

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANJA NANUT

DIPLOMSKA NALOGA

Univerzitetni program farmacije

Ljubljana, 2010

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANJA NANUT

**VPLIV KOMORBIDNOSTI IN SOČASNEGA ZDRAVLJENJA
Z ZDRAVILI NA UREJENOST ANTIKOAGULACIJSKEGA
ZDRAVLJENJA Z VARFARINOM**

**INFLUENCE OF COMORBIDITY AND CONCOMITANT DRUG
THERAPY ON STABILITY OF ANTICOAGULANT TREATMENT
WITH WARFARIN**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2010

Diplomsko delo sem opravljala v Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik, pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom doc. dr. Mitje Lainščaka, dr. med., spec. Delovna mentorica je bila asist. Maja Jošt, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm. in somentorju doc. dr. Mitji Lainščaku, dr. med., spec. za vse strokovne nasvete, predloge in pomoč. Velika zahvala gre delovni mentorici asist. Maji Jošt, mag. farm. za vodenje, spodbujanje in pomoč. Zahvaljujem se direktorju Bolnišnice Golnik prof. dr. Mitji Košniku za omogočeno opravljanje diplomskega dela. Za pomoč se zahvaljujem tudi ostalemu osebju Bolnišnice Golnik, predvsem osebju ambulate za antikoagulacijsko zdravljenje v Kranju in zaposlenim v bolnišnični lekarni. Asist. dr. Igorju Locatelliju, mag. farm. se zahvaljujem za strokovne nasvete in za pomoč pri statističnem delu.

Posebna zahvala pa gre mojim najbližjim, ki so me spodbujali, mi nudili tako finančno kot moralno podporo in me spremljali na poti do zelenega cilja. Hvala tudi najinemu sinu Tevžu za veselje in veliko nepozabnih trenutkov.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo izdelala samostojno pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja in somentorstvom doc. dr. Mitje Lainščaka.

Anja Nanut

Ljubljana, junij 2010

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Stane Srčič

Članica diplomske komisije: doc. dr. Lucija Peterlin Mašič

VSEBINA

POVZETEK.....	I
ABSTRACT	III
SEZNAM OKRAJŠAV	IV
UVOD	1
1 ETIOLOGIJA NASTANKA STRDKA	2
1.1 Fiziološki procesi strjevanja krvi	2
1.2 Nastanek patološkega strdka	3
2 ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVLJENJE	4
2.1 Indikacije za uvedbo antikoagulacijskega zdravljenja	4
2.1.1 Atrijska fibrilacija in undulacija	4
2.1.2 Umetne srčne zaklopke	5
2.1.3 Venski trombembolizmi	5
2.2 Zdravila za zdravljenje in preprečevanje trombemboličnih dogodkov	6
2.3 Varfarin	8
2.3.1 Anatomsko-terapevtska klasifikacija	8
2.3.2 Mehanizem delovanja	8
2.3.3 Farmakokinetika	9
2.3.4 Spremljanje učinkov zdravljenja	10
2.3.5 Zapleti pri zdravljenju	13
3 AMBULANTNO ZDRAVLJENJE	14
3.1 Dejavniki tveganja za trombembolični dogodek	15
3.2 Odmerjanje	16
3.2.1 Dejavniki, ki vplivajo na odmerek varfarina:	16
3.3 Ukrepanje pri neurejenem zdravljenju	22
3.4 Ukrepanje pred posegom	23
3.5 Kombinirano zdravljenje	24
NAMEN IN CILJI	25
METODE DELA	26
1. PREISKOVANCI	26
2. ZBIRANJE PODATKOV	27
2.1 Urejenost	27
2.2 Indikacija za uvedbo zdravljenja, dejavniki tveganja in komorbidnosti	28
2.3 Spol in starost	29
2.4 Sočasno zdravljenje z zdravili	29

2.5	Zapleti zdravljenja	30
2.6	Primer vodenja bolnika ob iztirjenju antikoagulacijskega zdravljenja	30
3.	ANALIZA REZULTATOV	30
4.	STATISTIČNE METODE	31
	REZULTATI.....	32
1.	SPLOŠNI PODATKI	32
2.	UREJENOST.....	33
3.	INDIKACIJA ZA UVEDBO ANTIKOAGULACIJSKEGA ZDRAVLJENJA.....	39
4.	DEJAVNIKI TVEGANJA ZA TROMBEMBOLIČNI DOGODEK.....	40
5.	DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA TEDENSKI ODMEREK.....	42
6.	ZAPLETI ZDRAVLJENJA	48
	RAZPRAVA.....	50
1.	UREJENOST.....	50
2.	INDIKACIJA ZA UVEDBO ANTIKOAGULACIJSKEGA ZDRAVLJENJA.....	52
3.	SPOL IN STAROST	53
4.	DEJAVNIKI TVEGANJA	52
5.	KOMORBIDNOSTI.....	53
6.	SOČASNO ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI	53
7.	GENETSKI DEJAVNIKI	56
8.	ZAPLETI ZDRAVLJENJA	56
9.	SODELOVANJE BOLNIKA.....	57
	SKLEP	59
	VIRI	60
	PRILOGE.....	64

POVZETEK

Antikoagulacijsko zdravljenje z varfarinom je zahtevno, saj kljub rednemu nadzoru prihaja do nepredvidljivih nihanj v vrednosti mednarodnega umerjenega razmerja (INR). Najpogostejši vzrok je spremenjen metabolizem varfarina, ki je posledica številnih genetskih dejavnikov in dejavnikov okolja.

V diplomski nalogi smo za obdobje od januarja 2009 do septembra 2009 analizirali urejenost antikoagulacijskega zdravljenja bolnikov, ki so prejeli varfarin. Z raziskavo smo želeli ovrednotiti dejavnike, ki vplivajo na urejenost in posredno na učinkovitost in varnost antikoagulacijskega zdravljenja. V raziskavo smo vključili 230 bolnikov (mediana starosti 71,6 let, 53 % moških). Urejenost smo opredelili kot trimesečno obdobje, ko je bilo antikoagulacijsko zdravljenje v predpisanem terapevtskem območju INR za posamezno indikacijo. V izbranem devetmesečju je zelo malo bolnikov imelo urejeno antikoagulacijsko zdravljenje v celotnem obdobju (11 %). Delež bolnikov z neurejenim antikoagulacijskim zdravljenjem v celotnem obdobju je bil še enkrat večji od urejenih (23 %). Delež bolnikov z urejenim oziroma neurejenim antikoagulacijskim zdravljenjem v dveh trimesečjih je bil podoben (31 % in 34 %). Za bolnike z urejenim antikoagulacijskim zdravljenjem je bilo v vseh trimesečjih obdobje med obiski statistično značilno daljše, število obiskov pa manjše ($p < 0,0001$). Med skupinama bolnikov ni bilo statistično značilnih razlik glede na indikacijo za uvedbo antikoagulacijskega zdravljenja. Analiza vpliva komorbidnosti na urejenost bolnikov je pokazala značilen vpliv sladkorne bolezni ($p = 0,012$). Izmed preučevanih učinkovin smo značilno razliko potrdili pri bolnikih z neurejenim antikoagulacijskim zdravljenjem, ki so sočasno prejeli kombinacijo amoksicilin - klavulanska kislina ($p = 0,02$).

