije: prof. dr. Samo Kreft, mag. farm.

Članica magistrske komisije: asist. dr. Nika Marđetko, mag. farm.

VSEBINA

POVZETEK	iv
ABSTRACT	vi
SEZNAM OKRAJŠAV	viii
1. UVOD	1
1.1 VARFARIN	1
1.1.1 FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI VARFARINA	2
1.1.2 INDIKACIJE	2
1.1.3 MEHANIZEM DELOVANJA.....	2
1.1.4 SPREMLJANJE TERAPEVTSKEGA UČINKA.....	3
1.1.5 MOŽNI ZAPLETI ZDRAVLJENJA.....	5
1.2 VPLIV RAZLIČNIH DEJAVNIKOV NA UČINEK VARFARINA	6
1.2.1 GENETSKI DEJAVNIKI	6
1.2.2 OKOLJSKI DEJAVNIKI	8
1.3 INTERAKCIJE VARFARINA.....	11
1.3.1 MEHANIZMI INTERAKCIJ	11
2. NAMEN DELA	14
3. METODE DELA	15
3.1 PREGLED LITERATURE.....	15
3.2 IZBOR BOLNIKOV	15
3.3 NABOR PODATKOV	16
3.4 ANALIZA PODATKOV	17
3.4.1 UREJENOST ZDRAVLJENJA	17
3.4.2 SOČASNA UPORABA DRUGIH ZDRAVIL NA RECEPT.....	19
3.4.3 SOČASNA UPORABA ZDRAVIL BREZ RECEPTA IN PREHRANSKIH DOPOLNIL.....	22
3.4.4 INTERAKCIJE VARFARINA S HRANO	22
3.4.5 VPLIV RAZLIČNIH DEJAVNIKOV NA TEDENSKI ODMEREK VARFARINA IN UREJENOST ZDRAVLJENJA Z VARFARINOM.....	23
3.4.6 STATISTIČNA OBDELAVA PODATKOV	24
4. REZULTATI IN RAZPRAVA	25
4.1 PREUČEVANA SKUPINA BOLNIKOV	25
4.1.1 SPOL in STAROST.....	25
4.1.2 INDIKACIJA	25

4.2 ANALIZA UREJENOSTI ZDRAVLJENJA Z VARFARINOM.....	26
4.3 TEDENSKI ODMEREK.....	28
4.3.1 VPLIV UREJENOSTI ZDRAVLJENJA NA TEDENSKI ODMEREK.....	28
4.4 VPLIV RAZLIČNIH DEJAVNIKOV NA TEDENSKI ODMEREK IN UREJENOST ZDRAVLJENJA Z VARFARINOM.....	29
4.4.1 VPLIV SPOLA	29
4.4.2 VPLIV STAROSTI	31
4.4.3 VPLIV INDIKACIJE	35
4.4.4 VPLIV KAJENJA	38
4.5 ŠTEVILO OBISKOV AMBULANTE V 9 MESECIH	39
4.5.1 VPLIV UREJENOSTI NA ŠTEVILO OBISKOV AMBULANTE.....	39
4.5.2 VPLIV RAZREDA ODPANJA INR NA ŠTEVILO OBISKOV V AK AMBULANTI	40
4.5.3 VPLIV ŠTEVILA OBISKOV AK AMBULANTE NA TEDENSKI ODMEREK	41
4.5.4 VPLIV STAROSTI NA ŠTEVILO OBISKOV AK AMBULANTE.....	42
4.6 INTERAKCIJE Z VARFARINOM.....	42
4.6.1 INTERAKCIJE Z ZDRAVILI NA RECEPT	42
4.6.2 VPLIV SOČASNO PREDPISANIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN, KI LAHKO INTERAGIRAJO Z VARFARINOM, NA UREJENOST TERAPIJE Z VARFARINOM	46
4.6.3 VPLIV NA NOVO UVEDENIH ZDRAVIL NA INR VREDNOSTI	48
4.6.4 INTERAKCIJE Z ZDRAVILI BREZ RECEPTA IN PREHRANSKIMI DOPOLNILI.....	55
4.6.5 INTERAKCIJE S HRANO.....	57
4.7 VPLIV IZPUŠČENIH ODMERKOV NA ZADNJI IZMERJEN INR	58
4.8 ZABELEŽENI NEŽELENI UČINKI	59
5. SKLEP.....	62
6. VIRI IN LITERATURA	64
7. PRILOGE.....	71

POVZETEK

Kljub novejšim antikoagulantnim zdravilom je varfarin še zmeraj pogosto predpisovana učinkovina. Pomanjkljivost varfarina je ozko terapevtsko okno in dejstvo, da številni dejavniki vplivajo na njegov učinek.

Namen magistrske naloge je bil raziskati urejenost zdravljenja z varfarinom pri ambulantno vodenih bolnikih v Splošni bolnišnici dr. Jožeta Potrča Ptuj in poiskati demografske in klinične dejavnike, ki na urejenost zdravljenja pomembno vplivajo. Urejenost zdravljenja z varfarinom smo retrospektivno analizirali za obdobje 9 mesecev. Podatke smo pridobili iz medicinske dokumentacije in z vprašalnikom, ki so ga izpolnili bolniki ob obisku antikoagulantne ambulante. Kot merilo urejenosti zdravljenja z varfarinom smo za vsakega bolnika izračunali odstotek vrednosti mednarodnega umerjenega razmerja (INR) znotraj ciljnega območja za opazovano obdobje.

V raziskavo smo vključili 122 polnoletnih bolnikov (povprečna starost 72,8 let, 66,4 % moških). Mediana tedenskega odmerka vseh bolnikov je bila 30,8 mg in v povprečju je bilo 60,0 % izmerjenih INR vrednosti v opazovanem obdobju znotraj ciljnega območja. Varfarin je bil najpogosteje uveden zaradi atrijske fibrilacije (75 bolnikov oz. 61,5 %), vendar indikacija za uvedbo varfarina ne vpliva značilno na urejenost terapije ($p=0,342$) in tedenski odmerek varfarina ($p=0,195$). Tudi spol ($p=0,976$), starost ($p=0,633$) in kajenje ($p=0,89$) ne vplivajo značilno na urejenost terapije z varfarinom. Tedenski odmerek varfarina je bil nižji pri ženskah (mediana 27,0 mg) kot pri moških (mediana 31,5 mg), a razlika ni statistično značilna ($p=0,132$). Bolniki stari do 65 let so imeli značilno višji tedenski odmerek kot bolniki stari 65-80 let ($p=0,025$) oz. starejši od 80 let ($p=0,02$). Značilno nižji tedenski odmerek so imeli kadilci ($p=0,02$). V proučevanem obdobju so prišli bolniki v povprečju na 8 obiskov antikoagulantne ambulante. Število obiskov je bilo značilno višje pri bolnikih, ki so imeli manjši delež INR vrednosti znotraj ciljnega območja ($p<0,001$). Starost bolnikov na število obiskov ni vplivala značilno ($p=0,906$). Bolniki so imeli sočasno z varfarinom predpisanih 35 zdravilnih učinkovin, s katerimi lahko vstopa v interakcijo. Vsaj eno takšno učinkovino je imelo predpisanih 93 bolnikov (76,2 %), vendar prisotnost potencialne interakcije z varfarinom ni značilno vplivala na urejenosti zdravljenja z varfarinom ($p=0,824$). Redno uživanje zdravil brez recepta ali prehranskih dopolnil je navedlo 13 bolnikov in največ iztirjenih INR vrednosti je bilo opaznih pri uporabi omega-3 maščobnih kislin ali koencima Q10. Izmed 30 bolnikov, ki so navedli uživanje večjih količin hrane, ki bi lahko vplivala na

učinek varfarina, smo pri 7 bolnikih (23,3 %) opazili iztirjeno INR vrednost. V opazovanem obdobju so bili zabeleženi trije primeri krvavitev kot posledica povečanega učinka varfarina.

Ključne besede: antikoagulacijsko zdravljenje, varfarin, urejenost zdravljenja, mednarodno umerjeno razmerje, interakcije

ABSTRACT

Despite novel oral anticoagulants, warfarin is still often prescribed. Its main deficiency is a narrow therapeutic window, and the fact that many factors affect its therapeutic effect.

The aim of our work was to analyze warfarin anticoagulation stability in outpatients from Dr. Jože Potrč General Hospital Ptuj. We were also looking for demographic and clinical factors that have a significant effect on anticoagulation stability. Warfarin anticoagulation stability was retrospectively analysed for a period of 9 months. Data were obtained from medical documentation and a questionnaire filled by patients during the visiting of the anticoagulant outpatient clinic. For the observed period for each patient the percentage of the international normalized ratio (INR) values within the target area was calculated and used as a criterion for warfarin anticoagulation stability.

122 adult patients (mean age 72.8 years, 66.4 % men) were included in the study. The median weekly dose of all patients was 30.8 mg, and on average 60.0 % of the measured INR values were within the target area during the observed period. Warfarin was most commonly used due to atrial fibrillation (75 patients or 61.5 %). However the indication for the warfarin use has no significant effect on anticoagulation stability ($p=0,342$) and warfarin weekly dose ($p=0,195$). Also gender ($p=0,976$), age ($p=0,633$) and smoking ($p=0,89$) have insignificant effect on warfarin anticoagulation stability. Women required lower weekly dose of warfarin (median 27.0 mg) than men (median 31.5 mg), but the difference was not statistically significant ($p=0,132$). Patients younger than 65 years had significantly higher weekly doses than patients aged between 65 and 80 years ($p=0,025$), or older than 80 years ($p=0,02$). Smokers required a significantly lower weekly dose ($p=0,02$). In the study period, the patients on average visited the anticoagulant clinic 8 times. The number of visits was significantly higher in patients who had lower percentage of INR values within the target area ($p<0,001$). The number of visits was not significantly affected by the age of the patients. Concomitantly to warfarin the patients used 35 drugs, which could interact with warfarin. At least one these drugs were prescribed to 93 patients (76.2 %). However, the presence of the potential interaction with warfarin did not significantly affect the anticoagulation stability ($p=0,824$). Regular use of non-prescription drugs or dietary supplements was indicated by 13 patients, and the most derived INR values were observed when using omega-3 fatty acids or coenzyme Q10. Of the 30 patients who reported consuming larger amounts of food that could influence the therapeutic effect of warfarin, a potential effect of diet on the INR values could be

observed in 7 patients (23.3 %). Three cases of bleeding were recorded during the observed period as a result of the increased effect of warfarin.

Key words: anticoagulant therapy, warfarin, regimen of medical treatment, treatment order, International normalized ratio, interactions

SEZNAM OKRAJŠAV

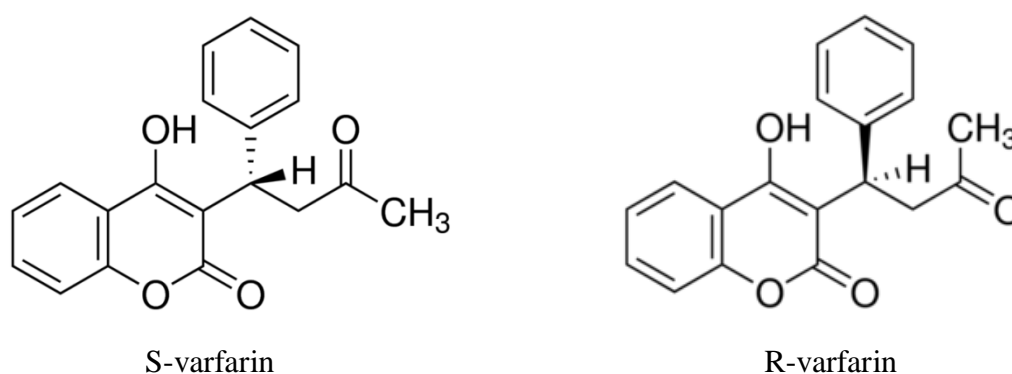
AK	antikoagulacijsko
ATC	anatomsko-terapevtsko-kemijska klasifikacija
bRp	brez recepta
COX1	ciklooksigenaza 1
CYP450	družina citokromov P450
FSK	faktorji strjevanja krvi
INR	mednarodno umerjeno razmerje (angl. <i>international normalized ratio</i>)
ITM	indeks telesne mase
NMH	nizkomolekularni heparini
NSAR	nesteroidna protivnetna zdravila (nesteroidni antirevmatiki)
PČ	protrombinski čas
TRR	čas v terapevtskem območju (angl. <i>time in therapeutic range</i>)
VKORC	vitamin K epoksid reduktaza
VKORC1	podenota 1 vitamin K reduktaznega kompleksa

1. UVOD

1.1 VARFARIN

Varfarin je peroralni antikoagulant, derivat 4-hidroksikumarina. Spada v farmakoterapevtsko skupino antitrombotikov, natančneje antagonistov vitamina K (oznaka po anatomsko-terapevtsko-kemijski (ATC) klasifikaciji B01AA03) (1). Kljub novejšim antikoagulantnim zdravilom in nekoliko manjši porabi kot pretekla leta, ostaja varfarin še zmeraj pogosto predpisovana učinkovina. Med antitrombotiki so antagonisti vitamina K v Sloveniji po številu receptov na leto na drugem mestu, za zaviralci agregacije trombocitov brez heparina (npr. acetilsalicilna kislina, klopidogrel). Med antagonisti vitamina K ima vodilno vlogo ravno varfarin, z 97,7 tisoč receptov v letu 2016 (2). Na slovenskem trgu ga najdemo pod lastniškim imenom Marevan® 3mg, v obliki natrijevega varfarinata (3).

Zaradi kiralnega ogljikovega atoma je racemna zmes dveh ekvimolarnih količin R- in S-enantiomer, med katerima slednja izkazuje 3-5 krat večji inhibitorni učinek na tarčni encim vitamin K epoksid reduktazo (VKOR) (3, 4). Strukturni formuli obeh enantiomerov sta prikazani na sliki 1 (5). Kljub njegovi dokazani učinkovitosti in dolgoletni uporabi ima varfarin tudi pomanjkljivosti. Zaradi ozkega terapevtskega okna, interindividualnih razlik pri odmerjanju in številnih interakcij s hrano in zdravili so previdnost, redno laboratorijsko spremljanje in sprotne prilagajanje odmerkov ključni za doseg optimalnega antikoagulacijskega (AK) učinka (4, 6, 7).



Slika 1: Strukturni formuli S-varfarina (levo) in R-varfarina (desno) (5).

1.1.1 FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI VARFARINA

Varfarin je v vodi dobro topna spojina. Po peroralni aplikaciji se hitro in skoraj v celoti absorbira iz prebavnega trakta in ima dobro biološko uporabnost, višjo od 90 % (3, 8). Sočasno zaužita hrana njegovo absorpcijo nekoliko upočasni, ne spremeni pa količine absorbiranega varfarina. V plazmi je do 99 % učinkovine vezane na plazemske albumine (3). Po peroralni aplikaciji je maksimalna plazemska koncentracija dosežena v 1-2 urah, vpliv na protrombinski čas (PČ) in mednarodno umerjeno razmerje oz. international normalized ratio (INR) je opazen po 12-16 urah in lahko po enkratni aplikaciji odmerka varfarina traja do 5 dni (9). Polni terapevtski učinek se doseže v 2-7 dneh po začetku terapije, ko se izločijo faktorji strjevanja krvi (FSK), ki so že v krvnem obtoku (3).

Družina citokromov P450 (CYP450) ima poglobitveno vlogo pri metabolizmu obeh enantiomer, vendar se vsaka presnavlja po svoji metabolni poti. Bolj učinkovit S- varfarin se v jetrih presnavlja pretežno s CYP2C9, R- varfarin pa s CYP3A4, CYP2C19 in CYP1A2 (4, 9). Delež oksidativnega metabolizma je pri S-varfarinu 90% in pri R-varfarinu 60%, preostanek metabolizma obeh enantiomer pa vključuje redukcijo do diastereomernih alkoholov (8). Nastali farmakološko neaktivni metaboliti se nato izločijo z urinom. Razpolovna doba izločanja je v povprečju 36 ur (3).

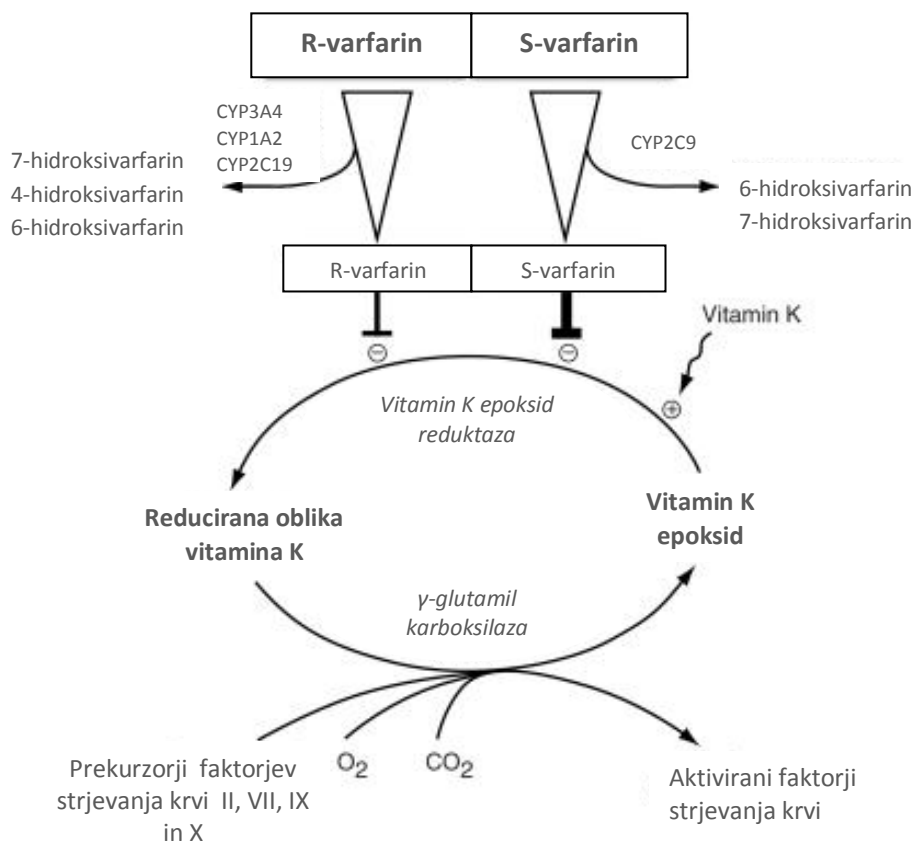
1.1.2 INDIKACIJE

Varfarin se uporablja pri zdravljenju in preprečevanju globoke venske tromboze in pljučne embolije, za preprečevanje tromboemboličnih zapletov pri atrijski fibrilaciji, po miokardnem infarktu, pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami ali boleznijo srčnih zaklopk (3, 6).

1.1.3 MEHANIZEM DELOVANJA

AK učinek varfarina je posledica kompetitivne inhibicije tarčnega encima VKOR, ki katalizira redukcijo vitamin K epoksida do aktivne oblike vitamina K, ki je nujno potrebna za karboksilacijo od vitamina K odvisnih FSK II, VII, IX in X (slika 2). Karboksilacija teh faktorjev omogoči, da se preko pozitivno nabitih kalcijevih ionov povežejo z negativno nabitimi fosfolipidi na membranah, kjer tudi poteče aktivacija FSK.

Karboksilacija od vitamina K odvisnih FSK je torej nujno potreben pogoj, da se le-ti aktivirajo in vstopijo v proces koagulacije. Varfarin zmanjša sintezo in biološko aktivnost FSK, s tem zavre koagulacijo krvi in podaljša PČ (10, 11, 12, 13).



Slika 2: Mehanizem delovanja varfarina (14)

1.1.4 SPREMLJANJE TERAPEVTSKEGA UČINKA

Pri terapiji z varfarinom je potrebno redno spremljanje bolnikovega zdravljenja v specialističnih antikoagulantnih ambulantah in laboratorijski nadzor z merjenjem PČ. Rezultate meritev izražamo v mednarodno umerjenem razmerju INR. PČ določimo tako, da plazmi dodamo tkivni tromboplastin in kalcij ter merimo čas do nastanka strdka. INR nato izračunamo po enačbi 1, kjer je upoštevana tudi občutljivost uporabljenega tromboplastina (z mednarodnim kazalcem občutljivosti, ISI) (13).

$$\text{INR} = \left[\frac{\text{bolnikov } P\check{C}}{\text{srednji referenčni } P\check{C} \text{ pri zdravih}} \right] \text{ISI} \quad \text{Enačba 1 (13)}$$

INR- mednarodno umerjeno razmerje, PČ- protrombinski čas, ISI- mednarodni kazalec občutljivosti

Za večino indikacij je ciljno območje INR med **2,0 in 3,0** oz. **2,5 – 3,5** pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami (3). Zdrav posameznik ima običajno INR okrog 1 (15, 16). Ob uvedbi zdravljenja INR spremljamo vsakodnevno, nato večkrat tedensko, dokler se vrednosti ne stabilizirajo v ciljnem območju. V nadaljnje so potrebne kontrole enkrat mesečno (15).

Ob iztirjenju INR nad oz. pod mejo ciljnega območja je potrebno ustrezno ukrepati. Leta 2017 je Slovensko zdravniško društvo (Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni) izdalo knjigo Antikoagulacijsko zdravljenje, kjer so predstavljene smernice za ambulantno vodenje AK zdravljenja (Preglednici I in II) (17).

Preglednica I: Prilagajanje AK zdravljenja ob premajhnem AK učinku (17)

% INR pod spodnjo mejo	Ukrep	Naslednja kontrola INR
<10%	En dodatni odmerek varfarina in prilagoditev tedenske sheme	Čez 2 tedna
10-30%	Dodatni odmerek varfarina dva dneva zapored in prilagoditev tedenske sheme	Čez 3-7 dni
>30%	Če tveganje za tromboembolijo ni visoko se predpiše dodatni odmerek varfarina dva dneva zapored	Čez 2-3 dni
	Če je tveganje za tromboembolijo visoko, se predpiše dodatni odmerek varfarina + terapevtski odmerek nizkomolekularnega heparina (NMH) največ dva dneva zapored	Čez 1-2 dni

Preglednica II: Prilagajanje AK zdravljenja ob prevelikem AK učinku (17)

% INR nad zgornjo mejo	Ukrep	Naslednja kontrola INR
<10%	Opustitev enega odmerka varfarina in prilagoditev tedenske sheme	Čez 2 tedna
10-60%	Opustitev 1-2 odmerkov varfarina in prilagoditev tedenske sheme	Čez 3-7 dni
60-160%	Opustitev varfarina + aplikacija do 1 mg vitamina K peroralno	Čez 2-3 dni
>160%	Opustitev varfarina + aplikacija 3-5 mg vitamina K peroralno	Čez 1 dan

1.1.5 MOŽNI ZAPLETI ZDRAVLJENJA

Zaradi različnih dejavnikov je lahko učinek varfarina premajhen, kar vidimo kot padec INR pod spodnjo mejo ciljnega območja. Ob nepravilnem ukrepanju lahko pride do **tromboze**. Nasprotno je pri prekomernem AK učinku možen pojav **krvavitev** (6). Z naraščanjem INR nad ciljne vrednosti se tveganje za krvavitve povečuje (3). Pri manjših krvavitvah (koža ali sluznica) se zdravljenja praviloma ne prekinja. Če je krvavitev večja, se zdravljenje z varfarinom prekine in primerno ukrepa. Tveganje za krvavitev pri terapiji z varfarinom se poveča ob sočasnem jemanju antiagregacijskih zdravil, nedavnih operativnih posegih, jetrnih in ledvičnih boleznih, pri razjedah na sluznici prebavnega trakta, predhodnih krvavitvah, rakavih obolenjih, hudi trombocitopeniji, predhodni možganski kapi in pri starejših bolnikih (15).

Med redkejšje zaplete spada **kožna nekroza**, ko pride do otekanja in pojava temnih lezij, ki čez čas postanejo nekrotične. Možen vzrok za pojav lezij je v pomanjkanju antitrombotičnih proteinov C in S. Še redkejši pojav od nekroze je **sindrom modro-vijoličnega palca**, ki se običajno pojavi pri moških z arteriosklerozo. Na prstih in podplatih pride do pojava lezij modro-vijolične barve, ki so vzrok za pekočo bolečino (3). Varfarin je tudi **teratogen**, predvsem v prvem trimesečju, zato se ga med nosečnostjo ne uporablja (15).