Relativno visok delež bolnikov z neurejenim antikoagulacijskim zdravljenjem ob hkratnem naraščanju bolnikov z indikacijo za antikoagulacijsko zdravljenje pomeni večjo obremenjenost zdravnikov in ostalega medicinskega osebja. Doseganje ciljnih vrednosti INR pri antikoagulacijskem zdravljenju in zmanjšanje obremenitve osebja v ambulantah za antikoagulacijsko zdravljenje bi lahko zmanjšali z vključitvijo farmacevta. Njegova vloga bi bila pomembna predvsem v uvajalnem obdobju in v primeru uvedbe zdravljenja akutnih ali spremembe kroničnih stanj. Sodeloval bi lahko tudi v obravnavi bolnikov z dlje časa neurejenim antikoagulacijskim zdravljenjem in bolnikov, ki pri zdravljenju ne sodelujejo optimalno. Farmacevt bi v zdravstvenem timu podal oceno in predloge za izboljšanje

zdravljenja ter hkrati pomagal bolniku k boljšemu razumevanju zdravljenja in večji motiviranosti.

ABSTRACT

Anticoagulant treatment with warfarin is difficult, because it leads to unpredictable fluctuations in the value of international normalized ratio (INR) despite of regular monitoring. The most frequent cause for fluctuations is altered metabolism of warfarin, which is caused by many genetic and enviromental factors.

In the diploma, we examined the stability of anticoagulant treatment of patients, who received warfarin during the period from January 2009 to September 2009. The aim of our study was to evaluate factors that affect on the stability and consequently on the efficiency and safety of anticoagulant treatment. The research involved 230 patients with a median age (71.6 years, 53 % male). Stability has been defined as a three-month period whether INR was within the therapeutic range for a particular indication. In the selected nine month period only few patients were completely stable (11%). A similar proportion of patients were stable (31 %) or unstable (34 %) in two three months period. The proportion of completely unstable patients was twice as big as stable (23%). Longer period between visits and smaller number of visits were significant for stable patients. There was no statistical difference between the two groups of patients according to the indication for the introduction of oral anticoagulant treatment. The presence of concurrent diseases was also compared - unstable patients with diabetes were significantly different. We confirmed a significant difference for unstable patients concurrently receiving a combination of amoxicillin and clavulanic acid.

The relatively high proportion of patients whose treatment was unstable and increasing number of patients with indication for anticoagulant therapy result in increased workload of doctors and other medical staff. In order to reach target values INR of anticoagulant treatment and to reduce loading of medical staff we need to involve a pharmacist. The role of pharmacist would be especially crucial for newly introduced patients and for patients whose concomitant treatment was introduced for acute or changed chronical treatment. He would take part in treatment of patients with long lasting unstable anticoagulant treatment and patients who do not cooperate optimal. The pharmacist in the health team would make an assessment and propositions for improving treatment, help patients to understand treatment better and increase their motivation.

SEZNAM OKRAJŠAV

ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija

AF – atrijska fibrilacija

AKZ – antikoagulacijsko zdravljenje

CVI – možganska kap

FSK – faktorji strjevanja krvi

INR – mednarodno umerjeno razmerje

KZZ – kartica zdravstvenega zavarovanja

MKB – mednarodna klasifikacija bolezni

NMH – nizkomolekularni heparini

PČ – protrombinski čas

TIA – prehodni ishemični napad

TO – terapevtsko območje

VKOR – vitamin K epoksid reduktaza

UVOD

Staranje prebivalstva je povezano z večjo pojavnostjo kroničnih bolezni (predvsem srčno-žilnih) in z večjim tveganjem za trombembolične dogodke. Arterijske in venske trombembolične dogodke preprečujemo in zdravimo z antitrombotičnimi zdravili, ki jih razdelimo na antiagregatorne učinkovine, antikoagulate in fibrinolitike. Najbolj učinkovito je antikoagulacijsko zdravljenje (AKZ) s kumarini, ki ga v Sloveniji prejema več kot 35000 bolnikov in jih letno na novo uvedemo 7000 - 8000 bolnikom. Število bolnikov, ki potrebujejo AKZ, se bo v bodoče še povečevalo zaradi staranja prebivalstva, podaljševanja trajanja zdravljenja in širjenja indikacij. Zaradi ozkega terapevtskega okna, ki je odvisno od številnih individualnih dejavnikov in dejavnikov okolja, je AKZ povezano tudi z neželenimi učinki in potencialno življenje ogrožujočimi zapleti, zato je potreben stalen nadzor AKZ s spremljanjem INR, ki ga izvajamo v posebej specializiranih ambulantah. Najbolj obremenjene so bolnišnične antikoagulacijske ambulante, med njimi tudi Bolnišnica Golnik, v kateri vodijo približno 1000 bolnikov (1).

AKZ je zelo zahtevno zaradi občutljivega ravnotežja med želenimi in neželenimi učinki. Odmerek zdravila, ki zagotavlja, da bo bolnik v terapevtskem območju, je včasih zelo težko vzpostaviti in vzdrževati. Zato je izredno pomembno tesno sodelovanje med zdravnikom, ki vodi AKZ, osebnim zdravnikom in ostalimi zdravstvenimi delavci, ki so vključeni v proces zdravljenja. Za kakovostno vodenje ambulate so ključnega pomena znanje in izkušnje. Zdravnik mora oceniti tveganje za nastanek zapletov, verjetnost nastanka zapletov ter bolnikovo sodelovanje. Od naštetih dejavnikov je odvisen način AKZ, predvsem pa ukrepi ob iztirjenju zdravljenja, krvavitvah in pripravah na invazivne posege.

Zadnje raziskave so usmerjene predvsem v individualizirano zdravljenje, ki pri določanju začetnega in tudi vzdrževalnega odmerka upoštevajo genetske dejavnike in dejavnike okolja (2).

1 ETIOLOGIJA NASTANKA STRDKA

1.1 Fiziološki procesi strjevanja krvi

V telesu dnevno nastajajo drobne krvavitve, ki jih organizem zaustavi s procesi hemostaze. Hemostaza je zapleten proces reakcij, katerih namen je ustavljanje krvavitve, vzdrževanje normalnega pretoka in omejitev vnetnega dogajanja. V procesu hemostaze sodelujejo trombociti, koagulacijske in fibrinolitične beljakovine, inhibitorji koagulacije in fibrinolize in žilna stena.

V **primarni hemostazi** se ob poškodbi žilne stene žila skrči, s čimer se zmanjša pretok krvi (*žilna faza*). Sledijo aktivacija, adhezija in agregacija trombocitov (*trombocitna faza*).

Sekundarna hemostaza se začne s koagulacijskim procesom, do katerega pride po dveh poteh. *Intrinzična (kontaktna) pot* se začne, ko pride do stika med plazmo in razgaljenim kolagenom poškodovane žilne stene. *Ekstrinzična (in vivo) pot* pa se sproži ob stiku plazme s tkivnim faktorjem, sproščenim iz poškodovanih celic. Obe poti se združita v skupni poti, kjer se protrombin pretvori v aktivni trombin, ki katalizira pretvorbo fibrinogena v fibrin. Trombociti se dodatno skrčijo. Iz čepa se izloči serum (plazma brez fibrinogena), zaradi česar se čep še bolj utrdi. Reakcije potekajo hitro in učinkovito, s čimer se preprečijo velike izgube krvi v kratkem času. Prekomerno nastajanje strdkov zavirajo procesi njihove razgradnje (*fibrinoliza*), ki so odgovorni za omejitev procesa na mesto krvavitve. Glavni encim fibrinolize je plazmin. Nastaja iz plazminogena, njegova aktivacija pa je odvisna od vrste encimov, ki jih izločajo endotelne celice: tkivni aktivator plazminogena, urokinazni aktivator plazminogena in inhibitorji aktivacije plazminogena. Plazmin razgradi fibrin na različne produkte. Hitrost fibrinolize pa nadzorujejo faktorji kot so antitripsin, antiplazmin in od trombina odvisni inhibitor fibrinolize.

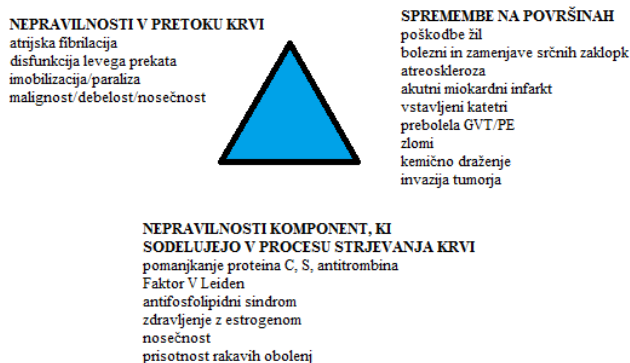
V zdravem organizmu številni regulatorni mehanizmi vzdržujejo ravnotežje med koagulacijskimi in fibrinolitičnimi faktorji. V primeru porušenega ravnotežja med reakcijami hemostaze lahko nastane povečano število strdkov oziroma krvavitev, ki lahko ogrozijo bolnikovo življenje. Dejavniki tveganja za nastanek zapletov AKZ izvirajo iz omenjenih procesov (3, 4, 5).

1.2 Nastanek patološkega strdka

Triada po Virchowu (**Slika 1**) opisuje tri dejavnike, ki vodijo v nastanek patološkega strdka: hemodinamske motnje, poškodbe endotela žil in povečano nagnjenost k strjevanju krvi.

Hemodinamske motnje (atrijska fibrilacija, kardiomiopatija, kongestivno srčno popuščanje, miokardni infarkt, debelost, nosečnost) lahko povzročijo zastoj krvi, ki vodi v globoko vensko trombozo, možgansko kap ali druge sistemske motnje. **Poškodbe ali spremembe endotela žil** (srčne zaklopke, venski katetri, ateroskleroza, akutni miokardni infarkt, prebolela GVT/PE, zlomi, kemoterapija, tumorji) predstavljajo spremenjeno površino v stiku s krvjo, kar prav tako lahko vodi do nastanka tromboze. **Povečano nagnjenje k strjevanju krvi** se pojavlja pri različnih patoloških stanjih (pomanjkanje proteina C, proteina S, antitrombina, mutacija protrombina, antifosfolipidni sindrom, zdravljenje z estrogenom, nosečnost, rakava obolenja,...), ki predstavljajo pomemben dejavnik tveganja za trombembolični dogodek (4).

Arterijski strdek je sestavljen pretežno iz trombocitov, levkocitov in fibrina. Pojavlja se na mestih hitrega pretoka (arterije) in je običajno povezan z nastankom ateroskleroze. Venski strdki se nahajajo v venskem krvnem obtoku in so sestavljeni pretežno iz fibrina in eritrocitov. Nastanejo kot odgovor na vensko stazo ali poškodbo žil po operaciji ali poškodbi. Področja staze preprečujejo normalni krvni pretok in s tem razredčenje aktiviranih faktorjev strjevanja krvi. Izbira zdravljenja je odvisna od vrste strdka. Antikoagulant (heparin, varfarin) se uporabljajo za zdravljenje arterijskega in venskega strdka. Za preprečevanje nastanka arterijskega strdka se lahko v kombinaciji z antikoagulantom uporabljajo tudi učinkovine, ki vplivajo na funkcijo trombocitov (antiagregatorne učinkovine). Fibrinolitiki se uporabljajo za hitro raztapljanje strdka, najpogosteje pri miokardnem infarktu. (4, 5).



Slika 1: Triada po Virchowu

2 ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVLJENJE

2.1 Indikacije za uvedbo antikoagulacijskega zdravljenja

Za preprečevanje in zdravljenje trombemboličnih dogodkov se AKZ predpisuje pri naslednjih indikacijah: atrijska fibrilacija in undulacija, biološka in mehanska srčna zaklopka, venska trombembolija, zdravljenje in preprečevanje venske tromboze in pljučne embolije, sekundarno preprečevanje miokardnega infarkta in preprečevanje trombemboličnih dogodkov po miokardnem infarktu (6, 7). Ostale indikacije za AKZ so redkejšje - antifosfolipidni sindrom, nekatere bolezni mitralne zaklopke, paradokсне embolije, pljučna hipertenzija in zapleti periferne arterijske bolezni (6, 8).

2.1.1 Atrijska fibrilacija in undulacija

Atrijska fibrilacija (AF) je najpogostejša obstojna motnja srčnega ritma. Preddvora se ne krčita sinhrono in mehansko učinkovito, zato pretok krvi skozi njiju ni optimalen. Kri lahko zastaja in predvsem v avrikuli levega preddvora lahko nastanejo strdki. Strdki lahko preidejo iz srca v krvni obtok in povzročijo različne arterijske in venske trombembolične dogodke, od katerih je najpogostejša možganska kap. AF razdelimo na: **paroksizmalno** (traja manj kot 7 dni, večinoma manj kot 24 ur), **perzistentno** (traja več kot 7 dni, za ponovno vzpostavitev sinusnega ritma je potrebno farmakološko zdravljenje z zdravili ali elektrokonverzija) in **permanentno** (pri kateri vzpostavitev sinusnega ritma ni uspešna ali od nje odstopimo). Pri posameznem bolniku se različne oblike atrijske fibrilacije lahko izmenjujejo (3, 8).

Ocenjujejo, da je delež bolnikov z AF v celotni populaciji 0,4 %. Število bolnikov narašča s starostjo: 2 % bolnikov je v starosti med 65 in 75 let, 5 % bolnikov ima več kot 75 let in 14 % bolnikov je starih nad 84 let (9). Vsaka šesta možganska kap je povezana z AF. Umrljivost bolnikov z AF je dvakrat večja, kot pri bolnikih v sinusnem ritmu (9). Tveganje za nastanek možganske kapi pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo in smrtnost ob ponovnem nastanku možganske kapi naraščata s starostjo in jo lahko ocenimo s točkovnim sistemom CHADS2. AKZ z varfarinom pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo zmanjša tveganje za nastanek možganske kapi za 68% (10).

2.1.2 Umetne srčne zaklopke

Umetne srčne zaklopke so bodisi biološke ali mehanske. Biološke zaklopke so iz naravnih materialov, mehanske so praviloma kovinske. Zamenjava srčne zaklopke je za premostitvami koronarnih arterij druga najpogostejša operacija na srcu. Pri bolnikih z vstavljenjo mehansko zaklopko je tveganje za trombembolični dogodek povečano zaradi sprožene aktivacije koagulacijskega sistema in trombocitov ob stiku umetnega materiala s krvjo. Strdek, ki nastane na umetni zaklopki v odsotnosti antitrombotičnega zdravljenja, lahko moti delovanje zaklopke, ali pa se odtrga in povzroči arterijsko embolijo. Pogostost trombemboličnih dogodkov je odvisna od vrste, položaja zaklopke in bolnikovih lastnosti. Tveganje za trombembolijo je pri bolnikih z vstavljenjo biološko zaklopko manjše kot pri bolnikih z vstavljenjo mehansko zaklopko. Največje tveganje za trombembolični dogodek je prve 3 mesece po operaciji (8).