1.2 VPLIV RAZLIČNIH DEJAVNIKOV NA UČINEK VARFARINA

Pri terapiji z varfarinom je izrednega pomena poznavanje in upoštevanje dejavnikov, ki vplivajo na njegov AK učinek. Vsaka sprememba v terapiji z ostalimi zdravili, v življenjskem slogu ali zdravstvenem stanju lahko vodi do spremenjenega učinka varfarina in posledično do zapletov zdravljenja (10). Povezava med odmerkom in terapevtskim učinkom varfarina je uravnavana z genetskimi in okoljskimi dejavniki, ki lahko vplivajo na njegovo farmakokinetiko in farmakodinamiko (8).

1.2.1 GENETSKI DEJAVNIKI

Med dva najpomembnejša dejavnika genetskega izvora, ki vplivata na farmakokinetiko oz. farmakodinamiko varfarina, spadata polimorfizma genov za CYP2C9 in VKORC1. Polimorfizmi na ostalih genih se pojavljajo redkeje oz. imajo manjši vpliv na učinek varfarina (18). Frekvenca polimorfizmov teh genov kaže tudi etnične razlike, saj so določene polimorfne oblike pri nekaterih populacijah pogosteje prisotne kot pri drugih (16). Poznavanje informacij o genetskih polimorfizmih pripomore k določitvi začetnega odmerka, saj genotipu prilagojeno odmerjanje skrajša čas za doseg ciljnega območja INR (19).

Polimorfizem gena za citokrom CYP2C9

CYP2C9 ima pomembno vlogo pri farmakokinetiki aktivnejšega S-varfarina (6, 10). Najpogostejši alel (alel divjega tipa) je *CYP2C9*1* in je povezan z normalno encimsko aktivnostjo. Obstaja več polimorfni alelov, med katerimi sta najpogostejša in najbolj raziskana *CYP2C9*2* in *CYP2C9*3*. V obeh primerih zaradi zamenjave v eksonu 3 (*CYP2C9*2*) oz. 7 (*CYP2C9*3*) nastane metabolno okvarjen encim (20, 21). Zmanjšana aktivnost encima upočasni metabolizem varfarina in zmanjša njegov plazemski očistek. To vodi v višje koncentracije varfarina in dvig INR nad ciljne vrednosti. Bolniki z navedenima polimorfizmoma za doseg enakega AK učinka potrebujejo nižje odmerke varfarina (6, 10). Povprečni odmerki varfarina so najvišji pri nosilcih dveh alelov divjega tipa, nižji pri nosilcih enega polimorfne alela in najnižji pri nosilcih dveh polimorfni alelov (4, 21, 22). Ob uvedbi in med AK terapijo imajo bolniki s polimorfni aleli povečano tveganje za krvavitev in potrebujejo dlje časa, da se jim INR stabilizira (6).

Polimorfizem VKORC1

Druga pomembna genetska determinanta, podenota 1 vitamin K epoksid reduktaznega kompleksa (VKORC1) je farmakološka tarča varfarina, zato so spremembe na tem genu lahko vzrok za variabilnost pri odzivu posameznikov na varfarin. Polimorfizmi na omenjenem genu lahko vplivajo na farmakodinamiko varfarina, natančneje na aktivacijo FSK in so lahko povezani z zvišano in znižano odzivnostjo na varfarin. Med najpogostejše in najboljše raziskane polimorfizme spadajo *VKORC1* G3673A (oz. – 1639 G > A), *VKORC1* C6484T (oz. 1173 C > T) in *VKORC1* G9041A (oz. 3730 G > A), med katerimi sta prva dva povezana s potrebo po nižjih odmerkih varfarina (delovanje VKOR je zmanjšano), bolniki s tretjo obliko polimorfizma pa naj bi za dosego enakega AK učinka potrebovali višje odmerke (23).

Nekodirajoča različica polimorfizma -1639 G>A je povezana s povečano občutljivostjo na varfarin. Ker se nosilci A alela odzivajo na nižje odmerke varfarina kot tisti z G alelom, imajo homozigoti z A alelom potrebe po najnižjih odmerkih varfarina. Tudi heterozigoti običajno potrebujejo nižje odmerke kot nosilci dveh G alelov (preglednica III) (20, 23). Odkrite so bile tudi druge, redkejšje mutacije na VKORC1, ki lahko vodijo v neodzivnost na varfarin (16, 20).

Preglednica III: Primer priporočenih dnevnih odmerkov varfarina pri različnih genotipih CYP2C9 in VKORC1 (20)

<i>VKORC1</i>	<i>CYP2C9</i>					
	<i>*1/*1</i>	<i>*1/*2</i>	<i>*1/*3</i>	<i>*2/*2</i>	<i>*2/*3</i>	<i>*3/*3</i>
GG	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg
AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg

1.2.2 OKOLJSKI DEJAVNIKI

➤ *Starost*

Pomembno je, da bolnik sodeluje pri terapiji in je natančen pri odmerjanju, kar je pri starostnikih lahko težavno. Pri tej skupini je potrebna še posebna previdnost, saj pri njih presnova varfarina poteka počasneje. Plazemski očistek je manjši, koncentracija varfarina v plazmi pa večja. Učinek varfarina je zato lahko prekomeren, kar poveča tveganje za krvavitve. Pogosteje prihaja tudi do interakcij zaradi sočasne uporabe drugih zdravil (3, 10). Nižji odmerki varfarina so pri starostnikih potrebni tudi zaradi počasnejšega nastajanja FSK in njihove manjše koncentracije v krvi (8, 10).

➤ *Spol*

Čeprav nekatere raziskave spolu pripisujejo statistično značilen vpliv na odmerek varfarina druge pa ne, je pri rezultatih različnih študij opaziti skladnost, da so pri ženskah potrebni nižji odmerki varfarina v primerjavi z moškimi (22, 24, 25, 26). V dveh raziskavah, kjer so ugotavljali vpliv spola na tedenski odmerek, so ženske prejemale povprečno 2,55 mg oz. 4,5 mg nižji tedenski odmerek kot moški (25, 26).

➤ *Telesna masa*

Večjo telesno maso povezujejo z višjim plazemskim očistkom varfarina (10). V raziskavi, kjer so ugotavljali povezavo med debelostjo, količino vitamina K in vzdrževalnim odmerkom varfarina so predpostavili, da imajo posamezniki z višjo telesno maso oz. višjim indeksom telesne mase (ITM) potrebo po višjih odmerkih varfarina. Ker je vitamin K topen v maščobi, naj bi imele osebe z višjim ITM tudi večjo možnost kopičenja vitamina K. Ugotovljeno je bilo, da ITM ne vpliva značilno na vzdrževalni odmerek varfarina, so pa opazili trend k naraščanju odmerka z višanjem ITM (27). Podobne rezultate so dobili tudi pri retrospektivni raziskavi, kjer so ugotovili le šibko korelacijo med ITM in tedenskim odmerkom varfarina (25).

➤ *Interakcije z zdravili*

Varfarin vstopa v številne interakcije z ostalimi zdravili. Najpogostejše in najbolj značilne so interakcije, ki vključujejo inhibicijo ali indukcijo jetrnega metabolizma. Izrednega pomena je razumevanje mehanizmov interakcij med zdravili, da lahko preprečimo ali čim bolj omejimo njihove neželene posledice (28).

Zdravilne učinkovine, pri katerih je potrebna posebna previdnost ob njihovi sočasni uporabi z varfarinom, so skupaj z mehanizmi interakcij podrobneje predstavljene v poglavju 3.4.2 »Sočasna uporaba drugih zdravil na recept«.

➤ **Vnos vitamina K v telo**

Ker je vitamin K vpleten v koagulacijsko kaskado, lahko spremembe pri njegovem vnosu v telo pomembno vplivajo na AK učinek varfarina. Da se potencialen vpliv hrane čim bolj omeji je priporočeno, da bolniki pazijo na stalen in uravnotežen vnos vitamina K s hrano (16). Vitamin K se po vnosu v telo z encimom VKOR pretvori v aktivno obliko, ki sodeluje pri karboksilaciji in aktivaciji FSK. V procesu karboksilacije se aktivna oblika vitamina K oksidira do epoksida in kasneje ponovno regenerira z encimom VKOR, ki je tarča varfarina. Ob prisotnosti varfarina se zaradi zaviranja VKOR sposobnost regeneracije vitamina K zmanjša, posledično je manjša aktivacija FSK in zavrta koagulacija krvi. Ob povečanem vnosu vitamina K s hrano je sposobnost regeneracije vitamina K povečana, učinek varfarina pa posledično zmanjšan, kar lahko zaznamo kot padec INR pod želeno območje (10). Obratno velja, če zaradi različnih razlogov pride do pomanjkanja vitamina K, kar lahko privede do povišanih vrednosti INR. Stanja, ki lahko privedejo do neuravnoteženega vnosa vitamina K, so npr. razne diete, stradanje, driska, bruhanje, pričetek uživanja vegetarijanske prehrane (10, 29). Večje količine vitamina K so predvsem v zelenolistni zelenjavi, nekaterih zeliščih in sadju (zelje, brstični ohrovt, špinača, blitva, peteršilj, drobnjak, meta, kivi, zelena solata, koriander, list gorčice, repe, čajevca in amaranta) (3, 30, 31). Primeri živil z večjo vsebnostjo vitamina K so predstavljeni v preglednici IV.

Preglednica IV: Vsebnost vitamina K v živilih (32)

Živilo	Vsebnost vitamina K [µg/100g]
Svež brokoli	205
Kuhan brokoli	270
Ohrovt	817
Špinača	400
Zelena solata	210
Zelje	145
Kivi	25
Soja	47

➤ **Uživanje alkohola**

Alkohol dokazano vpliva na metabolizem varfarina in lahko povzroča spremembe INR vrednosti (16). Učinek varfarina lahko zmanjša ali poveča, odvisno od tega, ali je uživanje akutno ali kronično. Akutno zaužit alkohol z varfarinom tekmuje za vezavo na citokrome, ki presnavljajo varfarin. Zmanjša se metabolizem varfarina, njegov učinek pa posledično poveča (povišan INR). Če je ob zdravljenju z varfarinom prisoten kronični alkoholizem, se zaradi indukcije jetrnih encimov plazemski očistek varfarina poveča, kar zmanjša njegov učinek (10).

➤ **Kajenje**

Nekatere študije so pokazale, da lahko kajenje povzroči interakcijo z varfarinom, pri čemer se poveča njegov očistek in zmanjša AK učinek. Cigarettni dim naj bi induciral encim CYP1A2, ki je pomemben pri presnovi R-varfarina, zato je možno, da se pri kadilcih pojavi zahteva po višjih odmerkih kot pri nekadilcih (8, 33). Po drugi strani lahko pri kroničnih kadilcih nenadna opustitev kajenja poveča učinek varfarina. Nasprotno pa obstajajo tudi rezultati raziskav, ki kajenju ne pripisujejo pomembnega vpliva na AK zdravljenje. V vsakem primeru je potrebno natančnejše spremljanje AK zdravljenja ob pričetku ali opustitvi kajenja (33).

➤ **Pridružene bolezni**

Posledica hipotiroidizma je zmanjšan metabolizem. FSK ostanejo dlje časa v krvnem obtoku, zato so potrebe po varfarinu višje kot pri normalnem delovanju ščitnice. Ko se funkcija ščitnice normalizira, je potrebno odmerke varfarina zmanjšati. Nasprotno pride pri hipertiroidizmu do povečanega metabolizma, kar pomeni, da je tudi očistek FSK povečan. Za doseg optimalnega učinka so potrebni nižji odmerki varfarina. Ko se delovanje ščitnice zaradi zdravljenja stabilizira, se potreba po varfarinu poveča (8, 28).

Podobno kot pri hipertiroidizmu se tudi povišana telesna temperatura odraža s hipermetaboličnim stanjem. Zaradi pospešenega izločanja od vitamina K odvisnih FSK, je za enak AK učinek potrebna nižja količina varfarina (8, 28). Učinek varfarina se poveča pri dekompenzirani srčni insuficienci (3). Tudi spremembe v jetrni funkciji lahko pomembno vplivajo na učinek varfarina, saj tam poteče njegova celotna presnova. Ob okvari se zaradi zmanjšane sinteze FSK in počasnejšega metabolizma varfarina njegov učinek poveča (10). Pri ledvični odpovedi ali nefrotskem sindromu je delež prostega varfarina v plazmi povečan, učinek varfarina pa lahko odvisno od bolnikovih sočasnih obolenj povečan ali zmanjšan (3).

1.3 INTERAKCIJE VARFARINA

Varfarin interagira z več kot 2000 zdravili, rastlinami, hrano in prehranskimi dopolnili (9). Poglavitni problem literaturnih podatkov glede interakcij je ta, da jih veliko temelji le na poročilih o posameznih kliničnih primerih, ki niso dovolj natančno dokumentirani (8).

1.3.1 MEHANIZMI INTERAKCIJ

Učinkovine lahko z varfarinom interagirajo preko farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih mehanizmov (34).

Pri *farmakokinetičnih interakcijah* najpogosteje pride do sprememb na nivoju metabolizma varfarina, nekatere učinkovine pa vplivajo tudi na njegovo absorpcijo, porazdelitev ali izločanje. Zaradi farmakokinetičnih sprememb pride do spremembe plazemskih koncentracij varfarina in iztirjenja INR vrednosti (28, 29).

Pri *farmakodinamičnih interakcijah* se učinek ene učinkovine spremeni zaradi prisotnosti druge, pri čemer ni vpliva na serumsko raven varfarina, ampak se lahko zmanjša ali poveča njegov farmakološki učinek preko vpliva na hemostazo ali funkcijo trombocitov. Ni nujno, da vpliv interakcije zaznamo s spremembo INR (28, 29). Farmakodinamične reakcije so običajno bolj posredne in vplivajo na različne fiziološke mehanizme. Čeprav so manj pogoste, so večkrat bolj klinično pomembne kot farmakokinetične (29).

1.3.1.1 Farmakokinetični mehanizmi interakcij

➤ Spremembe na nivoju absorpcije varfarina

Varfarin prehaja biološke membrane s pasivno difuzijo (35). Ta je lahko motena zaradi sočasne aplikacije določenih učinkovin in rastlin. Primer učinkovine, ki vpliva na absorpcijo varfarina je sukralfat, ki adsorbira varfarin in na ta način zmanjša njegovo absorpcijo (29, 31). Pri rastlinah na podoben način delujeta aloja in rabarbara, ki s sposobnostjo vezave z varfarinom zmanjšata njegovo absorpcijo (35).

➤ Vpliv na porazdelitev varfarina

Učinkovine, ki kompetitivno tekmujejo z varfarinom za vezavna mesta na plazemskih albuminih, lahko izpodrinejo varfarin in tako potencirajo njegov učinek, kar se lahko kaže v rahlo povečani vrednosti INR. Primeri takih učinkovin so sulfonamidi, fenofibrat, in amlodipin (29, 31).

Po drugi strani pa se hkrati s povečanjem deleža prostega varfarina povečata metabolizem in izločanje, kar ima lahko za posledico zmanjšan učinek (3). Klinična pomembnost tega mehanizma je vprašljiva (36).

➤ *Inhibicija metabolizma varfarina*

Zaradi inhibicije jetrnih encimov, ki metabolizirajo varfarin, se očistek varfarina zmanjša, njegov učinek pa potencira. Večji vpliv na INR imajo učinkovine, ki inhibirajo encim CYP2C9 in s tem zmanjšajo očistek učinkovitejšega S-varfarina (npr. metronidazol), manjši pa tiste, ki z inhibicijo CYP3A4, CYP1A2 ali CYP2C19 zmanjšajo očistek R-varfarina (npr. omeprazol). Nekatere učinkovine znižajo očistek obeh enantiomerov z inhibicijo več encimov (npr. amiodaron) (8). Tudi sestavine grenivke inhibirajo aktivnost CYP3A4 (29).

➤ *Indukcija metabolizma varfarina*

Z induciranjem encimov, ki presnavljajo varfarin, se poveča njegov očistek in zmanjša plazemska koncentracija. Podobno kot pri inhibiciji je tudi indukcija S-varfarina klinično bolj pomembna kot indukcija R-varfarina. Učinek induktorjev lahko traja tudi do nekaj tednov po njihovi ukinitvi (3, 8). Ta mehanizem interakcije je prisoten pri sočasni uporabi rifampicina in barbituratov z varfarinom, med rastlinami pa je znan induktor šentjanževka (29).

1.3.1.2 Farmakodinamični mehanizmi interakcij

➤ *Vpliv na strjevanje krvi*

Primer farmakodinamične interakcije je sočasna uporaba varfarina in antiagregacijskih učinkovin. Ker slednje zavirajo agregacijo trombocitov, se ob hkratni uporabi z varfarinom poveča tveganje za krvavitev, brez sprememb plazemske koncentracije varfarina (28, 29, 37). Primeri učinkovin, ki zavirajo normalno funkcijo trombocitov, so acetilsalicilna kislina, klopidogrel in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) (8, 37). Med rastlinami zmanjša sposobnost agregacije trombocitov ginko oz. natančneje ginkolid B (35).

➤ *Zmanjšanje sinteze od vitamina K odvisnih FSK*

Določeni cefalosporinski antibiotiki, eritromicin in steroidi lahko povečajo učinek varfarina z zmanjševanjem sinteze od vitamina K odvisnih FSK (3).

➤ *Sprememba sinteze in absorpcije vitamina K*

Naše telo pridobiva vitamin K na dva načina – proizvedejo ga črevesne bakterije (menakinon ali vitamin K2) ali pa ga zaužijemo s hrano (filokinon ali vitamin K1), kot je špinača, brokoli, zelena solata, soja, ipd. (29, 35). Nekatere rastline, kot sta timijan in česen, vplivajo na črevesno floro, s čimer se zmanjša sinteza vitamina K in poveča učinek varfarina (35). Kot posledica uporabe širokospektralnih antibiotikov ali driske lahko pride do spremembe v sestavi bakterij črevesne flore, ki je pomembna za regeneracijo vitamina K (10). Daljša uporaba antibiotikov vpliva na absorpcijo vitamina K in zmanjša njegov nastanek zaradi okvare črevesne flore (9, 35).

➤ *Vpliv na cikel vitamina K*

Uživanje določenih učinkovin in rastlinskih pripravkov lahko vpliva na encime, udeležene v regeneracijskem ciklu vitamina K (pretvorba iz epoksida v reducirano obliko in obratno), npr. VKOR in s tem na količino vitamina K. Rastlinski pripravki, ki vsebujejo kumarin ali njegove derivate, lahko izkazujejo podoben AK učinek kot varfarin, zato lahko sočasno jemanje z varfarinom poveča tveganje za pojav krvavitev (35).

2. NAMEN DELA

Redno spremljanje vrednosti INR je pri terapiji z varfarinom bistvenega pomena tako z vidika varnosti kot učinkovitosti. Vzdrževanje vrednosti INR znotraj ciljnega območja predstavlja izziv, saj lahko vrednosti zaradi številnih interakcij z drugimi zdravili in ostalih dejavnikov, ki vplivajo na terapijo z varfarinom, iztirijo (38).

Namen našega dela je bil raziskati urejenost zdravljenja z varfarinom pri bolnikih, vodenih v specialistični antikoagulantni ambulanti Splošne bolnišnice dr. Jožeta Potrča Ptuj in določiti demografske in klinične dejavnike, ki pomembno vplivajo na urejenost zdravljenja z varfarinom.

S pregledom medicinske dokumentacije smo želeli ovrednotiti vpliv spola, starosti, indikacije za uvedbo zdravljenja in sočasne terapije z zdravili na urejenost zdravljenja z varfarinom in oceniti pogostost izraženih neželenih učinkov varfarina. Vpliv prehrane, kajenja, izpuščenih odmerkov varfarina in morebitnega uživanja prehranskih dopolnil na urejenost zdravljenja z varfarinom smo ovrednotili s pomočjo vprašalnika, ki so ga izpolnili bolniki.

3. METODE DELA

Raziskava je potekala v antikoagulantni specialistični ambulanti Splošne bolnišnice dr. Jožeta Potrča Ptuj v sodelovanju z Univerzo v Ljubljani, Fakulteto za farmacijo. Protokol raziskave smo pred začetkom dela posredovali Komisiji Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME), ki ga je potrdila kot etično sprejemljiv (številka 0120-205/2017/3).

V antikoagulantni specialistični ambulanti, ki je del ambulantne dejavnosti internega oddelka, spremljajo in zdravijo bolnike ter odkrivajo in preprečujejo zaplete AK zdravljenja (39, 40). V letu 2017 je bilo v AK ambulanti obravnavanih 1547 bolnikov, od tega jih več kot polovica prejema varfarin.

3.1 PREGLED LITERATURE

Pred pričetkom raziskovalnega dela v antikoagulantni ambulanti smo s pomočjo literature in podatkovnih baz Lexicomp in PubMed poiskali potrebne podatke glede interakcij varfarina z drugimi zdravili in hrano ter o dejavnikih, ki vplivajo na urejenost AK zdravljenja. Na podlagi pregledanega smo oblikovali vprašalnik za bolnike (**Priloga 1**), s katerim smo želeli pridobiti podatke o dejavnikih, ki glede na literaturo lahko pomembno vplivajo na terapijo z varfarinom, in v medicinski dokumentaciji niso razpoložljivi. Takšni dejavniki so kajenje, uživanje določene prehrane, zdravil brez recepta (bRp) in prehranskih dopolnil ter bolnikovo sodelovanje pri terapiji z varfarinom. Uporabili smo kombinacijo vprašanj odprtega in zaprtega tipa. Za ovrednotenje vpliva prehrane na terapijo z varfarinom smo v vprašalniku navedli živila, za katera literatura navaja pomembnejši vpliv na terapijo z varfarinom in za katera smo sklepali, da so dokaj pogosta v vsakdanji prehrani v Sloveniji.

3.2 IZBOR BOLNIKOV

V raziskavo smo vključili 122 bolnikov obeh spolov, starih nad 18 let, ki so izpolnjevali naslednje vključitvene kriterije:

- So na kronični terapiji z varfarinom vsaj 9 mesecev in so vodeni v antikoagulantni ambulanti Splošne bolnišnice dr. Jožeta Potrča Ptuj.

- So se prostovoljno odločili za sodelovanje v raziskavi in to potrdili s podpisom izjave o zavestni in svobodni privolitvi za sodelovanje v raziskavi ob obisku antikoagulantne ambulante (**Priloga 2**).

Vsakega bolnika smo pred podpisom izjave podrobno seznanili z raziskavo, mu izročili vabilo k sodelovanju v raziskavi (**Priloga 3**) in mu odgovorili na morebitna vprašanja.

Vključevanje bolnikov v raziskavo je potekalo med 1. 12. 2017 in 1. 3. 2018 ob dnevih, ko je obratovala antikoagulantna ambulanta.

3.3 NABOR PODATKOV

Po pridobljenih soglasjih bolnikov smo vse potrebne podatke pridobili iz bolnišničnega informacijskega sistema Medis in iz vprašalnika (Priloga 1). Vprašalnik so bolniki izpolnili ob obisku AK ambulante na dan, ko smo jih seznanili z raziskavo in jih ob podpisu soglasja tudi vključili v raziskavo.

V sistemu Medis smo za vsakega posameznika izpisali:

- datume obiskov antikoagulantne ambulante
- indikacijo za uvedbo zdravljenja z varfarinom
- INR vrednosti
- tedenske odmerke varfarina
- zabeležene neželene učinke
- vso sočasno terapijo z zdravili na recept (le sistemska terapija)

Navedene podatke smo izpisali za obdobje 9 mesecev od dneva podpisa soglasja, ki je bil hkrati bolnikova zadnja kontrola v AK ambulanti (npr. če je imel bolnik obravnavo v ambulanti dne 12. 12. 2017, smo mu takrat raziskavo predstavili, pridobili njegovo soglasje za sodelovanje v raziskavi in nato izpisali terapijo in INR vrednosti od 12. 3. 2017 do vključno 12. 12. 2017).

S pomočjo vprašalnika (Priloga 1) smo pridobili naslednje podatke:

- Status kajenja

Preverili smo, ali je oseba redni kadilec.