2.1.3 Venski trombembolizmi

Venska tromboza je delna ali popolna zamašitev ven s strdki. Razdelimo jo na dve podskupini, ki se razlikujeta po mestu in posledicah : **površinska venska tromboza** (površinski tromboflebitis), ki povzroči zgolj manjše neprijetnosti ter **globoka venska tromboza** (GVT). Slednja se najpogosteje razvije v venah spodnjih udov in jo razdelimo na *proksimalno* (tromboza femoralne in poplitealne vene) in *distalno* (tromboza golenske vene). Pogosta posledica GVT je **pljučna embolija** (PE), ki nastane zaradi zamašitve ene ali več pljučnih arterij. Klinična slika bolnikov s PE je zelo raznolika. Najpogostejša oblika PE je pljučni infarkt, ki je posledica zapore manjše periferne pljučne arterije. Značilna je bolečina v prsnem košu, prehodna dispneja in plitvo dihanje. Masivna pljučna embolija je nevarna oblika PE, ki nastane zaradi zamašitve velikih proksimalnih vej pljučne arterije, in se kaže s simptomi akutnega srčnega popuščanja (3).

Z AKZ zdravljenjem preprečujemo ponovitev venske trombembolije. Ocenjujejo, da AKZ zmanjša tveganje za ponovitev za približno 90 %, po ukinitvi pa učinek izzveni. Tveganje za ponovitev je odvisno od časa, ki je pretekel od dogodka, od spremljajočih dejavnikov tveganja in od mesta nastanka. Tveganje je največje takoj po dogodku, brez AKZ znaša v prvem mesecu 40 %, v naslednjih dveh mesecih okoli 10 %, nato pa se s časom zmanjšuje (8).

2.2 Zdravila za zdravljenje in preprečevanje trombemboličnih dogodkov

Antikoagulantе, ki jih lahko trenutno uporabljamo v vsakdanji klinični praksi, so standardni in nizkomolekularni heparini ter kumarini (8).

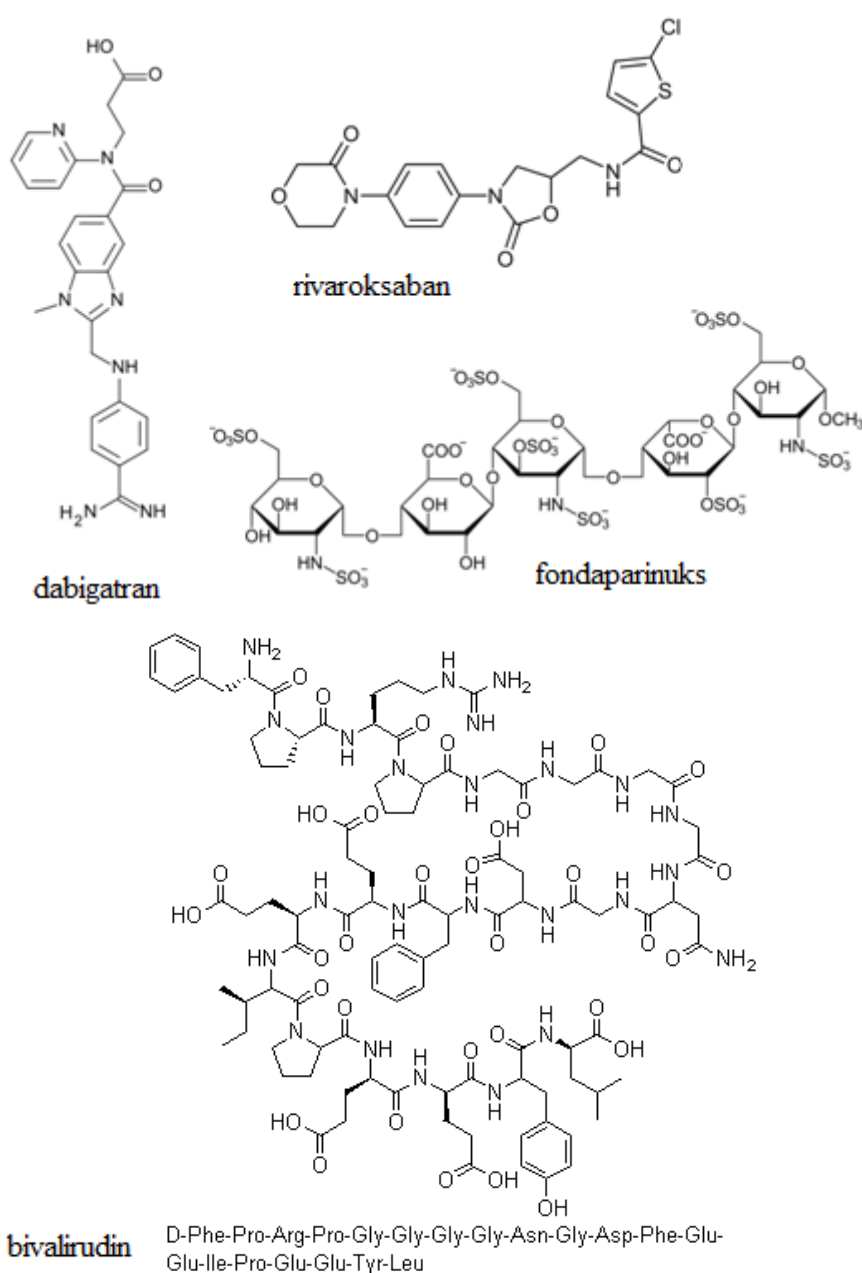
Standardni nefrakcionirani heparin po intravenski aplikaciji povzroči takojšen antikoagulacijski učinek in se večinoma uporablja v primeru akutne in masivne globoke venske tromboze ali pljučne embolije (8). *Nizkomolekularne heparine* (NMH) v nizkih odmerkih uporabljamo kot preventivno zdravljenje venskih tromboz in v visokih odmerkih za akutno zdravljenje pri stanjih, kjer je veliko tveganje za nastanek novih strdkov (11). Zdravljenje s heparinom nadaljujemo, dokler ne dosežemo ustreznega antikoagulacijskega učinka s kumarini, za kar je običajno potrebno nekaj dni. Za prehodno zdravljenje z NMH se odločamo tudi pri nekaterih bolnikih v primerih, ko je potrebna začasna prekinitev peroralnega AKZ zaradi iztirjenja zdravljenja ali zaradi priprave na operativni poseg (6). NMH lahko izjemoma uporabljamo tudi za zdravljenje, ki traja dlje časa (npr. nekaj mesecev). Tako jih uporabljamo pri nosečnicah z indikacijo za AKZ in rakavih bolnikih v prvih šestih mesecih po preboleli venski trombozi (12).

Kumarini (antagonisti vitamina K) so peroralna zdravila, primerna za dolgotrajno AKZ. Bolniki, ki ne potrebujejo takojšnje antikoagulacijske zaščite, kot so bolniki z AF, lahko pričnejo z uvajanjem AKZ brez postopnega uvajanja NMH (13). V Sloveniji se poleg najpogostejše uporabljenega varfarina, uporablja tudi acenokumarol (1).

Med novimi peroralnimi antikoagulantami je najbolj preizkušen ksimelagatran. Pomemben zadržek za njegovo uporabo je hepatotoksičnost, zato je bil leta 2006 umaknjen iz tržišča. Med nove peroralne antikoagulantе uvrščamo tudi dabigatran, neposredni inhibitor trombina, in rivaroksaban, neposredni inhibitor Faktorja Xa, ki sta v Sloveniji že registrirana. Inhibitorji trombina (ksimelagatran, dabigatran, bivalirudin) oponašajo aminokislinsko zaporedje D-Phe-Pro-Arg, ki je služilo kot spojina vodnica za številne peptidomimetične inhibitorje trombina. Parenteralna inhibitorja Faktorja Xa, idraparinuks in fondaparinuks (slednji je registriran tudi v Sloveniji), sta sintetična analoga (pentasaharida) molekule heparina. Bivalirudin se uporablja pri transluminalni koronarni angioplastiki, ostale omenjene učinkovine pa so namenjene preprečevanju trombemboličnih dogodkov pri bolnikih po ortopedskih operacijah.

Prednosti novih antikoagulantov v primerjavi z varfarinom so v predvidljivem antikoagulacijskem učinku. Odmerkov ni potrebno prilagajati, hkrati je znanih tudi manj interakcij s hrano, alkoholom in zdravili, zato zdravljenja ni potrebno laboratorijsko spremljati (4, 14, 15).

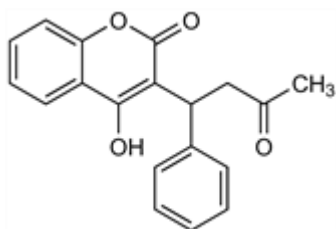
V Sloveniji še ni registriran noben antikoagulant, ki bi nadomestil varfarin, vendar raziskave potekajo v smeri iskanja novih, primerljivo učinkovitih zdravil z boljšim varnostnim profilom, ki bi olajšale obravnavo bolnikov z indikacijo za AKZ (**Slika 2**).



Slika 2: Strukturne formule novih antikoagulantov, ki so registrirani tudi v Sloveniji

2.3 Varfarin

Varfarin je zmes ekvimolarnih količin S in R enantiomera, pri čemer ima S enantiomer od 2 do 5-krat večji antikoagulacijski učinek. Je antagonist vitamina K in preprečuje biosintezo nekaterih faktorjev strjevanja krvi (6).



Slika 3: Strukturna formula varfarina

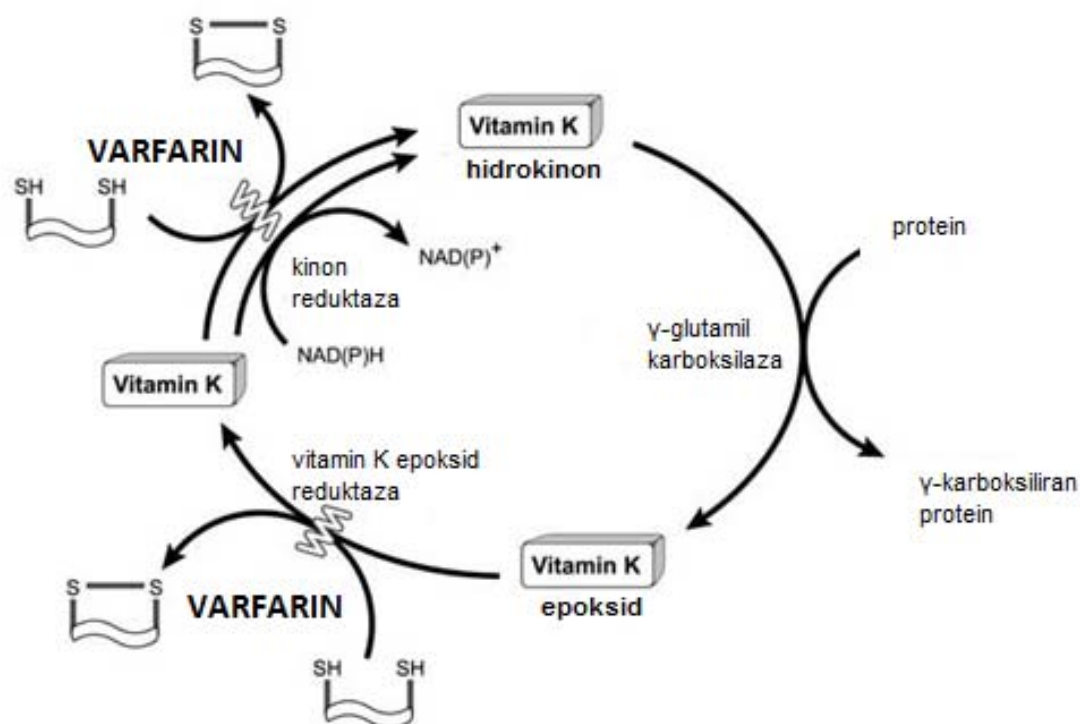
2.3.1 Anatomsko-terapevtska klasifikacija

Preglednica I: razvrstitev varfarina po ATC (16)

B	Zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov
B01	Antitrombotiki
B01A	Antitrombotiki
B01AA	Antagonisti vitamina K
B01AA03	Varfarin

2.3.2 Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja temelji na kompetitivni inhibiciji vitamina K epoksid reduktaze (VKOR), ki skrbi za regeneracijo vitamina K v jetrih. VKOR pretvarja neaktivno obliko vitamina K v aktivno, ki sodeluje kot kofaktor v procesu karboksilacije faktorjev strjevanja krvi (II, VII, IX, X). Ob prisotnosti varfarina je na voljo manj reducirane oblike vitamina K, aktivnost nastalih faktorjev strjevanja krvi (FSK) pa je zmanjšana (17).



Slika 4: Mehanizem delovanja varfarina

2.3.3 Farmakokinetika

Varfarin se hitro in popolno absorbira iz gastrointestinalnega trakta. V krvi se nahaja že eno uro po zaužitju, farmakološki učinek pa se pojavi šele 48 ur po zaužitju. Ima veliko biološko uporabnost in dosega maksimalne koncentracije 90 minut po peroralni aplikaciji. Razpolovni čas znaša 36 do 42 ur. Učinek na protrombinski čas se pokaže po 12 urah in traja 4 do 5 dni (5). Delež plazemske koncentracije vezanega varfarina je okoli 99 %. Zaradi vezave na plazemski albumin je volumen porazdelitve le 12,5 %. Akumulira se v jetrih, kjer se izomera metabolizirata po različnih poteh (4, 6). Za hidroksilacijo S-varfarina je odgovoren encim CYP2C9 in za hidroksilacijo R-varfarina CYP1A2, CYP2C19 in CYP3A4. Razpolovna doba eliminacije S-varfarina je od 18 do 35 ur, R-varfarina pa 20 do 70 ur (7). Varfarin prehaja preko posteljice in med šestim in devetim tednom nosečnosti zaradi teratogenega delovanja okvarja plod (6).

2.3.4 Spremljanje učinkov zdravljenja

Zdravljenje z varfarinom zahteva reden laboratorijski nadzor z meritvijo protrombinskega časa. INR (angl. International normalized ratio, mednarodno umerjeno razmerje) je standardizirano razmerje med protrombinskim časom bolnika in srednjim referenčnim protrombinskim časom pri zdravih, upoštevajoč občutljivost uporabljenega tromboplastina (6).

INR izračunamo po naslednji enačbi:

$$\text{INR} = (\text{PČ}_{\text{bolnik}} / \text{PČ}_{\text{srednja referenčna vrednost pri zdravih}})^{\text{ISI}}$$

ISI....merilo za občutljivost uporabljenega tromboplastina

PČ...protrombinski čas (pokaže aktivnost faktorjev koagulacije ekstrinzične in skupne koagulacijske poti)

Pogostost merjenja vrednosti INR je pomemben dejavnik, ki vpliva na učinkovitost zdravljenja in na zmanjšanje tveganja za nastanek zapletov (6). Vrednost INR, določena iz kapilarne krvi, je za 0,5 enote večja kot, če INR izračunamo iz protrombinskega časa, določenega v venski krvi (18). V **preglednici II** so navedena terapevtska območja in trajanje zdravljenja za posamezno indikacijo (4).