- Uživanje določenih živil, ki bi glede na strokovno literaturo lahko potencialno vplivala na učinek varfarina in spremembo INR

Bolnike smo povprašali o morebitnem uživanju večjih količin hrane, bogate z vitaminom K in tiste, ki preko ostalih mehanizmov potencialno vpliva na zvišanje ali znižanje INR: zelenolistna zelenjava (solata, zelje, špinača, brokoli, brstični ohrovt), cvetača, česen, goveja jetra, soja, avokado, kivi in brusnice. Bolnike smo opozorili, naj navedejo živilo le, če so ga zaužili v večjih količinah kot običajno (npr. ne navedejo zelene solate, če jo jedo vsak dan ob kosilu v približno enakih količinah).

➤ Redno jemanje zdravil brez recepta ali prehranskih dopolnil

To vprašanje je bilo odprtega tipa, tako da je bolnik zdravila in prehranska dopolnila navedel sam oz. ob naši pomoči. Redno jemanje smo bolniku razložili kot uživanje zdravila ali prehranskega dopolnila skozi daljše časovno obdobje, vsak dan ali nekaj krat tedensko. Bolnike smo opozorili, naj navedejo tudi pitje čajev, če jih uživajo za terapevtske namene. Posebej smo bili pozorni na vse pripravke, za katere je že znano, da imajo potencialen vpliv na učinek varfarina (npr. Ginkgo biloba).

➤ Jemanje zdravil bRp ali prehranskih dopolnil nekaj dni pred odvzemom krvi in pregledom v AK ambulanti

Bolnikom smo razložili, naj navedejo le zdravila bRp/prehranska dopolnila, ki so jih vzeli izjemoma v enkratnem ali večkratnem odmerku, največ teden dni pred zadnjim pregledom v AK ambulanti in jih drugače ne uživajo redno.

➤ Nenamerno izpuščen odmerek zdravila Marevan®

Bolnike smo prosili naj navedejo, ali so v zadnjem tednu pozabili vzeti kakšen odmerek varfarina ali ga niso vzeli po svoji presoji ter kakšno je bilo število izpuščenih odmerkov. Bolniki naj ne bi navajali odmerkov, ki so jih izpustili po navodilu zdravnika (ob povišani vrednosti INR ali pred načrtovano operacijo).

3.4 ANALIZA PODATKOV

3.4.1 UREJENOST ZDRAVLJENJA

Kot urejenost zdravljenja smo upoštevali vrednost INR znotraj ciljnega območja, in sicer **2,5 – 3,5** pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami in **2,0-3,0** pri ostalih indikacijah (3). Pri bolnikih, ki so imeli v času opazovanja načrtovan operativni poseg, smo upoštevali le obiske ambulate/INR vrednosti, ko sočasno niso uporabljali nizkomolekularnih heparinov (NMH) in niso začasno prekinili jemanja varfarina, saj je bil takrat INR zaradi omenjenih razlogov iztirjen. Izločili smo tudi zabeležene obiske AK ambulate, ko je bolnik prišel le po nov recept za varfarin, ni pa bila izvedena laboratorijska kontrola.

Bolnike smo razvrstili v skupine glede na delež INR meritev, ki so bile v opazovanem obdobju raziskave znotraj ciljnega območja (Preglednica V).

Preglednica V: Oblikovanje skupin urejenosti glede na odstotek izmerjenih INR vrednosti v ciljnem območju

Skupina	% INR vrednosti v ciljnem območju
A	75-100
B	50-74
C	25-49
D	do 25

Za vsako posamezno meritev INR smo določili razred odstopanja, kot je prikazano v preglednici VI. Pri oblikovanju razredov smo upoštevali slovenske smernice za ambulantno vodenje AK zdravljenja iz leta 2017 (17).

Preglednica VI: Določitev razredov odstopanja za posamezno meritev INR (17)

	Razred	% odstopanja INR	Ciljno območje 2,0-3,0	Ciljno območje 2,5-3,5
INR Pod spodnjo mejo	1	<10%	Do 1,8	do 2,2
	2	10-30%	1,4-1,8	1,7-2,2
	3	>30%	Pod 1,4	Pod 1,7
INR Nad zgornjo mejo	4	<10%	Do 3,3	Do 3,8
	5	10-60%	3,3-4,8	3,8-5,6
	6	60-160%	4,8-7,8	5,6-9,0
	7	>160%	Nad 7,8	Nad 9,0

3.4.2 SOČASNA UPORABA DRUGIH ZDRAVIL NA RECEPT

Za vsakega bolnika smo pregledali njegovo sočasno terapijo z ostalimi zdravili na recept za 9 mesecev nazaj od dneva zadnjega obiska ambulante in v podatkovni bazi Lexicomp poiskali potencialne interakcije ostalih zdravil z varfarinom. Osredotočili smo se na interakcije, ki so glede na klinično pomembnost v tej podatkovni bazi označene s stopnjama D in X. Pri stopnji D se priporoča sprememba terapije (npr. režima odmerjanja, zamenjava zdravila), stopnja X pa pomeni, da je sočasna uporaba teh zdravil odsvetovana (10, 41). Iz podatkovne baze smo izpisali vse učinkovine, ki z varfarinom vstopajo v interakcije stopnje X in D in jih razvrstili glede na verjeten mehanizem interakcije (preglednici VII in VIII). Iz nabora smo izključili učinkovine, ki na slovenskem trgu niso dostopne.

Pri določenih učinkovinah je možnih več mehanizmov interakcij. Takšna primera sta fenitoin in fosfenitoin, kjer je možen mehanizem interakcije izpodrivanje varfarina iz vezavnih mest na plazemskih proteinih, kar se lahko kaže v povečanem AK učinku. Drugi možen mehanizem je indukcija citokromov, ki presnavljajo varfarin. Tak mehanizem ima za posledico zmanjšan AK učinek in lahko prejšnjega (zmanjšano vezavo na albumine) izniči. Zanimiv je tudi primer sočasne uporabe varfarina in sulfonamidov, kjer je povečan AK učinek lahko posledica treh možnih mehanizmov interakcij: zmanjšane vezave na albumine, inhibicije CYP2C9 in zaviranja sinteze vitamina K v telesu (31).

Preglednica VII: Učinkovine, ki glede na podatkovno bazo Lexicomp z varfarinom tvorijo interakcije stopnje X (31)

Verjeten mehanizem delovanja	Učinkovina	AK učinek varfarina ob sočasni uporabi
<i>Inhibicija metabolizma varfarina</i>	Tamoksifen	Povečan
<i>Neznan mehanizem</i>	hemin, mifepriston, streptokinaze	

Preglednica VIII: Zdravilne učinkovine, ki glede na podatkovno bazo Lexicomp z varfarinom tvorijo interakcije stopnje D (31)

Verjeten mehanizem delovanja	Učinkovina	AK učinek varfarina ob sočasni uporabi
<i>Inhibicija metabolizma varfarina</i>	alopurinol, amiodaron, kapecitabin, sulfonamidi in derivati, fluorouracil (sistemske), tegafur, flukonazol, fusidna kislina (sistemske), imatinib, metronidazol, mikonazol (topikalno), sorafenib, fibrična kislina in derivati	Povečan
<i>Indukcija metabolizma varfarina</i>	dabrafenib, aprepitant, karbamazepin, fenitoin, fosfenitoin, rifampicin, barbiturati, enzalutamid	Zmanjšan
<i>Izpodrivanje varfarina iz plazemskih proteinov</i>	fenitoin, fosfenitoin, sulfonamidi in derivati, fibrična kislina in derivati	Povečan
<i>Zaviranje normalne funkcije trombocitov</i>	NSAR, acetilsalicilna kislina in salicilati, klopidogrel	Povečan
<i>Zaviranje absorpcije varfarina</i>	sukralfat	Zmanjšan
<i>Zaviranje sinteze ali absorpcije vitamina K</i>	sukralfat, derivati sulfonamidov	Povečan
<i>Zmanjševanje sinteze/ povečana razgradnja od vitamina K odvisnih FSK</i>	fibrična kislina in derivati, androgeni	Povečan
<i>Povečanje koncentracije ali aktivnosti FSK</i>	estrogen in derivati, kombinacija estrogeni-progestini	Zmanjšan
<i>Povečanje koncentracije antitrombina III ali proteina C</i>	androgeni	Povečan

NSAR – nesteroidna protivnetna zdravila (nesteroidni antirevmatiki)

Poleg podatkovne baze Lexicomp smo tudi v drugih literaturnih virih poiskali učinkovine, ki naj bi pomembno vplivale na učinek varfarina in jih med interakcijami stopnje X in D v podatkovni bazi Lexicomp ni. Te učinkovine oz. skupine učinkovin so predstavljene v preglednici IX.

Preglednica IX: Učinkovine, ki pomembno vplivajo na učinek varfarina, a niso navedene v podatkovni bazi Lexicomp med stopnjama D in X (3, 8, 10, 17, 29, 31, 42).

Verjeten mehanizem delovanja	Učinkovina	AK učinek varfarina ob sočasni uporabi
Inhibicija metabolizma varfarina	izoniazid, vorikonazol, itrakonazol, itrakonazol, ketokonazol, metilprednizolon (sisemsko), fluvastatin, simvastatin, propafenon, omeprazol, citalopram, propranolol, dronedaron	Povečan
Zaviranje sinteze ali absorpcije vitamina K	tetraciklini, ciprofloksacin, orlistat, ostali antibiotiki	
Neznan mehanizem	entakapon, tramadol	

Če se je pri določanju števila vseh sočasno predpisanih zdravil z varfarinom ena učinkovina pojavila kot samostojna učinkovina in v kombinaciji (npr. paracetamol in paracetamol v kombinaciji s tramadolom), smo upoštevali vsako zdravilo posebej. Zdravil, ki imajo zanemarljivo sistemsko delovanje (npr. mazila, kapljice za oko), nismo upoštevali.

3.4.3 SOČASNA UPORABA ZDRAVIL BREZ RECEPTA IN PREHRANSKIH DOPOLNIL

Podatek glede rednega ali občasnega jemanja zdravil bRp ali prehranskih dopolnil smo pridobili iz vprašalnika. Pri bolnikih, ki so navedli redno uživanje zdravil bRp/prehranskih dopolnil, smo preverili morebitne posebnosti v terapiji z varfarinom (velika neurejenost, pogosto spreminjanje odmerkov). Za zdravila bRp/prehranska dopolnila, ki so jih bolniki vzeli izjemoma le nekaj dni pred pregledom, smo preverili njihov vpliv na zadnjo meritev INR. Posebej pozorni smo bili na zdravila, za katera je potencialni vpliv na učinek varfarina že poznan iz literature (npr. mikonazol oralni gel, ki je dostopen v lekarnah brez recepta ali prehranska dopolnila z ginkom (*Ginkgo biloba*) (29).

Pri mnogih rastlinskih pripravkih, živilih in prehranskih dopolnilih, ki bi naj vstopala v interakcijo z varfarinom, mehanizem interakcije ni natančno poznan ali pa se je vpliv na učinek AK terapije pokazal le v posameznih primerih. Kljub temu pa je pri njihovem uživanju potrebna previdnost, predhodni posvet z zdravnikom in večkrat tudi prilagoditev odmerka varfarina. Vpliv pogosto uporabljenih prehranskih dopolnil in rastlinskih pripravkov na učinek varfarina je skupaj z živilo predstavljen v preglednici X v poglavju 3.4.4 »Interakcije varfarina s hrano«.

3.4.4 INTERAKCIJE VARFARINA S HRANO

Pri bolnikih, ki so na terapiji z varfarinom, je pomemben stalen in uravnotežen vnos vitamina K s hrano. Živil, bogatih z vitaminom K, ni potrebno povsem izključiti iz jedilnika, važno je le, da ni njihov vnos tekom AK terapije preveč spremenljiv. Zanimalo nas je, ali imajo bolniki, pri katerih smo zabeležili uživanje večjih količin katerega izmed v vprašalniku naštetih živil, iztirjen INR ob zadnjem obisku AK ambulante.

Velik vpliv na učinek varfarina imajo tudi nekatere pri nas manj uporabljane rastline, kot sta grško seno ali sabljasti triplat in rastline tradicionalne kitajske medicine, npr. Danshen (*Salvia miltiorrhiza*), kitajska angelika (*Angelica sinensis*) in navadna kustovnica (*Lycium barbarum*) (31, 35). Primeri rastlin in živil, ki po literaturnih podatkih lahko vplivajo na AK učinek varfarina, so predstavljeni v preglednici X.

Preglednica X: Primeri rastlin in živil, ki lahko vplivajo na AK učinek varfarina (3, 29, 30, 32, 35)

Rastlina/živilo	Vpliv na AK učinek varfarina	Možen mehanizem interakcije
Brusnica	Poveča	Inhibicija CYP2C9
Česen	Poveča	Inhibicija agregacije trombocitov
Ginkgo biloba	Poveča	Inhibicija agregacije trombocitov
Grenivka	Poveča	Inhibicija CYP3A4
Grozdje	Poveča	Inhibicija CYP3A4 in CYP2C9
Kamilica	Poveča	In vitro inhibicija CYP1A2 in CYP3A4
Koencim Q10	Zmanjša	Poveča očistek obeh enantiomerov
Soja	Zmanjša ali poveča	- Inhibicija CYP3A4 in CYP2C9 in - vpliv zaradi vsebnosti vitamina K
Šentjanževka	Zmanjša	Indukcija CYP1A2, CYP2C9 in CYP3A4
Zeleni čaj (večje količine)	Zmanjša	Vsebuje manjše količine vitamina K in ostalih komponent (npr. flavonoidov), ki lahko vplivajo na metabolizem varfarina

3.4.5 VPLIV RAZLIČNIH DEJAVNIKOV NA TEDENSKI ODMEREK VARFARINA IN UREJENOST ZDRAVLJENJA Z VARFARINOM

Preverili smo ali spol, starost, indikacija za uporabo varfarina, kajenje in sočasna terapija z zdravili na recept značilno vplivajo na povprečen tedenski odmerek varfarina in na urejenost zdravljenja z varfarinom (% INR vrednosti znotraj ciljnega območja v opazovanem obdobju in razred odstopanja INR vrednosti). Pri bolnikih, ki so imeli v času opazovanja načrtovan poseg, smo pri določitvi urejenosti zdravljenja in tedenskega odmerka izločili obiske ambulante, ko so bolniki pred načrtovanim posegom prenehali z jemanjem varfarina ali so bili na premostitvenem zdravljenju z NMH. Pri bolnikih, ki so v vprašalniku navedli, da so največ en teden pred zadnjim obiskom AK ambulante izpustili

enega ali več odmerkov varfarina, smo bili dodatno pozorni na iztirjeno vrednost INR na zadnji kontroli.

3.4.6 STATISTIČNA OBDELAVA PODATKOV

Podatke smo obdelali s pomočjo računalniškega programa Microsoft Office Excel 2007 za Windows. Za statistično analizo smo uporabili program IBM SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences).

Najprej smo s Kolmogorov-Smirnovim testom preverili normalnost porazdelitve podatkov za analizo (tedenski odmerek, število obiskov AK ambulate, odstotek urejenosti zdravljenja z varfarinom in število sočasno predpisanih zdravil na recept, ki tvorijo interakcije z varfarinom). Ker normalnosti porazdelitve podatkov za delež INR vrednosti znotraj ciljnega območja nismo mogli preveriti po metodi Kolmogorov-Smirnova, smo za to spremenljivko uporabili Shapiro-Wilkov test. Rezultati testiranja normalnosti so prikazani v **prilogi 4**.

Ker so vsi omenjeni podatki odstopali od normalne porazdelitve, smo za preverjanje enakosti srednjih vrednosti dveh neodvisnih vzorcev uporabili neparametričen Mann-Whitneyev U test, v primeru več skupin pa smo analizo izvedli z neparametričnim Kruskal-Wallisovim testom. V obeh primerih je bila uporabljena 5% stopnja tveganja.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 PREUČEVANA SKUPINA BOLNIKOV

4.1.1 SPOL in STAROST

V raziskavi je sodelovalo 122 bolnikov, od tega 81 moških (66,4%) in 41 žensk (33,6%). Povprečna starost bolnikov je bila 72,8 let (74,8 let za ženske in 71,8 let za moške). Najstarejša bolnica je imela 89 let, najmlajša pa 45.

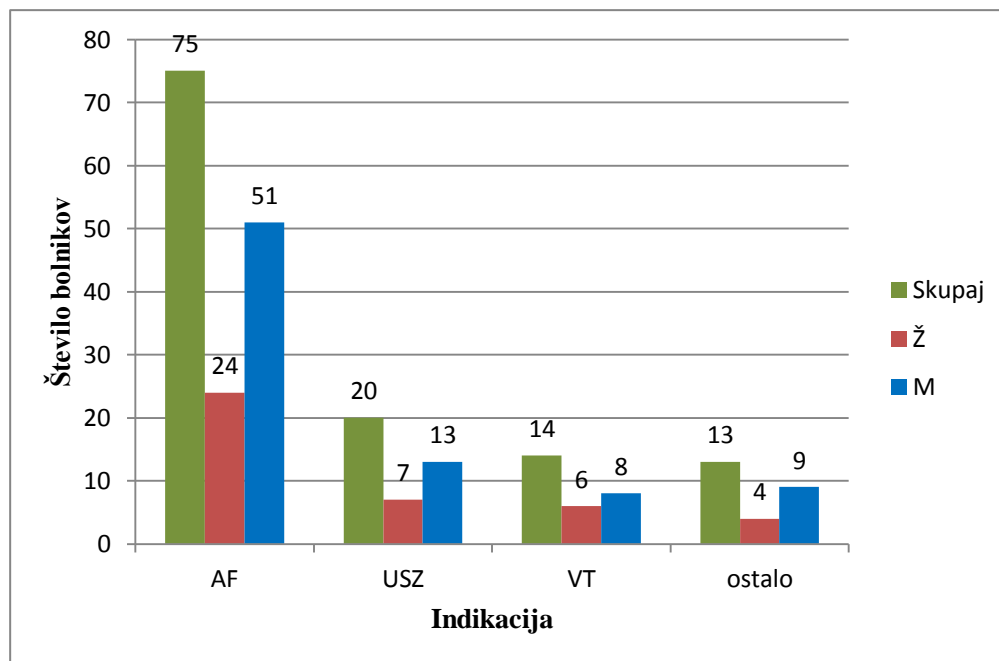
Glede na literaturne podatke je velika večina bolnikov, ki so na terapiji z varfarinom, starejša od 65 let (7). Tudi pri nas so večji delež sodelujočih predstavljali starostniki (65 let ali več) (preglednica XI).

Preglednica XI: Razporeditev bolnikov glede na spol in starost

STAROST	SKUPAJ število (% bolnikov)	ŽENSKE število (% žensk)	MOŠKI število (% moških)
< 65 let	25 (20,5%)	4 (9,8%)	21 (25,9%)
65 – 80 let	69 (56,6%)	26 (63,4%)	43 (53,1%)
>80 let	28 (22,9%)	11 (26,8%)	17 (21,0%)
Seštevok	122	41	81

4.1.2 INDIKACIJA

Literatura navaja, da je najpogostejša indikacija za kronično zdravljenje z varfarinom atrijska fibrilacija, predvsem po 65. letu starosti, če so prisotni dejavniki tveganja za embolijo pa tudi prej (7). Tudi v naši raziskavi je bila terapija z varfarinom najpogosteje uvedena zaradi **atrijske fibrilacije** (75 bolnikov oz. 61,5 %), sledijo **umetne srčne zaklopke** (20 bolnikov oz. 16,4 %) in **venski tromboembolizmi** (globoka venska tromboza ali pljučna embolija) (14 bolnikov oz. 11,5 %). Nekaj bolnikov (13 bolnikov oz. 10,6 %) je imelo druge, manj pogoste indikacije, ki smo jih združili pod imenom »ostale indikacije«. Indikacije so skupaj s številom bolnikov predstavljene na sliki 3.



Slika 3: Razporeditev bolnikov glede na indikacijo

(AF-atrijska fibrilacija, USZ- umetna srčna zaklopka, VT- venski tromboembolizem)

4.2 ANALIZA UREJENOSTI ZDRAVLJENJA Z VARFARINOM

V Preglednici XII je predstavljena razporeditev bolnikov po skupinah glede na delež izmerjenih vrednosti INR, ki so bile v opazovanem obdobju znotraj ciljnega območja. Mediana urejenosti bolnikov v opazovanem obdobju je bila 60,0 % (najmanj 9,1 %, največ 100%).

Preglednica XII: Razporeditev bolnikov po skupinah urejenosti glede na odstotek INR vrednosti, ki so v opazovanem obdobju znotraj ciljnega območja.

Skupina (% INR vrednosti znotraj ciljnega območja)	Število bolnikov (% bolnikov)
A (75-100 %)	37 (30,3 %)
B (50-74 %)	52 (42,6 %)
C (25-49 %)	30 (24,6 %)
D (<25 %)	3 (2,5 %)

Izmed 122 sodelujočih je imelo 10 bolnikov (8,2 %) povsem urejeno AK zdravljenje z varfarinom. Ti bolniki so imeli vse izmerjene INR vrednosti znotraj želenega območja, na vseh kontrolah v AK ambulanti, v celotnih 9 mesecih opazovanja. Majhen odstotek bolnikov, ki so imeli ustrezno vrednost INR pri vseh meritvah, potrjuje dejstvo, da je vrednosti INR zelo težko ohranjati v ciljnem območju skozi daljše časovno obdobje.

Največji delež bolnikov je imel 50-74 % urejenih INR vrednosti znotraj ciljnega območja. Zelo majhen delež bolnikov (2,5 %) je bil razvrščen v najslabše urejeno skupino D (manj kot 25% izmerjenih INR vrednosti znotraj ciljnega območja). Po literaturnih podatkih so kljub rednemu in natančnemu spremljanju v praksi bolniki pri terapiji z varfarinom približno polovico časa izven ciljnega terapevtskega območja (43). V naši raziskavi je imelo 33 bolnikov (27 %) INR vrednosti izven ciljnega območja pri več kot polovici kontrol. Zaradi majhnega števila bolnikov v skupini D smo pri nadaljnji statistični analizi skupini C in D združili (v nadaljevanju označeno kot skupina CD).

Zavedati se moramo, da je način, s katerim smo določili urejenost zdravljenja z varfarinom le približen pokazatelj urejenosti. Zaradi vsakodnevne izpostavljenosti dejavnikom, ki vplivajo na učinek varfarina (prehrana, zdravila, bolezenska stanja...), bi za natančno ovrednotenje urejenosti zdravljenja potrebovali pogostejše meritve INR vrednosti. Pri veliko študijah, kjer so raziskovali urejenost terapije z varfarinom, so to storili z izračunom časa v terapevtskem območju (TRR, angl. *time in therapeutic range*). Ta podatek nam poda odstotek časa, ko so bolnikove INR vrednosti znotraj terapevtskega območja. Običajno se TRR izračuna z uporabo Rosendaalove metode, pri kateri se s pomočjo linearne interpolacije določi INR vrednost za vsak dan med zaporednimi laboratorijskimi meritvami (44). Čeprav je omenjena metoda pogosto uporabljena v kliničnih študijah in boljša od alternativnih metod, ima tudi določene pomanjkljivosti. Realno pri bolniku, ki ima INR vrednost izven ciljnega območja, spremenijo odmerek varfarina in INR vrednost se v nekaj dneh predvidoma vrne v želeno območje. Če bi imel bolnik kontrolo INR nekaj dni po spremembi odmerka, bi bilo število dni, ko je INR izven ciljnega območja, precej manjše, kot v primeru, da je naslednja kontrola šele čez en mesec. Torej na TRR vrednosti vpliva tudi pogostost INR meritev in pri redkejših meritvah je lahko TRR lažno nizek (45). Za vsako posamezno izmerjeno INR vrednost smo določili razred odstopanja (preglednica VI, v poglavju 3.4.1). Skupno je bilo pri vseh bolnikih izmerjenih 1077 INR vrednosti, od tega jih je bilo v ciljnem območju 629 (58,4 %), nad ciljnim območjem 218 (20,3 %) in 230 (21,4 %) pod ciljnim območjem. 3 bolniki so imeli po eno INR meritev iztirjeno več

kot 160% nad zgornjo mejo ciljnega območja (razred 7). Delež INR meritev v posameznem razredu odstopanja prikazuje preglednica XIII.