Preglednica II: Terapevtsko območje in trajanje zdravljenja

INDIKACIJA	CILJNO OBMOČJE	TRAJANJE
------------	----------------	----------

Atrijska fibrilacija

brez dejavnikov tveganja	/	dolgotrajno antiagregacijsko zdravljenje
1 ali več dejavnikov tveganja	2,0-3,0	dolgotrajno AKZ
prekardioverzija	2,0-3,0	3 tedne AKZ
postkardioverzija	2,0-3,0	4 tedne AKZ

Srčna kap

z dejavniki tveganja	2,0-3,0	dolgotrajno AKZ
po emboliji kljub AKZ	2,0-3,0	dolgotrajno AKZ in antiagregacijsko zdravljenje

INDIKACIJA	CILJNO OBMOČJE	TRAJANJE
------------	----------------	----------

Disfunkcija levega prekata

iztisni delež < 30 %	2,0-3,0	dolgotrajno AKZ
prehodna po srčni kapi	2,0-3,0	3 mesece AKZ
po emboliji kljub AKZ	2,0-3,0	dolgotrajno AKZ in antiagregacijsko zdravljenje

Miokardni infarkt

s prehodnimi dejavniki tveganja	2,0-3,0	3 mesece AKZ
s stalnimi dejavniki tveganja	2,0-3,0	dolgotrajno AKZ

Trombembolizem

s prehodnimi sprožilnimi dejavniki	2,0-3,0	3 mesece AKZ
idiopatska venska tromboza –		

(4)

idiopatska venska tromboza –

ponovna	2,0-3,0	dolgotrajno AKZ
---------	---------	-----------------

faktor V Leiden-prva

antifosfolipidni sindrom	2,0-3,0	3 mesece AKZ
--------------------------	---------	--------------

ponovna venska tromboza ali pljučna embolija	2,5-3,5	dolgotrajno AKZ
--	---------	-----------------

	2,0-3,0	dolgotrajno AKZ
--	---------	-----------------

3 mesece AKZ

Bolezni zaklopk

bolezni aortne zaklopke

	2,0-3,0	dolgotrajno AKZ
--	---------	-----------------

bolezni revmatične mitralne

	2,0-3,0	dolgotrajno AKZ
--	---------	-----------------

zaklopke

INDIKACIJA	CILJNO OBMOČJE	TRAJANJE
------------	----------------	----------

Bolezni zaklopk

po emboliji kljub AKZ	2,5-3,5	dolgotrajno AKZ
-----------------------	---------	-----------------

Biološke srčne zaklopke

aortna ali mitralna

	2,0-3,0
--	---------

3 mesece AKZ, nadaljevanje z antiagregacijskim zdravljenjem

s strdkom v levem preddvoru

	2,0-3,0
--	---------

> 3 mesece, nadaljevanje z antiagregacijskim zdravljenjem

s preteklo sistemsko embolijo

	2,0-3,0
--	---------

3 – 12 mesecev

z AF

	2,0-3,0
--	---------

dolgotrajno AKZ

po sistemski emboliji

	2,0-3,0
--	---------

dolgotrajno AKZ in antiagregacijsko zdravljenje

Mehanske srčne zaklopke

aortne in mitralne

	2,5-3,5
--	---------

dolgotrajno AKZ

2.3.5 Zapleti pri zdravljenju

Pomanjkljivosti varfarina so dolg razpolovni čas, ozko terapevtsko okno, velika intravariabilnost in intervvariabilnost, interakcije z zdravili in hrano, nujna redna laboratorijska kontrola in iztirjenje zdravljenja pri slabem sodelovanju bolnika. Pomemben dejavnik je tudi dolg razpolovni čas FSK, kar ima za posledico zakasnelo delovanje varfarina (6). Zaradi dolgega razpolovnega časa varfarina in FSK se varfarin ne uporablja v fazi akutnega zdravljenja trombembolizma. Zdravljenje z varfarinom je izjemno učinkovito, vendar zaradi omenjenih pomanjkljivosti tudi zelo zahtevno, tako za bolnika, kot za zdravstveni sistem. Povezano je z majhnim, vendar pomembnim tveganjem za nastanek krvavitev. Odločitev za AKZ vedno temelji na oceni tveganja za možgansko kap. S tem se izognemo AKZ pri najmanj ogroženih bolnikih, pri katerih tveganje za pomembno krvavitev presega tveganje za možgansko kap. Za oceno tveganja se uporablja točkovni sistem CHADS₂ (**preglednica III**) (8).

KRVAVITVE

Krvavitev je najpogostejši zaplet peroralnega AKZ z varfarinom. Klinično razdelimo krvavitve na majhne, velike in na krvavitve s smrtnim izidom. Med velike krvavitve sodijo: krvavitev v osrednje živčevje, retroperitonealni prostor ali očesno steklovino; vsaka krvavitev, ki privede do zmanjšanja koncentracije hemoglobina za več kot 20 g/L ali zahteva transfuzijo dveh ali več enot koncentriranih eritrocitov; ter vsaka krvavitev, za zaustavitev katere je potreben endoskopski ali kirurški poseg. Majhne krvavitve so vse ostale, ki ne ustrezajo merilom za veliko krvavitev (krvavitve iz nosu, dlesni, v očesno veznico, iz sluhovoda, v podkožje, v mišičje, v sklepe, hematurija, hemoptiza) (6, 8). Velika krvavitev se pogosteje pojavlja v prvih mesecih od uvedbe AKZ. Verjetnost nastanka velike krvavitve v prvem mesecu je 3 %, v prvem letu 0,8 % in kasneje 0,3 % mesečno (11).

Dejavniki tveganja, ki vplivajo na nastanek krvavitve, so intenziteta AKZ, obdobje, v katerem je bil INR nad terapevtskim območjem, starost bolnika in komorbidnosti (rak, ulkusna bolezen prebavil, arterijska hipertenzija, ishemična možganska kap, srčno popuščanje, bolezni jeter in ledvic). Pomemben je tudi vpliv sočasnega jemanja zdravil (acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila in druge učinkovine, ki vplivajo na

proces strjevanja krvi). Povečano tveganje za nastanek krvavitev imajo bolniki, ki so že imeli krvavitve iz prebavil. Pri krvavitvah, kjer je porast INR večji od 60 % nad zgornjo mejo terapevtskega območja, je potrebno aplicirati sintezno pridobljen vitamin K, s čimer zavremo delovanje varfarina (**Slika 4**) (8, 11).

TROMBEMBOLIČNI DOGODKI

Med zaplete peroralnega AKZ prištevamo tudi trombembolične dogodke. Zaplet se lahko pojavi tudi ob urejenem zdravljenju. AKZ število trombemboličnih dogodkov zmanjša, vendar vseh ne prepreči. Tveganje za trombembolični dogodek ni enako pri vseh bolnikih z indikacijo za AKZ. Največje tveganje za trombembolijo je pri bolnikih, ki so pred manj kot 3 meseci preboleli vensko trombembolijo ali arterijsko embolijo (možganska kap, prehodni ishemični napad, sistemska embolija), bolniki z antifosfolipidnim sindromom, z mitralno stenozo ali umetno srčno zaklopko. Povprečno letno tveganje za trombembolični dogodek je pri bolnikih z AF 1,4 – 4 %, pri bolnikih z vensko trombembolijo 2 % in pri bolnikih z umetno srčno zaklopko 5 % (1, 8).