Preglednica XIII: Razvrstitev vseh izmerjenih INR vrednosti po razredih odstopanja

Razred	0	Pod ciljnim območjem			Nad ciljnim območjem			
		1	2	3	4	5	6	7
Število meritev	629	108	97	25	91	111	13	3
Odstotek meritev	58,4	10,0%	9,0%	2,3%	8,5%	10,3%	1,2%	0,3%

Legenda: Razred 0 (INR vrednosti so znotraj ciljnega območja), Razred 1 (<10% odstopanja pod spodnjo mejo), razred 2 (10-30 % odstopanje pod spodnjo mejo), razred 3 (>30 % odstopanje pod spodnjo mejo), razred 4 (<10 % odstopanje nad zgornjo mejo), razred 5 (10-60 % odstopanje nad zgornjo mejo), razred 6 (60-160 % odstopanje nad zgornjo mejo), razred 7 (>160 % odstopanje nad zgornjo mejo)

V podobni raziskavi glede urejenosti zdravljenja z varfarinom, izvedeni na Kliniki Golnik, so rezultati pokazali urejenost bolnikov (INR vrednosti znotraj ciljnega območja) skozi celotno opazovano obdobje pri 11% bolnikov, kar je nekoliko višji odstotek kot pri naših rezultatih (8,2 %). V isti raziskavi so v primerjavi z našimi rezultati izračunali tudi večji delež vseh izmerjenih INR vrednosti znotraj ciljnega območja (69 %), ter nižja deleža izmerjenih INR vrednosti nad ciljnim območjem (17 %) in pod ciljnim območjem (14 %) (46). Bolj primerljive rezultate z našimi so dobili v raziskavi, kjer so pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo izračunali 61% INR vrednosti v ciljnem območju (47). V retrospektivni kohortni raziskavi so izračunali TRR 58,76%, kar nam lahko služi za približno primerjavo z mediano urejenosti bolnikov v naši raziskavi (60,0 %) (48).

4.3 TEDENSKI ODMEREK

Odmerek varfarina se med posamezniki lahko zelo razlikuje in znaša najmanj 0,5 mg in največ 50 mg dnevno (7). V naši raziskavi je mediana tedenskega odmerka vseh sodelujočih znašala **30,8 mg** (najmanj 9,6 mg in največ 72,7 mg).

4.3.1 VPLIV UREJENOSTI ZDRAVLJENJA NA TEDENSKI ODMEREK

V preglednici XIV so prikazani tedenski odmerki varfarina za posamezne skupine urejenosti. Najvišji tedenski odmerek so prejeli bolniki iz skupine B (50-74 % INR vrednosti v ciljnem območju), najnižjega pa bolniki iz skupine CD (urejenost na manj kot

polovici kontrol), vendar se skupine urejenosti glede na rezultate statistične analize značilno ne razlikujejo med seboj v tedenskih odmerkih (Kruskal-Wallisov test, $H(2)=1,66$, $p=0,436$).

Preglednica XIV: Tedenski odmerki posameznih skupin urejenosti

Skupina urejenosti	Mediana tedenskih odmerkov (razpon)
A (75-100 %)	31,5 mg (15,0-72,0 mg)
B (50-74 %)	32,3 mg (10,5-63,8 mg)
CD (<50 %)	28,6 mg (9,6-72,7 mg)

4.4 VPLIV RAZLIČNIH DEJAVNIKOV NA TEDENSKI ODMEREK IN UREJENOST ZDRAVLJENJA Z VARFARINOM

4.4.1 VPLIV SPOLA

4.4.1.1 Vpliv spola na delež INR vrednosti znotraj ciljnega območja

Mediana deleža INR vrednosti znotraj ciljnega območja v opazovanem obdobju je bila pri ženskah in moških enaka (60 %; 9,1-100 % za ženske in 60 %; 20-100 % za moške). Večji delež žensk (12,2%) je imelo vse INR meritve znotraj ciljnega območja, kot pri moških (6,2 %). Največji delež moških je bilo razvrščenih v skupino B (50-74 % INR meritev znotraj ciljnega območja), pri ženskah pa jih je bilo največ v najbolj urejeni skupini A, ki predstavlja ustreznost INR vrednosti na 75-100 % kontrol. Kljub temu, da se med ženskami in moškimi odstotki v posameznih skupinah urejenosti nekoliko razlikujejo, pa statistična analiza značilnih razlik med spoloma v % INR vrednosti znotraj ciljnega območja ni potrdila (Mann Whitneyev test, $U=1666$, $p=0,976$).

Razvrstitev moških in žensk po skupinah urejenosti INR vrednosti prikazuje preglednica XV.

Preglednica XV: Razlike v urejenosti zdravljenja med spoloma

Skupina (% INR vrednosti znotraj ciljnega območja)	Število žensk (% žensk)	Število moških (% moških)
A (75-100%)	15 (36,6%)	22 (27,2%)
B (50-74%)	14 (34,2%)	38 (46,9%)
C in D (<50%)	12 (29,2%)	21 (25,9%)

V retrospektivni raziskavi, kjer so ugotavljali dejavnike, ki napovedujejo stabilen INR v daljšem časovnem obdobju, so potrdili moški spol kot značilen napovedni dejavnik stabilnosti (49). V raziskavi na Kliniki Golnik so primerjali skupino bolnikov, ki so imeli urejen INR v celotnem opazovanem obdobju s skupino, ki je imela neurejeno AK zdravljenje. V slednji so bili v večjem deležu zastopani moških in starejši od 75 let, a razlike niso bile statistično pomembne (46).

4.4.1.2 Vpliv spola na razred odstopanja INR vrednosti

Glede na to, da med spoloma ni bilo značilnih razlik pri vplivu na odstotek INR meritev znotraj ciljnega območja, tudi v posameznih razredih odstopanja INR meritev večjih razlik nismo pričakovali. Pri obeh spolih je podoben delež INR vrednosti v razredu 0, ki predstavlja INR vrednosti znotraj ciljnega območja. Odstotek vseh INR meritev pod ciljnim območjem (razredi 1-3) je bil pri ženskah nekoliko višji (23,6 %) kot pri moških (20,3 %). Odstotek INR meritev nad ciljnim območjem pa je bil višji pri moških (20,9 %) kot pri ženskah (18,8 %). V preglednici XVI so predstavljene razlike med razredi odstopanj INR vrednosti med obema spoloma.

Preglednica XVI: Primerjava deleža INR meritev v posameznem razredu odstopanj med spoloma

	Razred odstopanja	Ženske (N=351)	Moški (N=726)
	0	202 (57,6 %)	427 (58,8 %)
Pod ciljnim območjem	1	40 (11,4 %)	68 (9,4 %)
	2	30 (8,5 %)	67 (9,2 %)
	3	13 (3,7 %)	12 (1,7 %)
		23,6%	20,3 %
Nad ciljnim območjem	4	30 (8,5 %)	61 (8,4 %)
	5	33 (9,4 %)	78 (10,7 %)
	6	2 (0,6 %)	11 (1,5 %)
	7	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)
		18,8%	20,9 %

4.2.1.3 Vpliv spola na tedenski odmerek varfarina

Mediana tedenskega odmerka je bila pri ženskah nižja (**27,0 mg (10,3-63,8 mg)**), kot pri moških (**31,5 mg (9,6-72,7 mg)**), kar se sklada z rezultati veliko izvedenih študij, kjer so prav tako ugotovili, da imajo ženske potrebo po nižjih odmerkih varfarina v primerjavi z moškimi (22, 24, 26, 50). V naši raziskavi znaša razlika median v tedenskem odmerku med spoloma 4,5 mg, vendar ni statistično značilna (Mann Whitneyev test, $U=1382,5$, $p=0,132$).

Na podoben način so v dveh raziskavah preverjali vpliv spola na višino tedenskega odmerka. V prvi so ženske prejemale 2,55 mg nižji odmerek kot moški (25), v drugi raziskavi pa je odmerek za ženske znašal $36,15 \pm 15,43$ mg in za moške $39,44 \pm 14,21$ mg (50). V obeh raziskavah kljub nižjemu tedenskemu odmerku pri ženskah značilne razlike med spoloma niso potrdili. Nasprotno so rezultati obširne kohortne raziskave potrdili značilno razliko med spoloma, pri čemer so ženske potrebovale 4,5 mg nižji tedenski odmerek kot moški (26).

4.4.2 VPLIV STAROSTI

4.4.2.1 Vpliv starosti na delež INR vrednosti znotraj ciljnega območja

Preglednica XVII prikazuje vpliv starosti na odstotek INR vrednosti, ki so bile v opazovanem obdobju znotraj ciljnega območja. Pri vseh starostnih skupinah je največji delež bolnikov v skupini B, ki predstavlja 50-74 % urejenih izmerjenih INR vrednosti.

Preglednica XVII: Urejenost zdravljenja glede na starost bolnikov

Skupina (% INR vrednosti znotraj ciljnega območja)	<65 let (N=25)	65-80 let (N=69)	>80 let (N=28)
A (75-100 %)	6 (24 %)	24 (34,8 %)	7 (25,0 %)
B (50-74 %)	11 (44 %)	28 (40,6 %)	13 (46,4 %)
CD (< 50 %)	8 (32 %)	13 (24,6 %)	8 (28,6 %)

Predpostavili smo, da bodo imeli starejši bolniki zaradi polifarmakoterapije in več pridruženih bolezenskih stanj manj urejeno terapijo z varfarinom. Nasprotno z našimi pričakovanji je v najbolj urejeni skupini A najnižji odstotek (24,0 %) najmlajših bolnikov (pod 65 let), ki imajo obenem med vsemi starostnimi skupinami tudi najvišji delež v skupini CD (manj kot 50 % INR vrednosti v ciljnem območju). Statistična analiza ni potrdila značilnih razlik v % INR vrednosti v ciljnem območju med posameznimi starostnimi skupinami (Kruskal Wallisov test, $H(2)=0,914$, $p=0,633$). Ugotavljali smo tudi ali se razlikuje starost bolnikov med skupinami urejenosti. Mediana starosti pri bolnikih v skupini A je bila 76 let (49-86 let), v skupini B 75 let (45-87 let) in v skupini CD 73 let (46-89 let). Razlike v starosti med skupinami urejenosti niso bile značilne (Kruskal Wallisov test, $H(2)=0,197$, $p=0,906$). Rezultate, ki nakazujejo na večjo urejenost zdravljenja starejših bolnikov so dobili v retrospektivni raziskavi, kjer so pri skupini bolnikov na terapiji z varfarinom ugotavljali dejavnike, ki vplivajo na stabilnost INR vrednosti. Ugotovili so statistično značilno povezavo med dolgotrajno stabilnostjo INR in starostjo nad 70 let (49).

4.4.2.2 Vpliv starosti na razred odstopanja INR vrednosti

V preglednici XVIII so za različne starostne skupine predstavljeni deleži izmerjenih INR vrednosti glede na razrede odstopanj. Pričakovali smo najvišje odstotke iztirjenih INR vrednosti pri najstarejših bolnikih, vendar se med posameznimi razredi deleži INR vrednosti glede na starostno skupino ne razlikujejo bistveno. Bolniki iz starostne skupine 65-80 let so imeli rahlo višji delež INR vrednosti znotraj ciljnega območja glede na ostali dve starostni skupini. Bolniki, stari več kot 80 let so imeli najnižji delež vrednosti nad

zgornjo mejo ciljnega območja (18,2 %) in obenem najvišji odstotek INR vrednosti pod spodnjo mejo ciljnega območja (26,3 %) izmed vseh starostnih skupin.

Preglednica XVIII: Razlike razredov odstopanj INR vrednosti med starostnimi skupinami

Razred odstopanja	<65 let (N=239)		65-80 let (N=584)		>80 let (N=254)	
0	135 (56,5 %)		353 (60,4 %)		141 (55,5 %)	
1	25 (10,5 %)	23,5 %	49 (8,4 %)	18,4 %	34 (13,4 %)	26,3 %
2	25 (10,5 %)		46 (7,9 %)		26 (10,2 %)	
3	6 (2,5 %)		12 (2,1 %)		7 (2,7 %)	
4	21 (8,8 %)	20 %	52 (8,9 %)	21,2 %	18 (7,1 %)	18,2 %
5	24 (10,0 %)		66 (11,3 %)		21 (8,3 %)	
6	2 (0,8 %)		4 (0,7 %)		7 (2,8 %)	
7	1 (0,4 %)		2 (0,3 %)		0 (0 %)	

4.4.2.3 Vpliv starosti na tedenski odmerek varfarina

Vpliv bolnikove starosti na vzdrževalni odmerek varfarina je neodvisen od pridruženih obolenj in sočasne terapije z ostalimi zdravili. Z vsakim desetletjem se odmerek zniža za približno 10 % (51). V preglednici XIX so predstavljene razlike median tedenskih odmerkov med različnimi starostnimi skupinami.

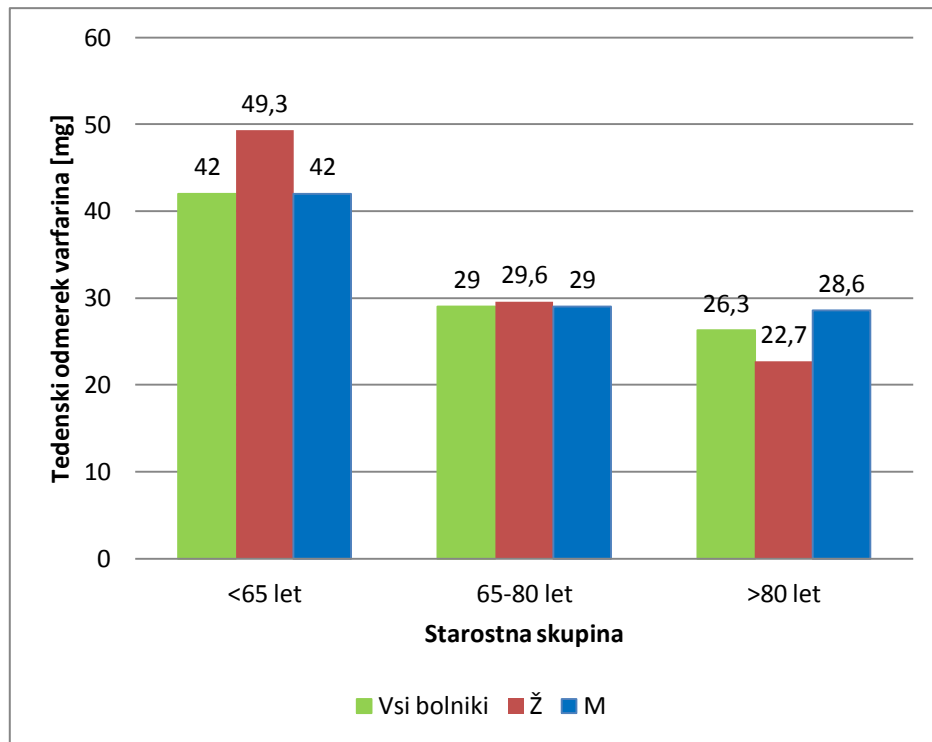
Preglednica XIX: Mediane in razponi tedenskih odmerkov varfarina pri vseh bolnikih in ločeno po spolu

Tedenski odmerek [mg]	<65 let	65-80 let	>80 let
vsi bolniki (N=122)	42,0 (15,0–72,7)	29,0 (9,6–55,5)	26,3 (10,3–62,3)
ženske (N=41)	49,3 (25,5–63,8)	29,6 (18,2–49,9)	22,7 (10,3–45,0)
moški (N=81)	42,0 (15,0–72,7)	29,0 (9,6–55,5)	28,6 (16,5–62,3)

Iz preglednice XIX je razvidno, da so starejši bolniki potrebovali nižji tedenski odmerek kot mlajši. Rezultati statistične analize so potrdili značilno razliko v tedenskem odmerku varfarina pri preučevanih starostnih skupinah (Kruskal Wallisov test, $H(2)= 11,69$, $p=0,03$). Značilne razlike v tedenskem odmerku so med starostnima skupinama <65 let in 65-80 let ($p=0,025$) ter med starostnima skupinama <65 let in >80 let ($p=0,02$), medtem ko med starostnima skupinama >80 let in 65-80 let razlika v odmerku ni značilna ($p=0,517$).

Višino tedenskega odmerka glede na starost in spol smo prikazali na sliki 4. Padec višine tedenskega odmerka s starostjo je opazen pri obeh spolih. Najnižji tedenski odmerek so prejemale ženske v starostni skupini >80 let. V raziskavi, kjer so preverjali razlike med tedenskimi odmerki osmih različnih starostnih skupin, so ugotovili, da je pri višji starosti tedenski odmerek varfarina značilno nižji. Starostniki med 80 in 89 letom so imeli povprečen tedenski odmerek 24,82 mg, kar je bila skoraj prepolovljena vrednost povprečnega odmerka štirih mlajših starostnih skupin (20-59 let) (50). Podobne rezultate podajajo tudi ostale raziskave, ki povezujejo višjo starost s potrebo po nižjih odmerkih varfarina in navajajo znižanje tedenskega odmerka za 0,4 mg pri vsakem dodatnem letu (26) oz. 2,4 mg manj za vsako dodatno desetletje starosti (25). V naši raziskavi je razlika v medianah tedenskega odmerka med starostnima skupinama <65 let (povprečna starost bolnikov znotraj skupine 58 let) in >80 let (povprečna starost bolnikov 84 let) 15,7 mg, kar pomeni, da se je za vsako desetletje starosti odmerek znižal povprečno za 6,1 mg oz. za 0,6 mg pri vsakem dodatnem letu starosti, kar je več v primerjavi z literaturnimi podatki (25, 26). Podobno z literaturo se zmanjša tedenski odmerek varfarina med skupinama 65-80 let (povprečna starost 74 let) in >80 let (povprečna starost 84 let), saj se je med starostnima skupinama mediana odmerka v 10 letih povprečno znižala za 2,7 mg.

Na sliki 4 je opazna velika razlika median tedenskih odmerkov med starostnima skupinama <65 let in 65-80 let (odmerek v starejši skupini nižji za 13 mg). Vpliv spola ni tako očiten, saj so ženske v najstarejši starostni skupini potrebovale nižji tedenski odmerek varfarina kot moški, v ostalih dveh starostnih skupinah pa višjega.



Slika 4: Vpliv spola in starostni na povprečen tedenski odmerek

4.4.3 VPLIV INDIKACIJE

4.4.3.1 Vpliv indikacije na urejenost zdravljenja z varfarinom

Pri vključenih bolnikih smo preverili tudi vpliv indikacije za uvedbo varfarina na % INR vrednosti znotraj ciljnega območja. Rezultati so prikazani v preglednici XX. V skupini CD (manj kot 50 % INR vrednosti znotraj ciljnega območja) zasedajo najvišje odstotke bolniki z umetnimi srčnimi zaklopkami (40 %). Hkrati je pri tej skupini tudi višji delež bolnikov v najbolj urejeni skupini A, v primerjavi z bolniki z atrijsko fibrilacijo in venskimi tromboembolizmi, med katerimi pri deležu v skupini A ni bistvene razlike. Med skupinami indikacij za uvedbo zdravljenja značilnih razlik glede na urejenost nismo potrdili (Kruskal Wallisov test, $H(3)=3,34$, $p=0,342$). Pri raziskavi, kjer so se ukvarjali z urejenostjo AK zdravljenja bolnikov, ki prejema varfarin, prav tako niso potrdili značilnih razlik med najbolj in najmanj urejeno skupino glede na indikacijo za uvedbo AK zdravljenja (46).

Preglednica XX: Vpliv indikacije na urejenost zdravljenja

Skupina	AF (N=75)	USZ (N=20)	VT (N=14)	OSTALO (N=13)
A (75-100 %)	20 (26,6 %)	7 (35 %)	4 (28,6 %)	6 (46,1 %)
B (50-74 %)	35 (46,7 %)	5 (25 %)	7 (50 %)	5 (38,5 %)
CD (<50 %)	20 (26,7 %)	8 (40 %)	3 (21,4 %)	2 (15,4 %)

Legenda: AF (atrijska fibrilacija), USZ (umetna srčna zaklopka), VT (venski tromboembolizem)

4.4.3.2 Vpliv indikacije na razred odstopanja INR vrednosti

V preglednici XXI so predstavljeni razredi odstopanj INR meritev glede na indikacijo. Pri vseh indikacijah so imeli bolniki višji odstotek iztirjenih INR vrednosti pod spodnjo mejo ciljnega območja, kot nad zgornjo mejo ciljnega območja, razen bolniki z atrijsko fibrilacijo. Bolniki z atrijsko fibrilacijo so tudi edini, pri katerih so se pojavile INR vrednosti v skrajnem razredu odstopanja (razred 7, odstopanje >160 %) nad ciljnim območjem, kar pomeni povečano tveganje za krvavitve. Bolniki z umetno srčno zaklopko pa so med vsemi indikacijami zasedali najvišji odstotek v skrajnem razredu odstopanja pod spodnjo mejo ciljnega območja (razred 3), kar predstavlja povečano tveganje za trombozo.

Preglednica XXI: Razlike med razredi odstopanja pri različnih indikacijah

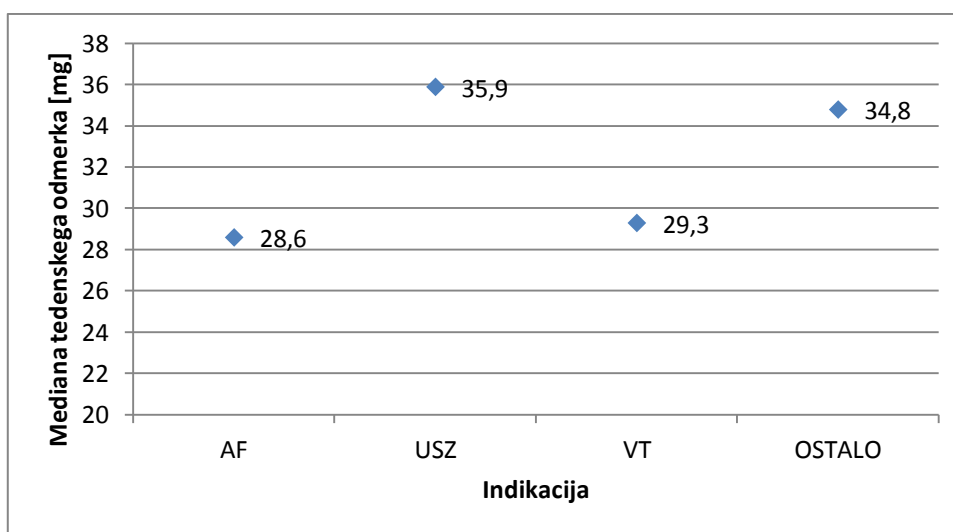
Razred	AF (N=638) število (delež)		USZ (N=202) število (delež)		VZ (N=130) število (delež)		Ostalo (N=107) število (delež)	
0	368 (57,7 %)		110 (54,5 %)		78 (60,0 %)		73 (68,2 %)	
1	51 (8,0%)	17,7 %	25 (12,4%)	32,7 %	17 (13,1%)	26,2 %	15 (14%)	19,6 %
2	51 (8,0%)		26 (12,9%)		14 (10,8%)		6 (5,6%)	
3	11 (1,7%)		11 (5,4 %)		3 (2,3%)		0 (0%)	
4	66 (10,3%)	24,6 %	11 (5,4 %)	14,8 %	9 (6,9%)	13,8 %	5 (4,7%)	12,2 %
5	78 (12,2%)		18 (8,9 %)		7 (5,4%)		8 (7,5%)	
6	10 (1,6 %)		1 (0,5 %)		2 (1,5%)		0 (0%)	
7	3 (0,5 %)		0 (0 %)		0 (0%)		0 (0%)	

AF- atrijska fibrilacija, USZ- umetna srčna zaklopka, VT- venski tromboembolizem

Rezultate lahko primerjamo s študijo, kjer so pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo zabeležili 39 % vrednosti izven ciljnega območja (23 % pod in 16 % nad ciljnim območjem) (47). V naši raziskavi je bil delež iztirjenih INR za bolnike z atrijsko fibrilacijo nekoliko višji (42,3 %), je bil pa obratno, kot pri primerjalni študiji, manjši delež INR vrednosti pod ciljnim območjem (17,7 %) in višji delež INR vrednosti nad ciljnim območjem (24,6 %).

4.4.3.3 Vpliv indikacije na tedenski odmerek varfarina

Zanimalo nas je, če se pri različnih indikacijah pojavljajo značilne razlike v višini tedenskega odmerka. Rezultati so predstavljeni na sliki 5. Mediana tedenskega odmerka je bila največja pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami (**35,9 mg (9,6-72,0 mg)**), sledijo bolniki z ostalimi indikacijami (**34,8 mg (15,0-62,3 mg)**), najnižji pa so odmerki pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (**28,6 mg (10,3-72,7 mg)**) in venskimi tromboembolizmi (**29,3 mg (16,7-63,8 mg)**). Med skupinami bolnikov z različnimi indikacijami statistična analiza ni potrdila značilnih razlik glede tedenskega odmerka (Kruskal Wallisov test, $H(3)=4,70$, $p=0,195$). Podobnih študij, ki bi med seboj primerjale tedenske odmerke varfarina med skupinami bolnikov z različnimi indikacijami, nismo zasledili.



Graf 3: Mediana tedenskih odmerkov pri različnih indikacijah
(AF- atrijska fibrilacija, USZ- umetna srčna zaklopka, VT- venski tromboembolizem)

4.4.4 VPLIV KAJENJA

4.4.4.1 Vpliv kajenja na delež INR vrednosti znotraj ciljnega območja

Bolnikov, ki so se opredelili kot redni kadilci je bilo 7 (5,7 %). Preglednica XXII prikazuje razporeditev bolnikov glede na delež INR vrednosti znotraj ciljnega območja. Glede na to, da je skupina kadilcev proti nekadilcem zelo majhna, o vplivu kajenja na urejenost terapije z varfarinom težko govorimo. Rezultati statistične analize med skupino kadilcev in nekadilcev niso potrdili značilnih razlik glede deleža INR vrednosti znotraj ciljnega območja (Mann Whitneyev test, $U=415$, $p=0,89$). V preglednici XXIII je prikazan vpliv kajenja na razred odstopanja INR vrednosti. Skoraj enak delež INR meritev je pri obeh skupinah znotraj ciljnega območja (razred 0), skrajne razrede odstopanj (razred 3 in razred 7) pa zasedajo le INR vrednosti pri nekadilcih. Predvidevamo, da bi se večji vpliv na urejenost terapije z varfarinom poznal ob pričetku ali ukinitvi kajenja, saj tudi literatura v takšnih primerih opozarja na posebno previdnost (8, 33). Omenjenih primerov v našem vzorcu bolnikov nismo zabeležili.

Preglednica XXII: Vpliv kajenja na urejenost zdravljenja z varfarinom

	Kadilci (N=7)	Nekadilci (N=115)
A (75-100 %)	3 (42,9 %)	34 (29,6 %)
B (50-74 %)	1 (14,3 %)	51 (44,3 %)
CD (<50 %)	3 (42,9 %)	30 (26,1 %)

Preglednica XXIII: Razlike med razredi odstopanja INR vrednosti med kadilci in nekadilci

Razred odstopanja	Kadilci (n=62)		Nekadilci (n=1015)	
0	36 (58,0 %)		593 (58,4 %)	
1	5 (8,1 %)	24,2 %	103 (10,1 %)	21,2 %
2	10 (16,1 %)		87 (8,6 %)	
3	0 (0 %)		25 (2,5 %)	
4	5 (8,1 %)	17,8 %	86 (8,5 %)	20,4 %
5	6 (9,7 %)		105 (10,3 %)	
6	0 (0 %)		13 (1,3 %)	
7	0 (0 %)		3 (0,3 %)	

4.4.4.2 Povezava kajenja in tedenskega odmerka varfarina

Tedenski odmerek kadilcev je bil višji (**45,0 mg (25,9-72,7mg)**) kot pri nekadilcih (**29,7 mg (9,6-63,8 mg)**). Razlika v odmerku je značilno različna (Mann Whitneyev test, $U=613,5$, $p=0,02$). V več raziskavah, kjer so preučevali učinek kajenja na odmerke varfarina, so prav ugotovili potrebo po 12,3 % oz. 13,21 % višjih odmerkih varfarina pri kadilcih, kot pri nekadilcih (33). Kljub slabo reprezentativnemu vzorcu lahko dobljeni rezultati naše raziskave nakazujejo vpliv kajenja na potreben odmerek varfarina. Ker so med kadilci prevladovali bolniki, mlajši od 65 let (71,4 %), so lahko razlike v odmerku med kadilci in nekadilci tudi odraz starostnih razlik.

4.5 ŠTEVILO OBISKOV AMBULANTE V 9 MESECIH

Mediana števila obiskov vseh bolnikov AK ambulante v 9 mesecih je bila 9 (5-19). Izmed 122 sodelujočih je 24 bolnikov imelo načrtovan poseg v času opazovanega obdobja, kar je pomenilo tudi natančnejše spremljanje INR in pogostejše kontrole pred in po načrtovanem posegu zaradi uvedbe NMH aličasne ukinitve varfarina. Pri teh bolnikih je bila zato mediana obiskov višja (12 obiskov; 8-17 obiskov), kot pri bolnikih brez načrtovanega posega (8 obiskov; 5-19 obiskov).

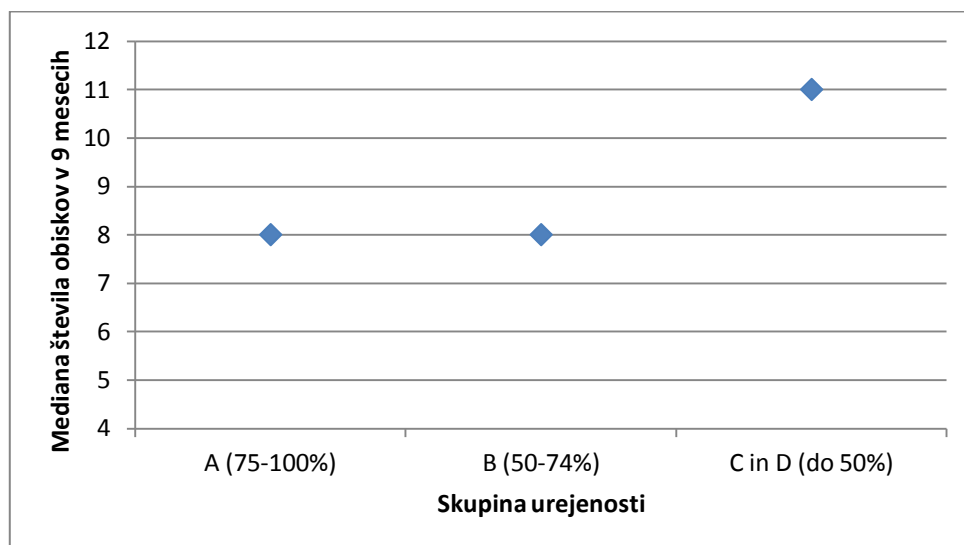
Brez upoštevanja obiskov v AK ambulanti, ko je bolnik imel iztirjen INR zaradi načrtovanih sprememb v terapiji (v krajšem časovnem obdobju pred in po posegu), je povprečno število obiskov vseh bolnikov je z upoštevanjem spremenjenega števila obiskov znašalo 8 (5-19 obiskov).

4.5.1 VPLIV UREJENOSTI NA ŠTEVILO OBISKOV AMBULANTE

Preverili smo, če z večjo neurejenostjo narašča število obiskov AK ambulante. Rezultati so prikazani na sliki 6. Pri najmanj urejeni skupini CD je bila mediana obiskov v 9 mesecih največja – **11 obiskov (6-19 obiskov)**, medtem ko med skupinama A in B v obiskih ni razlik (za skupino A znaša mediana **8 obiskov (5-10 obiskov)** in za skupino B **8 obiskov (6-11 obiskov)**). Preverili smo, ali se skupine urejenosti med seboj značilno razlikujejo glede na število obiskov v AK ambulanti. Statistična analiza je potrdila značilen vpliv urejenosti na število obiskov (Kruskal Wallisov test, $H(2)=36,13$, $p<0,001$). Med skupinama A (75-100% INR vrednosti znotraj ciljnega območja) in B (50-74% INR vrednosti znotraj ciljnega območja) ni značilnih razlik ($p=0,493$), medtem kot so rezultati

med skupinama A in CD (do 50% INR vrednosti znotraj ciljnega območja) ter skupinama B in CD potrdili statistično značilne razlike (v obeh primerih $p < 0,001$).

V podobni raziskavi, opravljeni na kliniki Golnik, so dokazali značilno višje število obiskov AK ambulante pri bolnikih, ki so imeli neurejeno AK zdravljenje skozi celotno opazovalno obdobje v primerjavi z bolniki, ki so imeli AK zdravljenje v 9 mesečnem obdobju urejeno (46).



Slika 6: Mediana obiskov v AK ambulanti v opazovanem obdobju pri različnih skupinah urejenosti

4.5.2 VPLIV RAZREDA Odstopanja INR NA ŠTEVILO OBISKOV V AK AMBULANTI

Smernice za vodenje AK zdravljenja z varfarinom za vsak razred odstopanja INR vrednosti navajajo primerno ukrepanje in priporočeno število dni do naslednje kontrole (npr. pri iztirjenju INR vrednosti za 10-60 % nad zgornjo mejo ciljnega območja (razred 5) se glede na smernice svetuje ponovna kontrola čez 3-7 dni od dneva pregleda, pri iztirjenju INR vrednosti za več kot 160 % nad zgornjo mejo (razred 7) se priporoča kontrola naslednji dan) (17). V raziskavi na Kliniki Golnik so ugotovili, da so bolniki, katerih INR vrednost je od ciljnega območja manj odstopala, imeli daljše obdobje do naslednje kontrole (46). V naši raziskavi smo zato predpostavili, da bodo v skrajnih razredih odstopanja INR vrednosti bolniki z večjim številom kontrol. Dobljeni rezultati so predstavljeni v preglednici XXV.

Rezultati so v skladu z našimi pričakovanji, saj so imeli bolniki z najnižjim številom kontrol (5-7 kontrol) izmed vseh treh skupin najvišji delež INR meritev (72,0 %) znotraj ciljnega območja. Delež INR meritev v razredu 0 je padal z večanjem števila kontrol. Iz rezultatov lahko vidimo, da je v skladu s smernicami v primeru večjih odstopanj INR od ciljnih vrednosti število obiskov v AK ambulanti večje.

Preglednica XXV: Vpliv števila obiskov AK ambulante na razred odstopanja INR vrednosti

Razred odstopanja	5-7 obiskov (N=272)		8-10 obiskov (N=532)		Nad 10 obiskov (N=273)	
0	196 (72,0 %)		330 (62,0 %)		103 (37,7 %)	
1	21 (7,7 %)	14,3 %	54 (10,2 %)	17,9 %	33 (12,1 %)	35,2 %
2	15 (5,5 %)		37 (6,9 %)		45 (16,5 %)	
3	3 (1,1 %)		4 (0,8 %)		18 (6,6 %)	
4	23 (8,5 %)	13,7 %	46 (8,6 %)	20,1 %	22 (8,1 %)	27,1 %
5	13 (4,8 %)		60 (11,3 %)		38 (13,9 %)	
6	1 (0,4 %)		1 (0,2 %)		11 (4,0 %)	
7	0 (0 %)		0 (0 %)		3 (1,1 %)	

4.5.3 VPLIV ŠTEVILA OBISKOV AK AMBULANTE NA TEDENSKI ODMEREK

Pri bolnikih, ki so v opazovalnem obdobju imeli nad 10 kontrolnih pregledov v AK ambulanti, je bil tedenski odmerek varfarina (**31,9 mg (14,5-52,6 mg)**) zelo podoben kot pri skupini bolnikov, ki so v obdobju 9 mesecev potrebovali le 5-7 kontrol (**31,5mg (16,5-57,0mg)**). Najnižjega tedenski odmerek so imeli bolniki, ki so na kontrolo prišli 8-10 krat (**29,8mg (9,6-72,7mg)**) (preglednica XXVI).

Preglednica XXVI: Vpliv števila obiskov na tedenski odmerek varfarina

Število kontrol	Odmerek (razpon)
5-7 (N=41)	31,5 mg (16,5-57,0 mg)
8-10 (N=60)	29,8 mg (9,6-72,7 mg)
nad 10 (N=21)	31,9 mg (14,5-52,6 mg)

4.5.4 VPLIV STAROSTI NA ŠTEVILO OBISKOV AK AMBULANTE

Za posamezne starostne skupine smo izračunali mediano obiskov AK ambulate v 9 mesecih. Kljub začetnemu predvidevanju, da bodo starejši bolniki potrebovali večje število kontrol kot mlajši, rezultati niso pokazali razlik med posameznimi starostnimi skupinami, saj je bila mediana obiskov pri vseh starostnih skupinah enaka (preglednica XXVII). Podatek se sklada z ugotovitvami, da starost bolnika ni značilno vplivala na odstotek INR vrednosti znotraj ciljnega območja v opazovanem obdobju.

Preglednica XXVII: Vpliv starosti na število obiskov

Starostna skupina	Število obiskov (razpon)
<65 let	8 (6-17)
65-80 let	8 (5-15)
>80 let	8 (6-19)

4.6 INTERAKCIJE Z VARFARINOM

4.6.1 INTERAKCIJE Z ZDRAVILI NA RECEPT

Skupno je bilo v obdobju 9 mesecev vsem bolnikom sočasno z varfarinom predpisanih in izdanih **164** različnih zdravilnih učinkovin ali kombinacij učinkovin, največ iz skupine C po ATC klasifikaciji. Mediana sočasno predpisanih zdravilnih učinkovin na bolnika je 8 (razpon 0 - 20). Le trije bolniki niso imeli v opazovanem obdobju sočasno z varfarinom predpisane nobene druge učinkovine. Število sočasno predpisanih učinkovin in razvrstitev po ATC je predstavljeno v Preglednici XXVIII.

Preglednica XXVIII: Razvrstitev predpisanih zdravilnih učinkovin na recept po ATC klasifikaciji

ATC skupina	Število zdravilnih učinkovin	Najpogosteje predpisane zdravilne učinkovine (število predpisov)
A	23	pantoprazol (29), ranitidin (8), holekalciferol (7), gliklazid (7)
B	5	nadroparin (47), pripravki z železom (6), acetilsalicilna kislina 100mg (4)
C	53	furosemid (55), bisoprolol (54), rosuvastatin (34)
D	3	denozumab (1), terbinafin (1), mikonazol oralni gel (1)
G	7	finasterid (10), tamsulozin (8), tamsulozin + dutasterid (5)
H	3	levotiroksin (4), bikalutamid (2), metilprednizolon (1)
J	14	amoksicilin (32), fenoksimetilpenicilin (8), nitrofurantoin (8), trimetorpim + sulfametoksazol (8)
L	5	hidroksikarbamid (1), mikofenolna kislina (1), ceritinib krizotinib (1), takrolimus (1)
M	9	alopurinol (13), naproksen (11), diklofenak (8)
N	24	kombinacija paracetamol + tramadol (51), paracetamol (38), metamizol (28)
P	1	metronidazol (1)
R	16	kombinacija fenoterol + ipratropij (9), loratadin (6), mometazon (4)
V	1	polistirensulfonat (4)

Legenda

A – zdravila za bolezni prebavil in presnove, B – zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov, C – zdravila za bolezni srca in ožilja, D – zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva, G – zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni, H – hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje – razen spolnih hormonov in insulinov, J – zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij, L – zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, M – zdravila za bolezni mišično – skeletnega sistema, N – zdravila z delovanjem na živčevje, P- antiparazitiki, insekticidi in repelenti, R – zdravila za bolezni dihal, V – razna zdravila (52)

Izmed vseh 164 predpisanih učinkovin je bilo 35 takšnih, ki lahko tvorijo interakcije z varfarinom. 10 najpogosteje predpisanih zdravilnih učinkovin, ki potencialno vplivajo na AK zdravljenje z varfarinom, je predstavljenih v preglednici XXIX. Skupno je bilo z zdravilnimi učinkovinami, ki lahko vstopajo v interakcije z varfarinom, med vsemi bolniki predpisanih 219 receptov, od tega največkrat (51 krat) kombinacija tramadola in paracetamola.

Preglednica XXIX: 10 najpogosteje sočasno predpisanih zdravilnih učinkovin. V oklepaju je navedeno, koliko krat je bila predpisana posamezna zdravilna učinkovina.

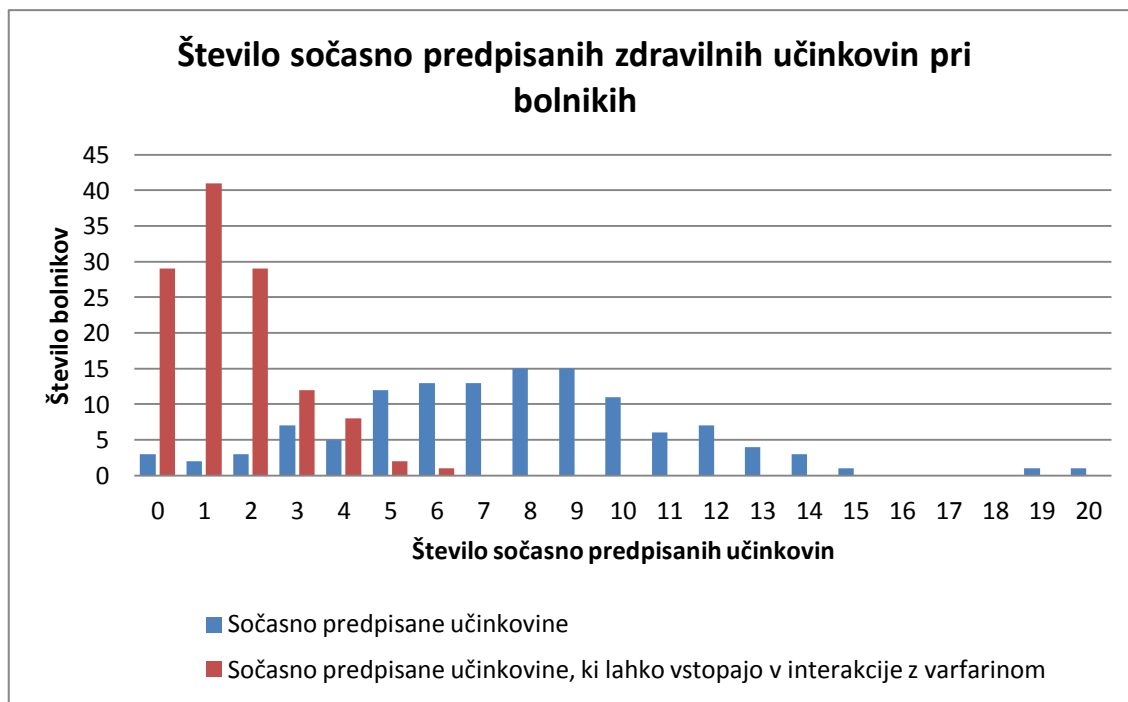
Zdravilna učinkovina, ki lahko tvori interakcijo z varfarinom (število predpisov)	ATC skupina
Kombinacija tramadol in paracetamol (51)	N
Amoksicilin (32)	J
Amiodaron (14)	C
Simvastatin (14)	C
Alopurinol (13)	M
Naproksen (11)	M
Fenoksimetilpenicilin (8)	J
Nitrofurantoin (8)	J
Kombinacija trimetoprim in sulfametoksazol (8)	J
Diklofenak (8)	M

Vseh 35 predpisanih zdravilnih učinkovin, ki lahko tvorijo interakcijo z varfarinom, je razvrščenih v preglednici XXX glede na ATC klasifikacijo. Največ predpisanih učinkovin, ki vplivajo na terapijo z varfarinom, je iz skupine J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij).

Preglednica XXX: Razvrstitev predpisanih učinkovin, ki lahko tvorijo interakcije z varfarinom, po ATC klasifikaciji

ATC klasifikacija	Število učinkovin v ATC skupini	Pogostost predpisa posamezne zdravilne učinkovine
A	1	omeprazol (4)
B	2	acetilsalicilna kislina 100mg (4), klopidogrel (1)
C	6	amiodaron (14), propafenon (1), simvastatin (14), fenofibrat (5)
D	1	diltiazem (1), dronedaron (1), mikonazol (1)
H	1	metilprednizolon (1)
J	14	amoksisicilin (32), azitromicin (6), cefiksim (1), cefuroksim (1), ciprofloksacin (3), fenoksimetil penicilin (8), flukloksacilin (1), flukonazol (1), klaritromicin (1), levofloksacin (1), moksifloksacin (2), nitrofurantoin (8), norfloksacin (1), kombinacija trimetoprim in sulfametoksazol (8)
M	6	alopurinol (13), diklofenak (8), etodolak (2), ibuprofen (3), ketoprofen (3), naproksen (11)
N	3	karbamazepin (1), tramadol (5), kombinacija tramadol + paracetamol (51)
P	1	metronidazol (1)

Mediana zdravilnih učinkovin, ki vstopajo v interakcije z varfarinom je 1 (razpon 0 - 6). Zdravilne učinkovine, ki tvorijo interakcije z varfarinom, so bile predpisane pri 93 od 122 bolnikov. Pogostost sočasno predpisanih zdravilnih učinkovin (vseh in le tistih, ki lahko vstopajo v interakcije z varfarinom) pri bolnikih je prikazana na sliki 7.



Slika 7: Pogostost sočasno predpisanih zdravilnih učinkovin pri terapiji z varfarinom

4.6.2 VPLIV SOČASNO PREDPISANIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN, KI LAHKO INTERAGIRAJO Z VARFARINOM, NA UREJENOST TERAPIJE Z VARFARINOM

Želeli smo ugotoviti, ali obstaja razlika v deležu ustreznih INR vrednosti pri bolnikih z ali brez sočasne terapije z zdravilnimi učinkovinami, ki lahko povzročijo interakcijo z varfarinom (preglednica XXXI). Statistična analiza značilnih razlik ni potrdila (Mann Whitneyev test, $U=1385,5$, $p=0,824$).

Preglednica XXXI: Delež INR vrednosti znotraj ciljnega območja pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni potencialni interakciji z varfarinom in tistih bolnikih, ki interakciji niso bili izpostavljeni

Skupina urejenosti	Bolniki (z interakcijo) N=93	Bolniki (brez interakcije) N=29
A (75-100 %)	29 (31,2 %)	8 (27,6 %)
B (50-74 %)	37 (39,8 %)	15 (51,7 %)
C in D (<50 %)	27 (29,0 %)	6 (20,7 %)

Zanimalo nas je tudi ali je število sočasno predpisanih zdravilnih učinkovin, ki lahko interagirajo z varfarinom različno v posamezni skupini urejenosti. Rezultati so predstavljeni v preglednici XXXII. Mediana števila zdravilnih učinkovin, ki tvorijo interakcije z varfarinom, je bila za vse skupine urejenosti enaka. Začetnih predvidevanj, da bodo bolniki z neurejenim zdravljenjem imeli sočasno predpisano večje število zdravilnih učinkovin, ki lahko tvorijo interakcije z varfarinom, dobljeni rezultati niso potrdili. V raziskavi na Kliniki Golnik so preučevali vpliv sočasno predpisanih zdravil, ki lahko potencialno tvorijo interakcije z varfarinom, na urejenost terapije z varfarinom. Izmed 14 sočasno predpisanih zdravilnih učinkovin, ki lahko vplivajo na učinek varfarina, je najbolj urejena skupina bolnikov prejela le 3. Značilno razliko v urejenosti zdravljenja so potrdili pri skupini bolnikov, ki je sočasno z varfarinom prejela amoksicilin s klavulansko kislino, urejenost bolnikov, ki so sočasno prejeli ostalih 13 učinkovin pa ni pokazala značilnih razlik (46).

Preglednica XXXII: vpliv števila sočasno predpisanih zdravilnih učinkovin, ki lahko tvorijo interakcijo z varfarinom, na urejenost

Skupina urejenosti	Mediana sočasno predpisanih zdravilnih učinkovin, ki tvorijo interakcije z varfarinom [razpon]
A (75-100 %)	1 [0-5]
B (50-74 %)	1 [0-4]
C in D (<50 %)	1 [0-6]

Na podoben način smo preverili, ali obstajajo razlike v višini tedenskega odmerka med skupino bolnikov, izpostavljenim interakciji z varfarinom in skupino bolnikov, ki interakciji niso bili izpostavljeni. Tedenski odmerek bolnikov, izpostavljenih interakciji je znašal **31,5 mg (9,6-72,7 mg)**. Bolniki, ki niso bili izpostavljeni interakciji z varfarinom so potrebovali nekoliko nižji odmerek (**30,0 mg (10,5-62,3 mg)**), a med skupinama bolnikov razlika v tedenskem odmerku ni bila značilna (Mann Whitneyev test, $U=1243,0$, $p=0,526$).