OSTALI ZAPLETI

Rezistenca na varfarin je zelo redek pojav. Ti bolniki potrebujejo 5 do 20 – krat večje odmerke varfarina za dosego terapevtskega odziva (6). Redek, vendar pomemben zaplet AKZ je tudi kožna nekroza. Pojavi se v 3 do 8 dnevno zdravljenja zaradi obsežne tromboze venul in kapilar v podkožnem maščevju. Pri bolnikih z indikacijo za AKZ in kožno nekrozo je zdravljenje težavno. Zdravljenje z varfarinom je kontraindicirano, dolgotrajno zdravljenje z NMH pa je neprimerno in povezano z nastankom osteoporoze. Primerno zdravljenje je uvajanje nizkih odmerkov varfarina (2 mg dnevno) s sočasnim apliciranjem terapevtskega odmerka heparina. Sledi večtedensko postopno povečevanje odmerka (6).

3 AMBULANTNO ZDRAVLJENJE

Zdravljenje se začne ob potrditvi diagnoze. Pri uvajanju zdravila bolnik obiskuje ambulantno večkrat tedensko, dokler ne doseže terapevtskega območja AKZ. Pri bolnikih s pomembnim tveganjem za trombembolični dogodek se uvajanje začne z apliciranjem NMH vsaj pet do sedem dni in se prekine, ko bolnik doseže terapevtski učinek peroralnega AKZ (INR vrednost znotraj terapevtskega območja dva dni zapored) (8). Ko doseže terapevtsko območje, sledi kontrola na štiri tedne (6). Pri nezapletenem zdravljenju

(bolniki z dlje časa urejenim INR in brez dejavnikov tveganja) je kontrola na šest tednov, izjemoma na 8 tednov. Bolnikom, ki poleg antitrombotičnega prejemajo še antiagregacijsko zdravljenje, izvajajo meritve na dva do štiri tedne (18).

3.1 Dejavniki tveganja za trombembolični dogodek

Ogroženost posameznega bolnika je odvisna od prisotnosti dejavnikov tveganja, ki povečujejo možnost za nastanek trombemboličnega dogodka. Največji dejavnik za ponovni trombembolični dogodek je prebolela možganska kap (CVI), prehodni ishemični napad (TIA) ali arterijska embolija. Pri teh bolnikih je tveganje za možgansko kap trikrat večje kot pri preostalih bolnikih. Ostali dejavniki so bili v Smernicah za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja opredeljeni kot zmerni: srčno popuščanje, arterijska hipertenzija, starost nad 75 let in sladkorna bolezen (8). Za oceno tveganja se vse bolj uveljavlja točkovni sistem CHADS₂.

Preglednica III: Ocena nevarnosti za možgansko kap s točkovnikom CHADS₂

	Dejavnik tveganja	Točke
C	Srčno popuščanje	1 točka
H	Arterijska hipertenzija	1 točka
A	Starost nad 75 let	1 točka
D	Sladkorna bolezen	1 točka
S	CVI, TIA, arterijska embolija	2 točki

Tveganje za nastanek zapleta narašča s številom točk. Od velikosti tveganja za trombembolijo je odvisen način vodenja AKZ, predvsem pa ukrepi ob iztirjenju zdravljenja, ob krvavitvah ter ob pripravah na invazivne posege. Tveganje za trombembolijo smernice opredelijo glede na točkovnik CHADS₂ v štiri skupine (8, 18):

- CHADS₂ = 5 – 6 : bolniki z zelo velikim tveganjem prejemajo AKZ s kumarini
- CHADS₂ = 2 – 4 : bolniki z velikim tveganjem prejemajo AKZ s kumarini
- CHADS₂ = 1 : bolniki z zmernim tveganjem prejemajo AKZ s kumarini ali antiagregacijsko zdravljenje z acetilsalicilno kislino
- CHADS₂ = 0 : bolniki brez dejavnikov tveganja prejemajo antiagregacijsko zdravljenje z acetilsalicilno kislino

3.2 Odmerjanje

Proizvajalci zdravil na svetovnem trgu ponujajo zdravila z različno vsebnostjo varfarina. Posledično so bolniki podvrženi dvema oblikama zdravljenja. Nekateri prejemajo stalno tedensko shemo in ob iztirjenju zdravljenja znižajo oziroma zvišajo posamezni dnevni odmerek, medtem ko drugi uporabljajo tedenske sheme, pri katerih je vsakodnevni odmerek spremenjen. V Sloveniji sta registrirani dve jakosti zdravila z varfarinom (3 in 5 mg), vendar je na tržišču dosegljiva samo manjša jakost. Za zdravljenje z varfarinom se uporablja stalna tedenska shema. Ob iztirjenju se tako spremeni le eden ali dva dnevna odmerka. Ta način zdravljenja je bolj prijazen do bolnika, saj se tedenska shema bistveno ne spremeni (6).

Učinek varfarina na protrombinski čas je odvisen od odmerka in se pokaže po dveh ali treh dnevih. V obdobju uvajanja peroralnega AKZ z varfarinom so za večino bolnikov primerni odmerki med 5 in 10 mg. Visoki začetni odmerki niso priporočljivi. Pri starejših, oslabeledih in podhranjenih bolnikih, bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem ali bolnikih z obolenji jeter so zaradi upočasnjene metabolizma priporočljivi odmerki, manjši od 5 mg (6).

3.2.1 Dejavniki, ki vplivajo na odmerek varfarina

- starost

Na povečano občutljivost starostnikov na varfarin vplivajo naslednji dejavniki: hipoalbuminemija, zmanjšan vnos vitamina K, zmanjšana absorpcija vitamina K in komorbidnosti. Farmakodinamske spremembe se kažejo v zmanjšani aktivnosti jetrnih encimov. Pri bolnikih, starejših od 80 let, je uvedba zdravljenja vprašljiva. Kljub visokemu tveganju za možgansko kap pri starejših in veliki prednosti AKZ, je zdravljenje pri

starejših ljudi lahko bolj tvegano zaradi večje komorbidnosti, interakcij z zdravili in pogostejšimi večjimi krvavitvami (10).

- spol

Odmerek varfarina je odvisen tudi od spola. V študiji, ki je zajela 12202 bolnika so potrdili pomemben vpliv starosti in spola na višino tedenskega odmerka. Povprečni tedenski odmerek varfarina za moškega mlajšega od 50 let je bil 45 mg in za žensko starejšo od 80 let 22 mg. Ženske, neodvisno od starosti, potrebujejo nižje odmerke varfarina zaradi manjše telesne teže in manjšega delovanja jeter (10).

- komorbidnost

Pridružene bolezni ali stanja (komorbidnost) so bolezni ali stanja, ki se pojavljajo sočasno z osnovno boleznijo. Klinične raziskave kažejo, da je ob sočasnem pojavu drugih bolezenskih stanj potek osnovne bolezni praviloma težji, kakovost življenja in splošno telesno stanje slabše, hospitalizacija daljša in smrtnost višja. Posledično je tudi zdravljenje bolj zahtevno in manj uspešno (19, 20).