4.6.3 VPLIV NA NOVO UVEDENIH ZDRAVIL NA INR VREDNOSTI

Pod drobnogled smo vzeli posamezne vrednosti INR tistih bolnikov, ki so imeli v obdobju opazovanja na novo uvedeno vsaj eno zdravilno učinkovino, ki glede na literaturo lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja z varfarinom. Predpostavili smo, da je bolnik začel jemanje zdravila na dan izdaje v lekarni. Podatkov o režimu odmerjanja in sodelovanju bolnika pri zdravljenju z novo uvedenim zdravilom nismo imeli. V nadaljevanju so predstavljene zdravilne učinkovine, ki lahko pomembno vplivajo na učinek varfarina in so bile bolnikom uvedene na novo v času opazovanega obdobja.

1. Alopurinol

Spremembe v INR vrednosti se lahko pokažejo že v dveh dneh od uvedbe alopurinola (31). Na novo je bil uveden 5 bolnikom. Pri 4 (80%) je ob naslednji meritvi INR prišlo do iztirjenja (preglednica XXXIII). Od tega sta imela dva bolnika pred uvedbo alopurinola INR znotraj ciljnega območja (po uvedbi se je pri enem bolniku INR povečal, pri drugem znižal), en bolnik je imel pred uvedbo alopurinola INR pod ciljnim območjem (po uvedbi INR povešan) in en bolnik INR pred uvedbo povešan (po uvedbi prav tako INR nad ciljnimi območjem). Glede na mehanizem interakcije alopurinola z varfarinom (inhibicija metabolizma varfarina) bi povišane INR vrednosti pri 3 bolnikih lahko bile odraz vpliva alopurinola na terapijo z varfarinom. Pri dveh bolnikih, ki sta imela po uvedbi alopurinola INR povešan, smo zabeležili še sočasno jemanje simvastatina oz. tramadola, ki lahko prav tako povečata učinek varfarina (31). V raziskavi, kjer so preverjali vpliv uvedenih zdravil na INR vrednosti, pri 72 % bolnikov po uvedbi alopurinola ni prišlo do iztirjitve INR vrednosti. Povešan INR je imelo 5,6 % bolnikov, znižanega pa 7,9 % (53).

Preglednica XXXIII: Vpliv uvedbe alopurinola na vrednost INR

Pričakovan vpliv na INR	št. obravnavanih primerov	Povešan INR	Znižan INR	INR ni iztirjen
Povešan	5	3 (60,0 %)	1 (20,0 %)	1 (20,0 %)

2. Amiodaron

Zaradi inhibicije encimov, odgovornih za metabolizem varfarina je pričakovati, da amiodaron poveča učinek varfarina (iztirjenje INR vrednosti nad zgornjo mejo ciljnega območja). Po aplikaciji amiodarona naj bi trajalo vsaj en teden, da se pokaže njegov vpliv na učinek varfarina. Vpliv amiodarona lahko zaradi njegove dolge razpolovne dobe traja do nekaj tednov (31). Vpliv amiodarona na INR vrednosti bolnikov v naši raziskavi prikazuje preglednica XXXIV. Pri štirih bolnikih je na naslednji kontroli po uvedbi amiodarona prišlo do iztiritve INR vrednosti. Od tega so imeli trije bolniki pred uvedbo amiodarona INR vrednosti v ciljnem območju (po uvedbi amiodarona pri dveh bolnikih INR povišan, pri enem pa znižan), en bolnik pa INR vrednost pod ciljnim območjem (na kontroli čez 13 dni ima INR povišan). V dveh primerih iztiritja nad ciljno območje so bile povišane INR vrednosti prisotne tudi na naslednjih dveh oz. treh kontrolah v AK ambulanti.

Preglednica XXXIV: Vpliv uvedbe amiodarona na vrednost INR

Pričakovan vpliv na INR	št. obravnavanih primerov	Povišan INR	Znižan INR	INR ni iztirjen
Povišan	6	3 (50,0 %)	1 (16,7 %)	2 (33,3 %)

3. Nesteroidna protivnetna zdravila

NSAR reverzibilno zavirajo encim ciklooksigenazo. Kot posledica inhibicije ciklooksigenaze 1 (COX1) pride do motene agregacije trombocitov in zmanjšane zaščite sluznice prebavil. Zaradi povečanega tveganja za krvavitve je sočasna uporaba z varfarinom odsvetovana (54, 55). Tveganje za krvavitve je ob sočasnem jemanju varfarina in NSAR povečano tudi pri bolnikih, ki imajo INR znotraj ciljnega območja (10).

V sočasni terapiji bolnikov smo zasledili 5 različnih predstavnikov nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR): diklofenak, ketoprofen, ibuprofen, etodolak in naproksen. Diklofenak, naproksen in ketoprofen imajo bolj izražene neželene učinke na prebavila kot ibuprofen in etodolak (56). Ker nismo imeli podatkov glede obdobja jemanja in režima odmerjanja NSAR, smo preverili prvo INR vrednost po izdaji zdravila. V koliko primerih je prišlo do iztiritja INR, prikazuje preglednica XXXV. Največkrat je do iztiritja prišlo pri ibuprofenu (66,7 %), medtem ko pri uvedbi etodolaka ni prišlo do iztiritja INR ali

krvavitve pri nobenem bolniku. Etodolak je namreč selektivni zaviralec COX2 (56) in ima zato manj toksično delovanje na sluznico prebavil in manjši vpliv na funkcijo trombocitov kot neselektivni NSAR (54). Izmed 10 bolnikov, ki so imeli povišan INR po uvedbi NSAR, so imeli 4 bolniki že pred uvedbo INR povišan, 6 bolnikov pa INR znotraj ciljnega območja. Bolnica, ki je hkrati z varfarinom jemala naproksen in diklofenak, je poročala o spontano nastalih kožnih modricah. Primer je podrobneje opisan v poglavju »Zabeleženi neželeni učinki«.

Preglednica XXXV: Vpliv uvedbe NSAR na vrednost INR

NSAR	št. obravnavanih primerov	Povišan INR	Znižan INR	INR ni iztirjen
vsi predpisani	25	10 (40 %)	0 (0 %)	15 (60%)
diklofenak	8	4 (50%)	0 (0%)	4 (50%)
ketoprofen	3	1 (33,3%)	0 (0%)	2 (66,7%)
ibuprofen	3	2 (66,7%)	0 (0%)	1 (33,3%)
etodolak	2	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
naproksen	11*	3 (27,3%)	0 (0%)	6 (54,5%)

*pri dveh bolnikih zaradi sočasne uporabe NMH vpliva naproksena na INR nismo mogli ugotoviti

4. Sulfametoksazol v kombinaciji s trimetoprimom

Derivati sulfonamidov povečajo učinek varfarina po treh možnih mehanizmih, z inhibicijo metabolizma varfarina, izpodrivanja varfarina iz plazemskih albuminov ali z vplivom na sintezo vitamina K (31). Sočasno uporabo sulfametoksazola in trimetoprime smo zabeležili pri 8 bolnikih. Ker smo upoštevali le primere, ko je bila INR meritev po predpisu sulfametoksazola v kombinaciji s trimetoprimom izvedena znotraj enega meseca od dneva predpisa recepta, smo njegov vpliv lahko preverili le pri 2 bolnikih (preglednica XXXVI). Bolnici, ki je imela povišan INR 13 dni po izdaji kombinacije trimetoprime in sulfametoksazola, je bil nekaj dni pred izdajo uveden tudi amiodaron in iztirjen INR bi lahko bil posledica vpliva obeh zdravil. Pred uvedbo je imela INR vrednost pod spodnjo mejo ciljnega območja. Vpliv sulfametoksazola v kombinaciji s trimetoprimom so dokazali

v raziskavi, kjer se je INR iztiril nad zgornjo mejo ciljnega območja pri 69 % bolnikov, 13 % pa jih je utrpelo tudi krvavitev (57).

Preglednica XXXVI: Vpliv uvedbe kombinacije sulfametoksazola in trimetoprima na INR vrednost

Pričakovan vpliv na INR	št. obravnavanih primerov	Povišan INR	Znižan INR	INR ni iztirjen
Povišan	2	1 (50 %)	0	1 (50 %)

5. Acetilsalicilna kislina v jakosti 100 mg

Acetilsalicilna kislina 100 mg je bila na novo predpisana pri 3 bolnikih. Pri 2 bolnikih (66,7 %) je bil INR na naslednji kontroli iztirjen in sicer zvišan (preglednica XXXVII), pred uvedbo acetilsalicilne kisline pa je imel eden izmed teh dveh bolnikov INR pod ciljnim območjem, drug pa znotraj ciljnega območja.

Preglednica XXXVII: Vpliv uvedbe acetilsalicilne kisline 100 mg na INR vrednost

Pričakovan vpliv na INR	št. obravnavanih primerov	Povišan INR	Znižan INR	INR ni iztirjen
Povišan ali ni vpliva	3	0 (0 %)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)

Acetilsalicilna kislina lahko ob sočasni aplikaciji z varfarinom zaradi vpliva na trombocite povzroči farmakodinamično interakcijo, ki lahko vodi do krvavitev (3). Literatura navaja, da lahko učinkovine, ki vplivajo na agregacijo trombocitov, povečajo tveganje za krvavitve brez vidne spremembe INR vrednosti (10, 28). Nasprotno določeni literaturni podatki opozarjajo na možnosti povišanja INR vrednosti ob sočasni uporabi varfarina z zdravili, ki vplivajo na delovanje trombocitov (29).

Čeprav se acetilsalicilna kislina in varfarin v določenih primerih lahko sočasno uporabljata za preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov, je tveganje za krvavitve povečano že pri nižjih odmerkih acetilsalicilne kisline. Nižji kardioprotektivni odmerki acetilsalicilne kisline ob hkratni uporabi z varfarinom običajno zahtevajo le podrobnejše spremljanje bolnika. Pri študiji, kjer so bolnikom dnevno aplicirali 3 g acetilsalicilne kisline, vpliv na

INR vrednosti ni bil značilen (31). Znižana vrednost INR pri 2 bolnikih bi lahko bila tudi posledica drugih dejavnikov, ki vplivajo na učinek varfarina (npr. povečan vnos vitamina K), in ne uvedbe acetilsalicilne kisline v terapijo bolnika. Pri enem bolniku je bil na kasnejših preiskavah INR dobro urejen (le ena izmed 6 meritev izven ciljnega območja), medtem, ko je bil pri drugem bolniku pri naslednjih kontrolah INR prav tako iztirjen. Do spremembe odmerka varfarina ni prišlo pri nobenem bolniku. Krvavitev ni bilo zabeleženih pri nobenem izmed bolnikov, ki so prejeli acetilsalicilno kislino. V raziskavi, kjer so vrednotili potencialno pomembne interakcije z varfarinom je pri uvedbi učinkovin, ki zavirajo agregacijo trombocitov, prišlo do znižanja INR vrednosti pri 30,0% bolnikov, do povišanja pri 8,8%, medtem ko je INR ostal v ciljnem območju pri 50,2% primerov (53).

6. Fenofibrat

Fenofibrat (derivat fibrične kisline) inhibira CYP2C9 encim, poglavitno pri metabolizmu aktivnejšega S-varfarina. Verjetno je pridruženo še izpodrivanje varfarina iz vezavnih mest na plazemskih proteinih. Ob uvedbi fenofibrata bolniku na kronični terapiji z varfarinom zato lahko pričakujemo povišane INR vrednosti (31). Prekomeren AK učinek varfarina se lahko pojavi v 5-10 dneh ali kasneje. Če se odmerek varfarina ne prilagodi, lahko v prvih dveh tednih po uvedbi fenofibrata pričakujemo kritično povišane INR vrednosti (nad 5) (58). Pri obeh bolnikih, ki sta imela v naši raziskavi na novo uveden fenofibrat, je pri naslednji kontroli prišlo do povišanja INR nad zgornjo mejo ciljnega območja (preglednica XXXVIII). Oba bolnika sta imela pred uvedbo fenofibrata INR znotraj ciljnega območja. Eden od bolnikov je skozi celotno opazovalno obdobje hkrati prejel še alopurinol, ki vpliva na varfarin v enako smer kot fenofibrat in lahko prav tako poveča učinek varfarina. Krvavitev ni ob tem utrpel nobeden od bolnikov.

Preglednica XXXVIII: Vpliv uvedbe fenofibrata na vrednost INR

Pričakovan vpliv na INR	št. obravnavanih primerov	Povišan INR	Znižan INR	INR ni iztirjen
Povišan	2	2 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

7. Tramadol

Tramadol lahko poveča AK učinek varfarina (31). Vpliv tramadola na delovanje varfarina se običajno pokaže v 3-4 dneh po uvedbi (59). Kot samostojna učinkovina je bil tramadol predpisan 3 krat. Pred uvedbo so imeli vsi bolniki INR v ciljnem območju, na naslednji kontroli po izdaji tramadola pa je imel en bolnik (33,3%) povišan INR.

Kombinacija tramadola s paracetamolom je bila predpisana v 33 primerih. Izmed 7 bolnikov, ki so imeli po uvedbi INR povišan, je imelo 5 bolnikov pred uvedbo tramadola v kombinaciji s paracetamolom INR znotraj ciljnega območja, en bolnik je imel pred uvedbo INR vrednost nad zgornjo mejo, en pa pod spodnjo mejo ciljnega območja. Ena bolnica je hkrati prejela še amoksicilin in fenoksimetil penicilin, ki sta ji bila izdana 2 oz. 4 dni pred izdajo tramadola v kombinaciji s paracetamolom. Povišan INR bi pri njej lahko bil posledica uvedbe katere koli izmed teh učinkovin. Pri dveh bolnikih, ki sta imela povišan INR, bi večji vpliv lahko pripisali uvedbi amiodarona oz. alopurinola. Ostalih 8 bolnikov, ki so imeli ob uvedbi tramadola INR iztirjen, drugih zdravilnih učinkovin s potencialnim vplivom na učinek varfarina sočasno ni imelo predpisanih. Vpliv uvedbe tramadola oz. tramadola v kombinaciji s paracetamolom na naslednjo izmerjeno INR vrednost prikazuje preglednica XXXIX.

Preglednica XXXIX: Vpliv uvedbe tramadola oz .tramadola v kombinaciji s paracetamolom na INR vrednost

Pričakovan vpliv na INR	št. obravnavanih primerov	Povišan INR	Znižan INR	INR ni iztirjen
Tramadol				
Povišan	3	1 (33,3 %)	0 (0%)	2 (66,7 %)
Tramadol v kombinaciji s paracetamolom				
Povišan	33	7 (21,2%)	4 (12,1%)	22 (66,7%)

8. Flukonazol

Na isti dan so bolnici (68 let) predpisali norfloksacin in flukonazol. Po uvedbi teh zdravil so ji čez 4 dni izmerili INR vrednost 1,89. Izmerjen INR pred uvedbo omenjenih zdravilnih učinkovin je bil 1,23. Flukonazol inhibira metabolizem varfarina in zviša njegove

serumske koncentracije, zaradi česar bi se učinek (in posledično INR vrednost) lahko povečal (31).

9. Mikonazol

46 letnemu moškemu je bil predpisan oralni gel z mikonazolom, ki poveča učinek varfarina preko močne inhibicije encimov, ki metabolizirajo S- in R-varfarin (CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4) (31). Po izdaji oralnega gela je imel bolnik na naslednji kontroli v AK ambulantni (čez 34 dni) INR vrednost povečano na 3,72 (bolnik ima zaradi prisotnosti umetne srčne zaklopke ciljno območje 2,5-3,5). V času izdaje oralnega gela z mikonazolom ni imel predpisanega nobenega zdravila, ki bi dodatno vplivalo na učinek varfarina, pred izdajo pa je bila INR vrednost znotraj ciljnega območja. Interakcija z varfarinom je klinično pomembna tudi v primeru uporabe oralnega gela z mikonazolom, saj se mikonazol lahko absorbira že skozi ustno sluznico, pa tudi iz črevesja, ko ga pogoltujemo. Znan je primer, ko je bolnik imel INR vrednosti povišane na vrednost 15 dva tedna po tem, ko je porabil tubo oralnega gela z mikonazolom (60). Čeprav podatka o količinski in časovni rabi gela pri našem bolniku nimamo, obstaja možnost zvišanega INR prav zaradi uporabe le-tega.

10. Omeprazol

Veliko literaturnih podatkov opozarja na previdnost pri sočasni uporabi omeprazola in varfarina, obstajajo pa tudi raziskave, ki omeprazolu ne pripisujejo pomembnejšega vpliva na učinek varfarina. Študija, kjer so raziskovali vpliv uvedbe omeprazola (20 mg dnevno) na terapijo z varfarinom, je pokazala, da so se plazemske koncentracije R-varfarina pri zdravljenju z omeprazolom le rahlo zvišale. Koncentracije aktivnejšega S-varfarina so ostale nespremenjene (61), po čemer lahko sklepamo, da interakcija ni tako klinično pomembna, saj mehanizem interakcije poteka preko metabolizma šibkejšega R-enantiomera. V naši raziskavi je bil omeprazol na novo uveden enemu bolniku. Pri naslednjih dveh kontrolah (čez 5 in 20 dni) ni bilo odstopanj INR vrednosti, pred uvedbo omeprazola pa je bolnik imel INR nad ciljnimi območjem. Po 35 dneh na ponovni kontroli so izmerili rahlo povišan INR vrednosti 3,28. Tudi v našem primeru ne moremo zagotovo trditi, da je povišan INR posledica uvedbe omeprazola in ne kakšnega drugega dejavnika. Bolnik je bil je imel neurejene vrednosti INR na približno 44 % vseh kontrolah, v času

izdaje omeprazola pa bolnik ni prejemal nobenega drugega zdravila, ki bi tvorilo interakcijo z varfarinom.

11. Peroralne protimikrobne zdravilne učinkovine

Pri bolnikih smo zasledili predpisane naslednje protimikrobne zdravilne učinkovine: peniciline (*fenoksimetilpenicilin, flukloksacilin in amoksicilin*), kinolone (*moksifloksacin, levofloksacin, ciprofloksacin in norfloksacin*), makrolidne antibiotike (*azitomicin*) in metronidazol. Njihov vpliv na INR smo predstavili v preglednici XL. Upoštevali smo le primere, kjer je bila kontrola INR od uvedbe protimikrobne zdravilne učinkovine oddaljena manj kot en mesec. Primaren mehanizem interakcije antibiotikov in varfarina poteka preko okvare črevesne flore in motene sinteze vitamina K, s čimer se poveča tveganje za krvavitve (62). Pri metronidazolu pride do interakcije z varfarinom zaradi inhibicije metabolizma obeh enantiomerov varfarina (31).

Preglednica XL: Vpliv uvedbe protimikrobne zdravilne učinkovine na INR vrednosti

Skupina	Pričakovan vpliv na INR	št. obravnavanih primerov	Povišan INR	Znižan INR	INR ni iztirjen
Penicilini	Povišan	20	6 (30 %)	2 (10 %)	12 (60 %)
Kinoloni	Povišan	6	2 (33,3 %)	3 (50 %)	1 (16,7 %)
Makrolidni antibiotiki	Povišan	6	0 (0 %)	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)
Metronidazol	Povišan	1	1 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

4.6.4 INTERAKCIJE Z ZDRAVILI BREZ RECEPTA IN PREHRANSKIMI DOPOLNILI

4.6.4.1 Redno jemanje zdravil brez recepta in prehranskih dopolnil

13 bolnikov je navedlo, da redno uživa vsaj 1 zdravilo bRp ali prehransko dopolnilo (nekateri tudi več, največ 3 hkrati), ki bi glede na literaturo lahko vplivalo na terapijo z varfarinom. Izpostavili in opisali smo primere, kjer smo ob jemanju določenega zdravila bRp ali prehranskega dopolnila opazili odstopanja v urejenosti zdravljenja z varfarinom. Vsi zabeleženi primeri so navedeni v preglednici XLI.

Preglednica XLI: Zdravila brez recepta in prehranska dopolnila, ki so jih bolniki tekom opazovanega obdobja uživali redno

Zdravilo brez recepta/prehransko dopolnilo	Število bolnikov
Omega 3 maščobne kisline	3
Koencim Q10	2
Brusnični čaj (pogosto)	1
Paracetamol (vsak večer)	1
Magnezij šumeče tablete	2
Konopljinolje 2x dnevno	1
Železo in vitamin C	1
Prehransko dopolnilo z vitamini in minerali	1
Prehransko dopolnilo s pegastim badljem, golostebelnim sladkim koreninam in indijsko kosmuljo	1

Večina raziskav jemanju **omega 3 maščobnih kislin** ne pripisuje večjega vpliva na učinek varfarina. Obstajajo le posamezni klinični primeri, kjer so zabeležili povišan INR ob uvedbi ali povečanju odmerka omega 3 maščobnih kislin ali pa je prišlo do krvavitve (63). Trije bolniki so v opazovanem obdobju redno uživali prehranska dopolnila z omega 3 maščobnimi kislinami. Pri bolniku, ki je dopolnilo redno pričel uživati približno 3 tedne pred zadnjim pregledom, je prišlo do zvišane INR vrednosti na zadnji kontroli (INR=4,2). 67 letna gospa je povedala, da je v spomladnih mesecih pričela z jemanjem **koencima Q10** in ga je uporabljala do poletja. Od aprila do pričetka avgusta je imela 5 kontrol in le na eni INR vrednost znotraj ciljnega območja. 3 meritve INR so bile pod ciljnimi območjem, ena pa povišana. Koencim Q10 lahko poveča očistek varfarina in tako zmanjša njegov učinek. Predvidevamo, da je neurejenost v omenjenem obdobju posledica jemanja koencima Q10. Zaradi strukturne podobnosti z vitaminom K lahko izkazuje prokoagulantni učinek. Kljub različnim rezultatom študij glede vpliva koencima Q10 na AK učinek varfarina se je hkratnemu jemanju boljše izogniti ali pa vsaj natančneje spremljati bolnika ob pričetku ali zaključku jemanja koencima Q10 (64).

Obstajajo raziskave, ki so potrdile povezavo uživanja **paracetamola** (4g/dan) s povišanimi INR vrednostmi. Ugotovili so tudi zmanjšano aktivnost od vitamina K odvisnih FSK (II, VII, IX, X) (65). V našem primeru je bolnik vsak večer jemal 500 mg odmerka

paracetamola že daljše časovno obdobje. V opazovanem obdobju je imel v ciljnem območju 46,2 % INR vrednosti. Pri bolniku so skozi celotno opazovano obdobje opazna nihanja INR iz vrednosti pod ciljnim območjem do vrednosti nad ciljnim območjem. Interakcija med paracetamolom in varfarinom naj bi bila klinično pomembna pri odmerkih paracetamola nad 2 g dnevno ob nekaj dnevnem zaporednem jemanju (31).

4.6.4.2 Zdravila brez recepta in prehranska dopolnila, vzeta izjemoma pred kontrolo

Pri bolnikih smo s pomočjo vprašalnika zabeležili jemanje paracetamola 500mg (13 bolnikov), naproksena 275 mg (1 bolnik) in prehranskega dopolnila z vitamini, aminokislinami in minerali (1 bolnik) izjemoma nekaj dni pred kontrolo v AK ambulanti.

Paracetamol, najpogosteje uporabljan analgetik in antipiretik, je pri bolnikih na terapiji z varfarinom varnejša izbira kot NSAR (31). Previdnost je potrebna pri večdnevnem jemanju odmerkov, višjih od 2 g/dan, ko lahko pride do povišanja INR vrednosti. Pri 10 bolnikih, ki so vzeli enkratni odmerek 500 mg paracetamola dan pred kontrolo, v 7 primerih (70 %) ni prišlo do iztirjenja INR. Pri 3 bolnikih (30 %) je bil INR znižan. Pri dveh bolnikih smo zaradi večjih količin zaužite zelene solate in kivija dan pred pregledom sklepali na znižanje INR zaradi povečanega vnosa vitamina K v telo.

Trije bolniki so paracetamol jemali več dni zaporedoma do pregleda. Pri enem je prišlo do povišanja INR, en bolnik je imel INR pod spodnjo mejo, eden pa v ciljnem območju.

Bolniku, ki je zadnja dva dni pred pregledom vzel prehransko dopolnilo, ki vsebuje **aminokisliline, minerale in vitamine**, se INR na kontroli naslednji dan ni iztiril, čeprav bi nekateri vitamini po literaturnih podatkih lahko vplivali na učinek varfarina (3). Prav tako iztirjene vrednosti nismo opazili pri bolniku, ki je dan pred kontrolo vzel 275 mg odmerka **naproksena**.

4.6.5 INTERAKCIJE S HRANO

Vpliv hrane, ki bi lahko pomembno vplivala na terapijo z varfarinom, smo zabeležili pri 30 (24,6 %) bolnikih. 22 preiskovancev je potrdilo uživanje večjih količin hrane, bogate z vitaminom K, dan pred pregledom v AK ambulanti. Pri 12 bolnikih (54,6 %) je bil INR znotraj ciljnega območja, pri 5 bolnikih (22,7 %) znižan, pri 5 (22,7 %) pa povišan. Zanimariti ne smemo ostalih možnih vplivov – bolnik, ki je imel INR pod spodnjo mejo in je navedel uživanje večjih količin hrane, bogate z vitaminom K, je hkrati dan pred kontrolo pozabil vzeti odmerek varfarina. Padeč INR lahko pripišemo tudi izpuščenemu odmerku.

Pri dveh bolnikih, ki sta imela kljub zaužitim večjim količinam vitamina K INR vrednost nad ciljnim območjem, smo ugotovili jemanje antibiotika v krajšem časovnem obdobju pred kontrolo, kar je možen vzrok za iztiritev.

Štirje bolniki so navedli uživanje večjih količin česna 1-2 dni pred kontrolo. Zaradi inhibicije CYP2C9 (metabolizem S-varfarina), CYP2C19 in CYP3A4 (metabolizem R-varfarina) lahko pride do povečanega učinka varfarina ob sočasnem uživanju večjih količin česna (29). Pri 2 bolnikih (50 %) je prišlo do povečanih INR vrednosti. Pri ostalih dveh bolnikih (eden izmed teh je dva zaporedna dni užil po 3 stroke česna), do iztiritve INR ni prišlo.

Brusnice, ki jih bolniki pogosto uporabljajo pri infekcijah urinarnega trakta, bi glede na dosedanje ugotovitve lahko povečale učinek varfarina. Obstajajo posamezni klinični primeri, ko je ob sočasni uporabi varfarina in brusnic prišlo do povečanega AK učinka, pogosto pa so bili v teh primerih prisotni še ostali dejavniki, ki bi prav tako lahko vplivali na učinek varfarina (66). Nasprotno rezultati določenih prospektivnih študij niso pokazali vpliva na INR in plazemske koncentracije varfarina (67). Mehanizem interakcije še ni povsem pojasnjen. Ugotavljajo možnost inhibicije encimov, pomembnih pri presnovi varfarina (CYP2C9) (29, 66). Uživanje brusnic so v naši raziskavi navedli 4 bolniki, a pri nobenemu ni INR narastel (pri dveh bolnikih se INR ni iztiril, pri dveh pa je bil pod ciljnim območjem).

4.7 VPLIV IZPUŠČENIH ODMERKOV NA ZADNJI IZMERJEN INR

Nezadostno sodelovanje bolnika pri zdravljenju je eden večjih izzivov za izboljšanje zdravstvenih izidov. Posebna previdnost je zaradi sprememb v telesnem in duševnem stanju potrebna predvsem pri starejši populaciji. Slabo sodelovanje bolnika ima velik pomen predvsem pri zdravilih, kot je varfarin, kjer zaradi ozkega terapevtskega okna neupoštevanje navodil lahko privede do življenjsko ogrožajočih stanj. Obstajajo študije, ki so potrdile povezavo med slabim sodelovanjem bolnika in premajhnim AK učinkom (68).

V naši raziskavi je 7 bolnikov (5,7 %) v zadnjem tednu pred pregledom pozabilo vzeti vsaj en odmerek varfarina. V preglednici XLII so prikazani vplivi pozabljenih odmerkov na INR, izmerjen na zadnji kontroli.

Pričakovali smo, da bo INR pri večjem številu izpuščenih odmerkov nižji. Pri bolnikih, ki sta imela po izpuščenem enem odmerku povišan INR, vzroka za iztirjanje nismo našli. Pri bolnikih, ki sta samovoljno izpustila 2 oz. 4 odmerke, INR ni bil iztirjen.

Preglednica XLII: Vpliv pozabljenih odmerkov na INR

Število pozabljenih odmerkov	Število bolnikov	INR
1 odmerek	5	3x INR pod spodnjo mejo 2x INR nad zgornjo mejo
2 odmerka	1	INR ni iztirjen
4 odmerki	1	INR ni iztirjen

Pojavlja se tudi vprašanje o objektivnosti bolnikov o izpuščenih odmerkih. Pri bolnikih, ki so zaradi povišanih INR vrednosti morali po navodilih zdravnika izpustiti določeno število odmerkov varfarina, je opazno hitro znižanje INR ob prenehanju jemanja (enako pri načrtovanih operativnih posegih in začasnem prenehanju jemanja varfarina). Sklepamo, da so v primeru pravilnih informacij glede izpuščenih odmerkov s strani bolnika prisotni še drugi vzroki, zaradi katerih se INR ni iztiril oz. se je povišal.

4.8 ZABELEŽENI NEŽELENI UČINKI

Tekom opazovanega obdobja so bili pri 3 bolnikih (2,5 %) zabeleženi neželeni učinki terapije z varfarinom. V vseh treh primerih je šlo za odraz prekomernega AK učinka varfarina – krvavitve. Krvavitve spadajo med pogostejše zaplete zdravljenja z varfarinom. Manjše krvavitve letno utrpi približno 6 % bolnikov, večjo krvavitve pa 1 %. V 0,25 % primerih na leto pride do krvavitve s smrtnim izidom (3).

1) 71 letna bolnica z atrijsko fibrilacijo je bila pregledana zaradi številnih **spontano nastalih modric po telesu**. Razen podkožnih podplutb ostalih krvavitvev ni opazila. Pri pregledu so ugotovili iztirjen INR (vrednost ni bila zabeležena). Prejela je 10 mg vitamina K peroralno in po aplikaciji vitamina K se je INR zmanjševal, zato bolnice niso hospitalizirali. Po navodilu zdravnika do naslednje kontrole v ambulantni varfarina ni jemala. Naslednji dan so ji izmerili INR 3,15, na kontroli čez dva dni pa je bil INR pod ciljnim območjem (1,23). Bolnica je povedala, da je pred dobrim tednom imela zagon putike, zato je jemala naproksen. Ob pregledu terapije na recept smo ugotovili, da je bila bolnici 13 dni pred neželenim dogodkom izdana zdravilna učinkovina diklofenak (NSAR). Bolnica je imela skozi celotno opazovalno obdobje predpisan tudi alopurinol. Zaradi povečanega tveganja za krvavitve uporaba NSAR ni najboljša izbira. Glede na pridobljene

podatke lahko sklepamo na možno jemanje dveh predstavnikov NSAR hkrati (naproksen in diklofenak), kar še dodatno poveča tveganje za krvavitve. Učinkovina alopurinol prav tako poveča učinek varfarina in tveganje za krvavitve. Da se takšni zapleti ne dogajajo, je potrebno bolnike tako v ambulantni ob predpisu zdravila, kot tudi pri izdaji v lekarni opozoriti glede sočasne uporabe zdravil.

2) 53 letni bolnik z atrijsko fibrilacijo je zaradi puljenja zob 5 dni pred načrtovanim posegom po navodilu zdravnika prenehal z jemanjem varfarina. Uvedli so mu tudi premostitveno zdravljenje z NMH. Izmerjen INR pred posegom je bil 1,16. Dan po posegu je ponovno pričel z jemanjem varfarina, naslednji dan pa pričel **krvaveti iz dlesni**. Po ukrepanju (uvedba NMH in ukinitve varfarina) je krvavitev ponehala. Nekaj časa po neželenu dogodku je sočasno z varfarinom apliciral NMH in prihajal na pogostejše kontrolne preglede.

3) 78 letnemu moškemu z umetno srčno zaklopko so opravili laparoskopsko operacijo, po kateri se je pojavil **hematom oz. krvavitev** na mestu incizije. 5 dni pred posegom je bolnik prenehal z jemanjem varfarina, dan kasneje pa uvedel še NMH. Pred in po posegu je preventivno prejel amoksicilin. Bolnik je dobil navodilo, da dan po posegu ponovno uvede varfarin, hkrati pa aplicira še NMH. Po pojavu krvavitve iz mesta incizije (7 dni po operaciji) so bolniku svetovali ukinitve varfarina in nadaljevanje terapije z NMH do kontrole čez 5 dni. Na tej kontroli so mu ponovno uvedli varfarin, hkrati pa je nadaljeval z uporabo NMH.

V drugem in tretjem primeru se je pri bolnikih pojavil neželeni dogodek po operativnem posegu. V enoletnem obdobju vsak šesti bolnik na terapiji s peroralnimi AK zdravili potrebuje invaziven poseg. Bolnika je potrebno na poseg pripraviti, saj prekinitev jemanja varfarina v času posega poveča tveganje za tromboembolične dogodke, po drugi strani pa jemanje varfarina v tem časovnem obdobju poveča tveganje za krvavitve (69). Načrtovanje posega je odvisno od stopnje tveganja za pojav krvavitve (majhno, zmerno ali veliko tveganje) (70).

Zaradi številnih interakcij, ozkega terapevtskega okna, potrebe po rednih laboratorijskih kontrolah in prilagajanju odmerkov, zdravljenje z varfarinom velja za kompleksno in zapleteno. Rezultati raziskav kažejo, da je vodenje AK zdravljenja v za to namenjenih specializiranih AK ambulantah varnejše in učinkovitejše kot vodenje pri osebnih

zdravnikih. Ker je zdravljenje odvisno od več faktorjev, v veliki meri tudi od variabilnosti posameznika, je zraven teoretičnega znanja potrebnih ogromno izkušenj, ki omogočajo pravilno in varno ukrepanje v primeru zapletov. Urejenost bolnikov na AK terapiji je v prvi vrsti pomembna zaradi varnosti in kvalitete življenja bolnikov, manjše število zapletov pa je pomembno povezano tudi z nižjimi stroški zdravljenja (75).

Olajšano spremljanje AK zdravljenja bi omogočil prehod na računalniški program Trombo, v katerem je celotna baza podatkov o bolnikih, ki prejemajo AK zdravljenje v Sloveniji. Zasnovan je tako, da predlaga odmerek varfarina, datum naslednje kontrole v ambulanti, obenem pa tudi omogoča vpogled v bolnikove podatke in značilnosti, ključne za dobro vodenje AK zdravljenja (spol, starost, zapleti zdravljenja, pridružena bolezenska stanja). Uporaba tovrstnih programov se je izkazala kot varna in učinkovita tudi po svetu, saj omogoča sprotno analizo urejenosti AK zdravljenja (75).

S podaljševanjem življenjske dobe se pojavlja tudi vedno večje število indikacij za uporabo antikoagulantov. Velik napredek na področju AK zdravljenja predstavljajo novejša AK zdravila (dabigatran, apiksaban, rivaroksaban), katerih učinek nastopi hitreje kot pri varfarinu. Ker je njihova farmakokinetika bolj predvidljiva, rutinsko spremljanje zdravljenja ni tako nujno. Omejitev uporabe se pojavlja predvsem pri bolnikih z ledvičnimi ali jetrnimi okvarami. Čeprav v manjši meri kot varfarin, lahko tudi novejša AK zdravila tvorijo interakcije z ostalimi zdravili (71, 72, 73, 74).

Pomembno vlogo pri vodenju AK zdravljenja bi imela tudi vključitev kliničnega farmacevta v obravnavo posameznih bolnikov, posebej tistih, katerih zdravljenje ni najbolje urejeno. Poznavanje in preučevanje potencialnih interakcij med varfarinom in ostalimi zdravili ter poznavanje ostalih dejavnikov tveganja, bi lahko zagotovilo večjo kakovost in varnost spremljanja AK učinka varfarina, hkrati pa predstavljalo tudi razbremenitev za zdravnike.

5. SKLEP

V magistrski nalogi smo analizirali urejenost zdravljenja z varfarinom pri bolnikih, vodenih v specialistični antikoagulantni ambulanti Splošne bolnišnice dr. Jožeta Potrča Ptuj in določili demografske in klinične dejavnike, ki pomembno vplivajo na delež izmerjenih INR vrednosti, ki so bile v opazovanem obdobju znotraj ciljnega območja (urejenost zdravljenja z varfarinom). Prišli smo do naslednjih spoznanj:

- V raziskavi je sodelovalo 122 bolnikov, od tega 81 moških (66,4 %). Povprečna starost bolnikov je bila 72,8 let.
- Mediana tedenskega odmerka vseh sodelujočih je bila 30,8 mg (9,6 mg - 72,7 mg).
- Mediana deleža izmerjenih INR vrednosti, ki so bile v opazovanem obdobju znotraj ciljnega območja, je bila 60,0 % (9,1 % - 100 %).
- Terapija z varfarinom je bila najpogosteje uvedena zaradi atrijske fibrilacije (75 bolnikov oz. 61,5 %). Indikacija za uvedbo varfarinom ne vpliva značilno na urejenost terapije in tedenski odmerek bolnikov.
- Spol ne vpliva značilno na urejenost terapije z varfarinom, saj je bila mediana INR vrednosti znotraj ciljnega območja pri ženskah in moških enaka, in sicer 60 %. Je bila pa mediana tedenskega odmerka pri ženskah nižja (27,0 mg; 10,3-63,8 mg) kot pri moških (31,5 mg; 9,6-72,7 mg), a razlika ni statistično značilna.
- Starost ne vpliva značilno na urejenost terapije z varfarinom, medtem ko se je s starostjo tedenski odmerek varfarina nižal. Mediana pri bolnikih starih do 65 let je bila 42 mg (15–72,2 mg), pri bolnikih starih 65-80 let 29 mg (9,6-55,5 mg) in pri starejših od 80 let 26,3 mg (10,3-62,3 mg). Pri preučevanih starostnih skupinah je razlika v tedenskem odmerku varfarina značilna.
- Kajenje ni vplivalo značilno na urejenost zdravljenja z varfarinom, medtem ko je bila mediana tedenskega odmerka značilno višja pri kadilcih (45,0 mg; 25,9-72,7mg) kot pri nekadilcih (29,7 mg; 9,6-63,8 mg).
- Mediana števila obiskov AK ambulante v preučevanem obdobju je bila 8 (5-19 obiskov). Število obiskov je bilo največje v skupini najmanj urejenih bolnikov (skupina CD). Na število obiskov AK ambulante značilno vpliva urejenost terapije z varfarinom, ne pa starost bolnika.
- V opazovanem obdobju so imeli bolniki sočasno z varfarinom predpisanih 164 različnih zdravilnih učinkovin. Največ jih je bilo iz skupine C po ATC klasifikaciji. Mediana sočasno predpisanih zdravilnih učinkovin na bolnika je bila 8 (razpon 0 - 20).

- Sočasno z varfarinom so imeli bolniki predpisanih 35 zdravilnih učinkovin, ki lahko tvorijo interakcije z varfarinom. Vsaj eno takšno učinkovino je imelo predpisanih 93 bolnikov (76,2 %), mediana sočasno predpisanih zdravilnih učinkovin, ki lahko tvorijo interakcije z varfarinom je bila 1 (razpon 0 - 6). Prisotnost potencialne interakcije z varfarinom ni značilno vplivala na urejenost zdravljenja.
- Na novo je bilo v opazovanem obdobju bolnikom uvedenih 11 različnih zdravilnih učinkovin, ki bi lahko vstopale interakcije z varfarinom, vendar zaradi majhnega števila primerov, nedostopnosti podatkov o dejanski uporabi zdravila ter vpliva ostalih dejavnikov, vpliv teh učinkovin na terapijo z varfarinom težko ovrednotimo.
- Redno uživanje zdravil bRp/prehranskih dopolnil je navedlo 13 bolnikov. Največ iztirjenih INR vrednosti je bilo opaznih pri omega 3 maščobnih kislinah in koencimu Q10.
- 30 bolnikov je pred meritvijo INR poročalo o uživanju večje količine hrane, ki bi lahko vplivala na učinek varfarina. Iztirjenja INR so bila opaznejša pri bolnikih, ki so uživali živila, bogata z vitaminom K (pri 5 od 22 bolnikov) in česen (pri 2 od 4 bolnikov) .
- Izmed 7 bolnikov, ki so pozabili vzeti odmerek varfarina, je bil vpliv na INR opazen le pri 3 bolnikih.
- Neželeni dogodki, ki smo jih tekom opazovanega obdobja zabeležili pri bolnikih, so bili odraz povečanega AK delovanja varfarina, in sicer 3 primeri krvavitev.

6. VIRI IN LITERATURA

1. Centralna baza zdravil 2- zdravilo: Marevan 3mg. Dostopno na: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/34FCD87228DE8B38C12579C2003F6887?opendocument> [3.2.2018]
2. NIJZ, poraba zdravil v letu 2016. Dostopno na: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba_zdravil_2016_290617_zadnja.pdf [3.2.2018]
3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Marevan®. Dostopno na: [http://www.cbz.si/zzs/pao/bazazdr2.nsf/o/0732BEF04DB404E1C12579C2003F6886/\\$File/s-017996.pdf](http://www.cbz.si/zzs/pao/bazazdr2.nsf/o/0732BEF04DB404E1C12579C2003F6886/$File/s-017996.pdf) [5.2.2018]
4. Herman D, Locatelli I, Grabnar I, et al.: Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose. The Pharmacogenomics Journal 2005; 5: 193-202
5. Asch TL, Aurand CR: Chiral and achiral LC-MS analysis of warfarin in plasma samples. Reporter US 31.2. Dostopno na: <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biology/chiral-and-achiral-lc-ms-analysis-of-warfarin-in-plasma-samples.html> [2.4.2018]
6. Lee MTM, Klein TE: Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities. J Hum Genet 2013; 58(6): 334-338
7. Cevc M, Peternel P: Peroralno antikoagulacijsko zdravljenje. Farmakon 2005; 25: 1-2
8. Ageno W, Gallus AS, Wittkowski A, et al.: Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based practice guidelines. CHEST 2012; 141(2): e44S-e88S
9. Vovk T, Tršinar M: Najnevarnejše interakcije varfarina z zdravili pri starostnikih. Farmakon 2005; 25: 3-5
10. Locatelli I, Oblak E: Vpliv različnih dejavnikov na učinek varfarina. Zbornik prispevkov golniški simpozij, 2011: 73-86

11. Ribarič S: Temelji patološke fiziologije, 3.izdaja, UL MF Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana 2014: 150-151
12. Walker R, Whittlesea C: Clinical pharmacy and therapeutics, fifth edition. Elsevier, 2012: 381
13. Tratar G, Mavri A, Gubenšek M, et al.: Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem. Zdravniški vestnik, 2008; 77: 299-305
14. Li J, Wang S, Barone J, Malone B: Warfarin pharmacogenomics. Pharmacy and Therapeutics P&T, 2009; 34(8): 422-427
15. Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, et al.: Interna medicina, 4. Izdaja. Littera picta: Slovensko medicinsko društvo, Ljubljana, 2011: 344-345
16. Wen MS, Lee MTM: Warfarin pharmacogenetics: New life for an old drug. Acta cardiologica sinica, 2013; 29: 235-242
17. Mavri A: Antikoagulacijsko zdravljenje. Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, Ljubljana, 2017: 28-31
18. Genetics home reference: Warfarin resistance: Dostopno na: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/warfarin-resistance#genes> [28.3.2018]
19. Pirmohamed P, Burnside G, Eriksson N, et al.: A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. The new England journal of medicine, 2013; 369: 2294-2303
20. Dean L: Warfarin therapy and the genotypes CYP2C9 and VKORC1. Medical genetics summaries. 2012: 299-407
21. Dolžan V, Grabnar I: Odmerjanje zdravil pri starostnikih glede na genetski polimorfizem. Farmaceutski vestnik 2005; 56 posebna številka: 83-88
22. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al.: The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patients characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. Blood, 2005; 106: 2329-2333

23. Owen RP, Gong L, Sagreiya H, et al.: VKORC1 Pharmacogenomics summary. *Pharmacogenet Genomics*, 2010; 20(10): 642-644
24. Gong IY, Schwarz UI, Crown N, et al.: Clinical and genetics determinants of warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics during treatment initiation. *PLoS ONE*, 2011; 6(11): e27808
25. Whitley HP, Fermo JD, Chumney ECG, Brzrzinski WA: Effect of patient-specific factors on weekly warfarin dose. *Therapeutics and clinical risk management*, 2007; 3(3): 499-504
26. Garcia D, Regan S, Crowther M, et al.: Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: Implications for safer anticoagulation in the elderly population. *CHEST*, 2005; 127: 2049-2056
27. Kabagambe EK, Beasley TM, Limdi NA: Vitamin K intake, body mass index and warfarin maintenance dose: *Cardiology*, 2013; 126(4): 214-218
28. Jones C: *Anticoagulation, managing patients, prescribing and problems*, second edition. CPPE, The University of Manchester, 2008: 29-40
29. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, et al.: Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood reviews*, 2017; 31(6): 193-203
30. Drugs.com, Drug interaction checker. Dostopno na: https://www.drugs.com/drug_interactions.html [29.3.2018]
31. Podatkovna baza LexiComp. Dostopno na: <https://online.lexi.com/lco/action/interact>
32. Dopsaj V, Jelić-Ivanović Z, Marisabljević D, et al.: Antikoagulantna terapija- klinički i laboratorijski aspekti. *Farmaceutski fakultet Univerzitet u Beogradu, Beograd*, 2005: 54
33. Nathisuwan S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, et al.: Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: A systematic review and meta-analysis. *CHEST*, 2011; 139(5): 1130-1139
34. Coumandin, highlights of prescribing information. Dostopno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/009218s107lbl.pdf [28.3.2018]

35. Ge B, Zhang Z, Zuo Z: Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. Evidence-based complementary and alternative medicine, 2014, Article ID 957362, 18 pages
36. Bungard TJ, Yakiwchuk E, Foisy M: Drug interactions involving warfarin: Practice tool and practical management tips. Canadian pharmacists journal, 2011; 144: 21-25e9
37. Liu A, Stumpo C: Warfarin-drug interactions among older adults. Geriatrics and Aging, 2007; 10(10): 643-646
38. Use of INR for monitoring warfarin treatment. Best tests, 2010: 14-20. Dostopno na: https://bpac.org.nz/BT/2010/November/docs/best_tests_nov2010_inr_pages14-20.pdf [22.5.2018]
39. Šuligoj L: Zbornik splošne bolnišnice dr. Jožeta Potrča Ptuj 1874-2004. Splošna bolnišnica dr. Jožeta Potrča Ptuj, Mestna občina, Ljubljana: Ministrstvo za šolstvo, znanost in šport RS, 2004: 125-129
40. Spletna stran Splošne bolnišnice dr. Jožeta Potrča Ptuj. Dostopno na: <http://www.sb-ptuj.si/> [25.3.2018]
41. Lexicomp: Interactions. Dostopno na: <http://www.wolterskluwercli.com/lexicomp-online/user-guide/tools-interactions/> [27.2.2018]
42. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al.: Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Archives of internal medicine, 2005; 165: 1095-1106
43. Vene N: Antikoagulacijska zdravila. Farmakon, 2005; 25: 2-3
44. Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S: Pathways to poor anticoagulation control. Journal of thrombosis and haemostasis, 2014; 12: 628-634
45. Reiffel JA: Time in the therapeutic range for patients taking warfarin in clinical trials. Circulation, 2017; 135: 1475-1477
46. Nanut A: Vpliv komorbidnosti in sočasnega zdravljenja z zdravili na urejenost antikoagulacijskega zdravljenja z varfarinom. Diplomaska naloga, Ljubljana, 2010

47. Nelson WW, Desai S, Damaraju CV, et.al.: International normalized ratio stability in warfarin-experienced patients with nonvalvular atrial fibrillation. *American journal of cardiovascular drugs*, 2005; 15(3): 205-211
48. Gatterman D, Trojnar ME, Agarwal G: Time in therapeutic range, Warfarin anticoagulation for atrial fibrillation in a community-based practice. *Canadian Family Physician*, 2017;63:e425-31
49. Witt DM, Delate T, Clark NP, Martell C, et al.: Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010; 8: 744-749
50. Khoury G, Sheikh-Taha M: Effect of age and sex on warfarin dosing. *Dove press journal*, 2014; 6: 103-106
51. Kerec Kos M, Vovk T: Zakaj je lahko učinek zdravil pri starostnikih drugačen? *Farmacevtski vestnik*, 2017; 68: 107-114
52. ATC 2018. Dostopno na:
http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/ATC_2018.pdf [3.4.2018]
53. Hansen PW, Clemmensen L, Sehested TSG, et al.: Identifying drug-drug interactions by data mining: A pilot study of warfarin-associated drug interactions. *Circulation. Cardiovascular Quality and outcomes*, 2016; 9(6): 621-628
54. Madhwal S, Lincoff M, Rolston DDK: Should patients on long-term warfarin take aspirin for heart disease? *Cleveland clinic Journal of medicine*, 2008; 75(3): 206-208
55. Ravnikar A, Lindič J: Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) in ledvice. *Medicinski razgledi*, 2007; 46: 337-345
56. Štabuc B: Krvavitve iz prebavil zaradi nesteroidnih protivnetnih zdravil. Dostopno na:
<https://www.ztm.si/uploads/publication/610/615.pdf> [27.4.2018]
57. Glasheen J, Fugit R, Prochazka AV: The risk of overanticoagulation with antibiotic use in outpatients in stable warfarin regimens. *Journal of general internal medicine*, 2005; 20: 653-656

58. Rene R, Breault RR, Klakowicz A, et al.: Warfarin dosing after initiation of fenofibrate. The canadian journal of hospital pharmacy, 2005; 58: 31-33
59. Medsafe. Publications: Evidence for tramadol-warfarin interaction, 2006. Dostopno na: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/TramWarf.htm> [27.4.2018]
60. Filmer S: Warfarin and oral miconazole: a major interaction overlooked in practice. The pharmaceutical journal, 2012. Dostopno na: <https://www.pharmaceutical-journal.com/learning/learning-article/warfarin-and-oral-miconazole-a-major-interaction-overlooked-in-practice/11099329.article> [28.4.2018]
61. Unge P, Svedberg LE, Nortgren A, et al.: A study of the interaction of omeprazole and warfarin in anticoagulated patients. Britis journal of clinical pharmacology, 1992; 34: 509-512
62. Baillargeon J, Holmes HM, Lin Y, et al.: Concurrent use of antibiotics and the risk of bleeding in older adults. The American journal of medicine, 2012; 125(2): 183-189
63. Pryce R, Bernaitis N, Davey AK, et al.: The Use of Fish Oil with Warfarin Does Not Significantly Affect either the International Normalised Ratio or Incidence of Adverse Events in Patients with Atrial Fibrillation and Deep Vein Thrombosis: A Retrospective Study. Nutrients, 2016; 8(9): 578
64. Kampouraki E, Kamali F: Dietary implications for patients receiving long-term oral anticoagulation therapy for treatment and prevention of thromboembolic disease. Expert review of clinical pharmacology, 2017; 10(8): 789-797
65. Mahe I, Bertrand N, Drouet L, et al.: Interaction between paracetamol and warfarin in patients: A double-blind , placebo controlled, randomized study . Haematologica, 2006; 91: 1621-1627
66. Horn JR, Hansten PD: Does cranberry juice increase the response to warfarin? Pharmacy times, 2006. Dostopno na: <https://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2006/2006-12/2006-12-6144> [4.5.2018]

67. Horn JR, Hansten PD: Drug interactions: Cranberry juice and warfarin: What have we learned? Pharmacy times, 2010. Dostopno na: <https://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2010/june2010/druginteractions-0610> [4.5.2018]
68. Mayet AY: Patients adherence to warfarin therapy and its impact on anticoagulation control. Saudi pharmaceutical journal, 2016; 24(1): 29-34
69. Štalc M: Antikoagulacijsko in antiagregacijsko zdravljenje pred in po posegih. Atrijska fibrilacija- celovit pristop k zdravljenju atrijske fibrilacije, izbrana poglavja. Društvo za izobraževanje in raziskovanje v medicini, Novo mesto, 2016: 50-53
70. Tratar G, Vene N, Mavri A: Uporaba antikoagulacijskih zdravil. Dostopno na: https://www.boleznisrca.com/media/simpozij_arhiv/Zlozenka_2016.pdf [5.5.2018]
71. Žvan B: Prednosti in morebitne slabosti bomo lahko bolje ocenili šele z dolgotrajnejšo uporabo. Medicina danes, 2014. Dostopno na: <https://www.medicina-danes.si/8805122?cctest&&cookietime=1528366880> [7.6.2018]
72. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Eliquis®. Dostopno na: http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf [6.6.2018]
73. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Pradaxa®. Dostopno na: http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf [6.6.2018]
74. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Xarelto®. Dostopno na: http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf [6.6.2018]
75. Trombo.net: Vodenje antikoagulacijskega zdravljenja s pomočjo računalniškega programa »TROMBO«. Dostopno na: <http://www.trombo.net/index.php/rac-program> [7.6.2018]

7. PRILOGE

Priloga 1: Vprašalnik za bolnike



ANALIZA UREJENOSTI ANTIKOAGULANTNEGA ZDRAVLJENJA Z VARFARINOM V SPLOŠNI BOLNIŠNICI DR. JOŽETA POTRČA PTUJ

Kot uporabnika zdravila Marevan Vas prosimo, da odgovorite na spodaj zastavljena vprašanja.

1. Ste redna kadilka/kadilec?

DA

NE

2. Ste v zadnjih dneh zaužili večje količine katerega izmed spodaj naštetih živil?

a) ZELENA ZELENJAVA (solata, zelje, špinača, brokoli, brstični ohrovt...)

b) CVETAČA

c) ČESEN

č) GOVEJA JETRA

d) SOJA

e) AVOKADO

f) KIVI

g) BRUSNICE

3. Redno jemljete kakšno zdravilo brez recepta ali prehransko dopolnilo? Če ja, napišite katero.

4. Ste v zadnjih dneh vzeli kakšno zdravilo brez recepta ali prehransko dopolnilo? Če ja, napišite katero.

5. Ste v zadnjem tednu izpustili kak odmerek zdravila Marevan? Ustrezno obkrožite.

DA

NE

Če ste odgovorili z DA, napišite koliko odmerkov ste izpustili: _____

Priloga 2: Izjava o zavestni in svobodni privolitvi za sodelovanje v raziskavi

IZJAVA O ZAVESTNI IN SVOBODNI PRIVOLITVI ZA SODELOVANJE V RAZISKAVI

Spodaj podpisani/-a _____,
rojen/-a _____, soglašam s sodelovanjem v raziskavi z naslovom
»Analiza urejenosti antikoagulantnega zdravljenja z varfarinom v Splošni bolnišnici dr.
Jožeta Potrča Ptuj« in dovolim pridobitev navedenih osebnih in medicinskih podatkov v
znanstveno-raziskovalne namene.

Poleg tega izjavljam, da:

- sem prebral/-a vabilo k sodelovanju v raziskavi
- so mi raziskovalci razložili za kaj se gre v raziskavi;
- sem se o raziskavi lahko pogovoril/-a z raziskovalci in sem z odgovori zadovoljen/-a;
- sem imel/-a dovolj časa za premislek ali naj sodelujem v raziskavi ali ne;
- da sem se prostovoljno odločil/-a za sodelovanje v raziskavi in sem bil/-a seznanjena, da lahko brez posledic za mojo nadaljnjo obravnavo, iz nje izstopim kadarkoli.

Ime in priimek pacienta

Pacientov podpis

Datum
(dan/mesec/leto)

Ime in priimek osebe, ki je pacienta
seznanila z raziskavo

Podpis osebe, ki je pacienta
seznanila z raziskavo

Datum
(dan/mesec/leto)

Priloga 3: Vabilo k sodelovanju v raziskavi za bolnike

Ljubljana, 7. 3. 2017

VABILO K SODELOVANJU V RAZISKAVI

Analiza urejenosti antikoagulantnega zdravljenja z varfarinom v Splošni bolnišnici dr. Jožeta Potrča Ptuj

Spoštovani.

Vljudno vabljeni k sodelovanju v raziskavi, v kateri bi radi pri pacientih, ki obiskujejo Antikoagulantno ambulanto Splošne bolnišnice dr. Jožeta Potrča Ptuj, analizirali urejenosti zdravljenje z varfarinom (tablete Marevan®).

Pri zdravljenju z varfarinom je potrebno redno spremljanje učinkovitosti zdravljenja (INR vrednosti), kar zmanjša tudi tveganje za zaplete. Na urejenost zdravljenja z varfarinom lahko vplivajo tudi razna sočasna obolenja, ki jih ima pacient, druga zdravila, ki jih jemlje sočasno ter določena prehrana in prehranska dopolnila.

Kdo izvaja raziskavo?

Raziskava poteka v Splošni bolnišnici dr. Jožeta Potrča Ptuj (v nadaljevanj SB Ptuj), v sodelovanju s Fakulteto za farmacijo Univerze v Ljubljani.

Raziskava poteka v okviru magistrske naloge študentke Tjaše Stater (enovit magistrski študijski program Farmacija, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani), pod mentorstvom izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm. in somentorstvom Danila Salemovića, mag. farm., spec. klinične farmacije.

Kako poteka raziskava?

V raziskavi bomo s pomočjo elektronskega programa antikoagulantne ambulante SB Ptuj in kartice zdravstvenega zavarovanja izpisali podatke o Vaši terapiji z varfarinom (odmerjanje, neželeni učinki), kontrolah v ambulanti (čas obiska, INR vrednosti) ter drugih

zdravilih, ki jih sočasno jemljete in sicer za obdobje 9 mesecev pred tem obiskom ambulante. Zabeležili bomo tudi Vašo starost in spol.

V pogovoru z Vami bi radi pridobili podatke o morebitnem uživanju prehranskih dopolnil in večjih količin živil, bogatih z vitaminom K, kar bi lahko vplivalo na zdravljenje z varfarinom.

Ali boste imeli zaradi sodelovanja v raziskavi kakšne koristi?

S pomočjo te raziskave bi radi pridobili informacijo glede varnosti in učinkovitosti zdravljenja z varfarinom pri pacientih, vodenih v Antikoagulantni ambulanti SB Ptuj. Podatki bodo v prihodnje pripomogli k izboljšanju Vaše terapije z varfarinom, zaradi česar boste lahko imeli koristi v smislu večje učinkovitosti in varnosti zdravljenja.

Za sodelovanje v raziskavi ne boste prejeli finančnega nadomestila.

Ali boste imeli zaradi sodelovanja v raziskavi kakšno škodo?

Raziskava ne predstavlja nikakršnega tveganja za zdravje udeležениh oseb. Izvaja se izključno v znanstveno-raziskovalne namene (njeni izsledki se ne bodo nikoli uporabili v profitne ali druge namene). Soglasje k izvedbi raziskave je podala tudi Komisija RS za medicinsko etiko.

Kdo ima med izvajanjem raziskave dostop do Vaših podatkov?

Dostop do Vaših zdravstvenih podatkov bodo imeli le raziskovalci, vključeni v raziskavo. Raziskovalci se zavezujejo, da bodo varovali zaupnost podatkov, zbranih med raziskavo.

Pri zbiranju in analizi podatkov ne bomo uporabljali imen in priimkov pacientov, ampak bo vsakemu pacientu dodeljena koda, ki bo uporabljena v nadaljnjih analizah.

Rezultati raziskave bodo predstavljeni tako, da ne bo mogoča identifikacija posamezne osebe.

Kaj pomeni, če daste privolitev za sodelovanje v raziskavi?

Pristanek pomeni, da:

- se strinjate s sodelovanjem v raziskavi

- nam dovolite vpogled v Vašo zdravstveno dokumentacijo v Antikoagulantni ambulanti SB Ptuj za obdobje 9 mesecev pred tem obiskom ambulante.
- soglašate s sodelovanjem v pogovoru, v katerem bi Vas povprašali o morebitnem uživanju zdravil brez recepta, prehranskih dopolnil in živil, ki bi lahko vplivala na zdravljenje z varfarinom, ter kako redno jemljete varfarin.

Iz raziskave lahko kadarkoli izstopite, brez pojasnjevanja vzrokov za izstop.

Kaj pomeni, če ne daste pristanka za sodelovanje v raziskavi?

Sodelovanje v raziskavi je prostovoljno, in če ne želite, Vam v raziskavi ni potrebno sodelovati. Zavrnitev ne bo vplivala na kvaliteto in način Vašega zdravljenja v antikoagulantni ambulanti in na Vašo nadaljnjo zdravstveno obravnavo.

Če ste pripravljeni sodelovati v raziskavi, Vas prosimo, da izpolnite, podpišete in datirate Obrazec privolitve po poučitvi.

V primeru, da imate dodatna vprašanja, se lahko obrnete na nas. Z veseljem bomo odgovorili na vsa Vaša vprašanja.

Najlepša hvala za sodelovanje ter lep pozdrav,

Danilo Salemović, mag. farm., spec. klinične farmacije

Splošna bolnišnica dr. Jožeta Potrča Ptuj, Potrčeva cesta 23, 2250 Ptuj;

Tel.: 02/749-14-31 ; e-mail: danilo.salemovic@ sb-ptuj.si

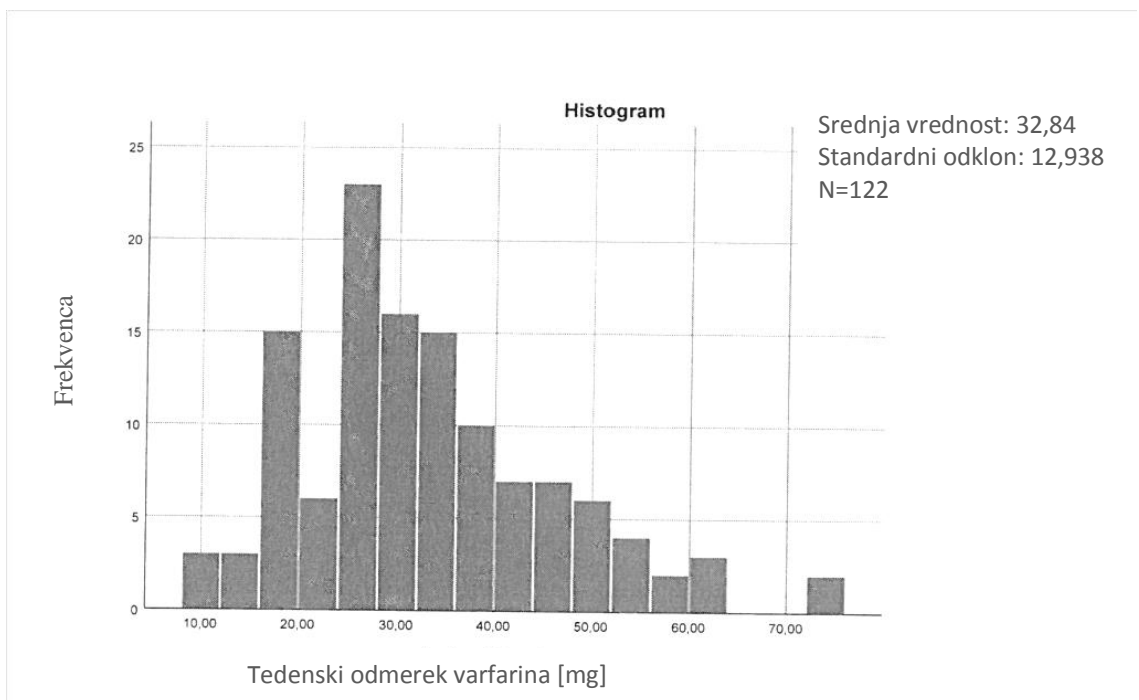
Izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana;

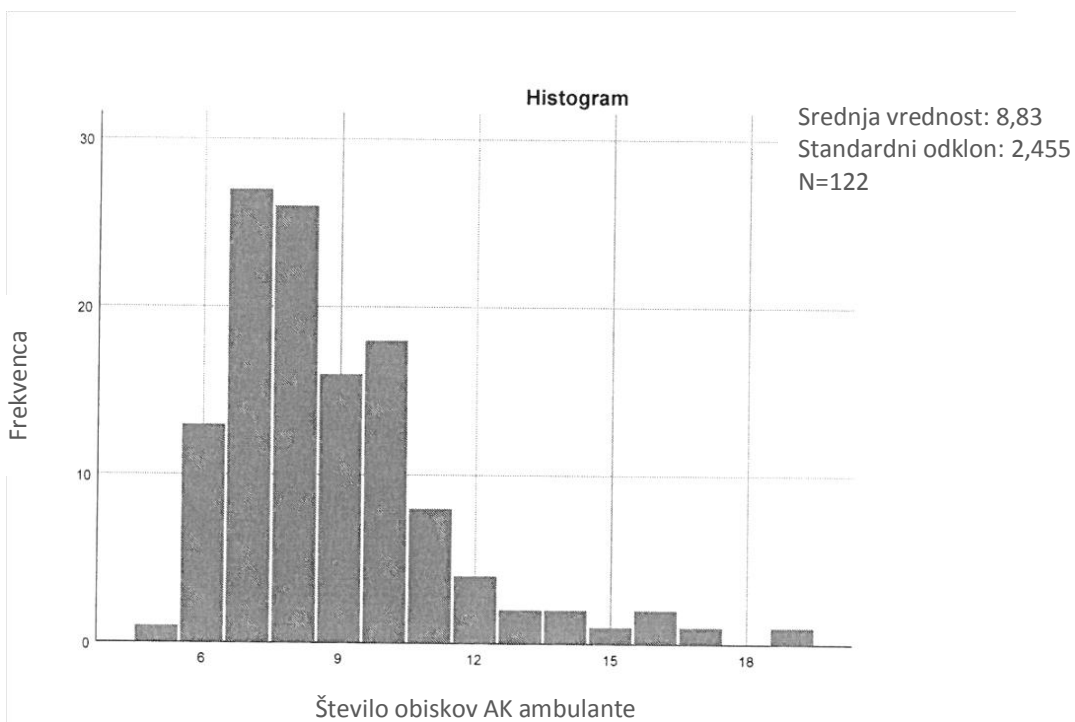
Tel.: 01-476-9669; e-mail: mojca.kerec-kos@ffa.uni-lj.si

Priloga 4: Preverjanje normalnosti porazdelitve podatkov v programu SPSS

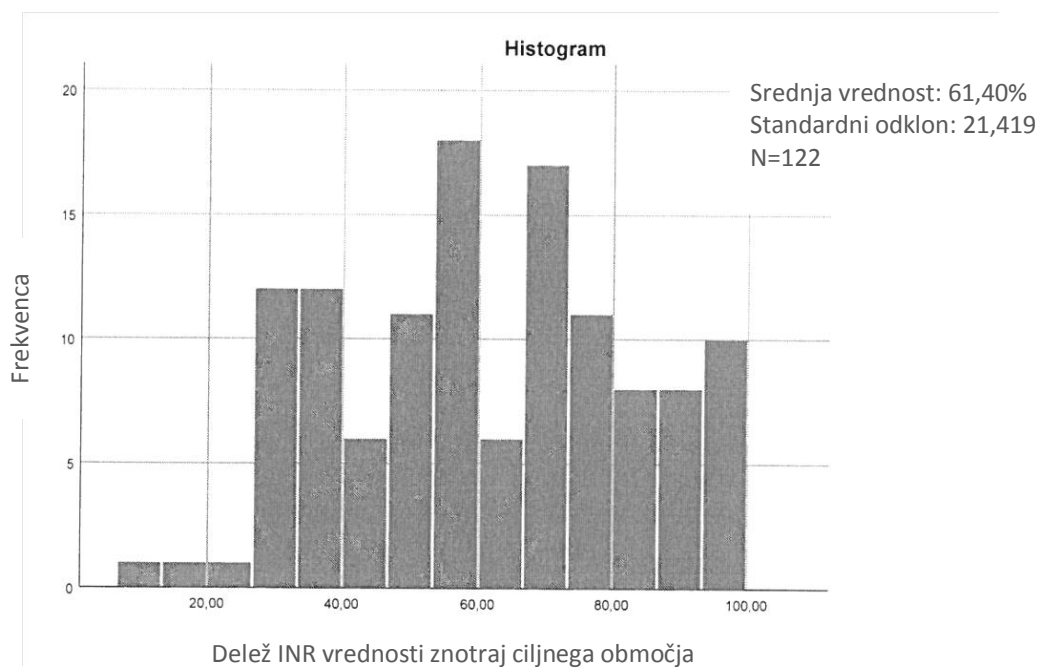
a) Tedenski odmerek varfarina [mg]



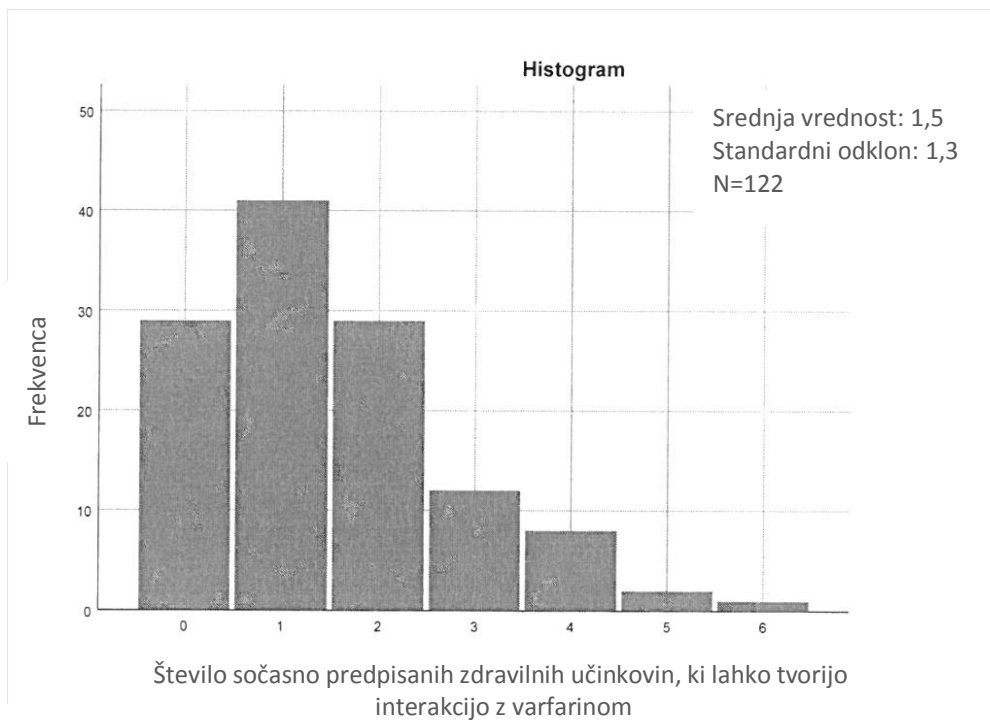
b) Število obiskov AK ambulante v opazovanem obdobju 9 mesecev



c) Delež INR vrednosti znotraj ciljnega območja



č) Število sočasno predpisanih zdravilnih učinkovin, ki lahko tvorijo interakcijo z varfarinom



d) Rezultati Kolmogorov-Smirnovega testa normalnosti porazdelitve podatkov

	Kolmogorov-Smirnov test			Shapiro-Wilkov test		
	Statistika	df	p	Statistika	df	p
Tedenski odmerek varfarina	0,092	122	0,013			
Število obiskov AK ambulate	0,181	122	0,000			
Delež INR vrednosti znotraj ciljnega območja*	0,063	122	0,200	0,975	122	0,021
Število sočasno predpisanih zdravilnih učinkovin, ki lahko tvorijo interakcijo z varfarinom	0,224	122	0,000			

*ocena s Kolmogorov-Smirnovim testom ni bila možna