Na AKZ z varfarinom vplivajo naslednje bolezni in stanja:

o bolezni jeter

Učinek varfarina se lahko poveča ob prisotnosti bolezni jeter zaradi motene sinteze FSK. Pri cirozi, hepatitisu in zasevkih v jetrih je lahko zmanjšano nastajanje koagulacijskih beljakovin (3).

o sladkorna bolezen

Diabetiki imajo povečano tveganje za nastanek prehodnega ishemičnega napada, lažje oblike možganske kapi ali smrti. Pospešena ateroskleroza in arterijski strdki povzročijo zadebelitev sten in posledično prekinitev pretoka krvi (21).

o bolezni ščitnice

Hipertiroidizem povzroči povečano razgradnjo FSK, hipotiroidizem pa zmanjša razgradnjo FSK (3).

o *hiperlipidemija*

Z napredovanjem aterosklerotičnega procesa nastanejo aterosklerotične lehe, ki so žarišča tromboemboličnih dogodkov. Lehe lahko razpadejo in na njeni neravni površini nastane krvni strdek. Krvni strdek se lahko odlepi in povzroči akutni srčno-mišični infarkt, možgansko kap ali ishemijo uda (3). Tudi povečana vrednost celokupnega holesterola in zmanjšana vrednost lipoproteinov visoke gostote (HDL; angl. high-density lipoprotein) pomenita pomembno predispozicijo za možgansko kap (22).

o *hipokaliemija*

Hipokaliemija je lahko posledica prekomerne aktivnosti mineralokortikoidov ali neželeni učinek zdravljenja arterijske hipertenzije z nekaterimi diuretiki. Spremembe v serumski koncentraciji kalija povzročajo srčne aritmije, ki lahko vodijo do embolizacije v srcu nastalih arterijskih strdkov (3).

o *srčno popuščanje*

Vpliv srčnega popuščanja na delovanje varfarina ni popolnoma znan. Eden izmed možnih mehanizmov je moteno delovanje jeter (23).

o *nefrotski sindrom*

Pri ledvični insuficienci in nefrotskem sindromu je povečan delež prostega varfarina v plazmi, kar lahko, odvisno od bolnikove komorbidnosti, poveča ali zmanjša učinek varfarina (24). Pri nadzoru antikoagulacijskega učinka varfarina z določanjem INR pa moramo biti pozorni na pogosto lažno zvečane vrednosti INR pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju s hemodializo, ki so največkrat posledica odvzema krvi iz centralnega venskega katetra (25).

o *rak*

Povečano je tveganje za nastanek zapleta, tako tromboembolije kot krvavitve, in zahtevnejše je vzdrževanje terapijskega odmerka. Tveganje za nastanek tromboembolije dodatno povečujejo hormonsko zdravljenje, kemoterapija, imunosupresija in številni posegi ter operacije (26).

O hipertenzija

Arterijska hipertenzija je pomemben dejavnik tveganja za različne trombembolične dogodke, kot sta možganska kap in srčni infarkt. Ob dolgotrajni hipertenziji lahko pride do okvare srca s posledičnim srčnim popuščanjem in atrijsko fibrilacijo, kar dodatno povečuje tveganje za trombembolični dogodek (3).

- genetski dejavniki

Polimorfizma genov citokrom CYP2C9 in VKORC1 (gen za podenoto 1 encima vitamin K epoksid reduktaze) sta pomembna dejavnika, ki vplivata na odmerek varfarina. Oksidativni metabolizem učinkovitejšega S-varfarina je posledica polimorfizma v genu CYP2C9, ki na metabolizem R-varfarina ne vpliva (6). Vpliv farmakogenetike je pomemben predvsem pri bolnikih, ki prejema tedenski odmerek manjši kot 21 mg ali večji kot 49 mg varfarina (27). Posamezniki s prisotnim enim ali več polimorfizmi zato potrebujejo nižje odmerke varfarina. Bolniki, ki so imeli oba alela CYP2C9 polimorfna, so potrebovali nižje odmerke kot bolniki z enim polimorfnim alelom. Najvišje odmerke so potrebovali bolniki, ki niso imeli nobenega polimorfnega alela (2).

- interakcije z zdravili

Nekatera zdravila lahko pomembno vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko varfarina. Pri posameznem bolniku lahko novo uvedeno zdravilo privede do nepredvidljivega povečanja INR nad ciljno območje, kar poveča tveganje za krvavitev, ali pa do nepredvidljivega zmanjšanja INR pod ciljno območje, kar poveča tveganje za trombembolijo. Tudi nenadna opustitev zdravila, ki ga je bolnik sicer že dolgo uporabljal, lahko privede do nepredvidljivih odstopanj INR, čeprav je bilo AKZ pred tem dobro vodeno in urejeno. Ob uvedbi ali ukinitvi zdravila, ki bi lahko vplivalo na učinek varfarina, je potrebno pogosteje opravljati meritve INR (5, 7, 10). V **preglednici IV** so navedene učinkovine, ki pomembno vplivajo na delovanje varfarina in njihov mehanizem delovanja (8, 16, 28, 29).

Preglednica IV: Učinkovine, ki pomembno vplivajo na učinek varfarina

ATC	ZDRAVILNA UČINKOVINA	ZDRAVILO	MEHANIZEM
-----	----------------------	----------	-----------

A02BC01	omeprazol	Gasec [®] , Omolin [®] , Ortanol [®] , Ultop [®] , Ulzol [®]	3
A07EC01	sulfasalazin	Sulfasalazin [®]	8
A07EC02	mesalazin	Asacol [®] , Salofalk [®] , Samezil [®]	8
A10BF01	akarboza	Glucobay [®]	8
C01BD01	amiodaron	Amiokordin [®]	1
C10AB04	gemfibrozil	Elmogan [®]	8
C10AB05	fenofibrat	Fenolip [®] , Katalip [®]	8
C10AA04	fluvastatin	Fluvastatin [®] , Galistat [®] , Lescol [®] , Vuyator [®]	1
C10AA01	simvastatin	Actalipid [®] , Inegy [®] , Simvastatin [®] , Sinvacor [®] , Vabadin [®] , Vasilip [®]	4
G03XA01	danazol	Danoval [®]	8
G04BD07	tolterodin	Detrusitol [®]	8
J01CR01	amoksiciklin s klavulansko kislino	Amoksiklav [®] , Augumentin [®] , Betaklav [®]	5, 8
ATC	ZDRAVILNA UČINKOVINA	ZDRAVILO	MEHANIZEM
J01DC in	cefalosporini 2. in	Ceclor [®] , Cefzil [®] , Zinnat [®] ,	6
J01DD	cefalosporini 3. generacije	Cedax [®] , Pancef [®]	6
J01EE01	trimetoprim - sulfametoksazol	Primotren [®]	1
J01FA09	klaritromicin	Fromilid [®] , Lekoklar [®]	3
J01FA10	azitromicin	Azibiot [®] , Azitromicin [®] , Sumamed [®] , Zitrocin [®]	3
J01MA02	ciprofloksacin	Ciprinol [®] , Ciprobay [®] , Ciprofloksacin [®] , Ciprum [®]	3, 5
J04AB02	rifampicin	Rifinah [®]	7
J05AB04	ribavirin	Copegus [®]	8
L01BC05	gemcitabin	Gemcitabin [®] , Gemzar [®]	8

L01CD01	paklitaksel	Paklitaxel [®] , Sindaxel [®] , Taxol [®] , Xelpac [®]	8 8
L04AX01	azatioprin	Imuran [®]	8
M01AH01	celekoksib	Celebrex [®]	8
M01AB01	indometacin	Indometacin [®]	8
N03AA	barbiturati	Phemiton [®]	7
N03AF01	karbamazepin	Tegretol [®]	7
N06AX05	trazodon	Trittico [®]	8

Mehanizem:

- 1: zmanjšanje očistka S- in R-varfarina
- 2: zmanjšanje očistka S-varfarina
- 3: zmanjšanje očistka R-varfarina
- 4: zmanjšanje očistka varfarina
- 5: zmanjšanje bakterijske flore, ki tvori vitamin K
- 6: zavrtje redukcije vitamina K
- 7: zvečanje jetrnega očistka
- 8: neznano

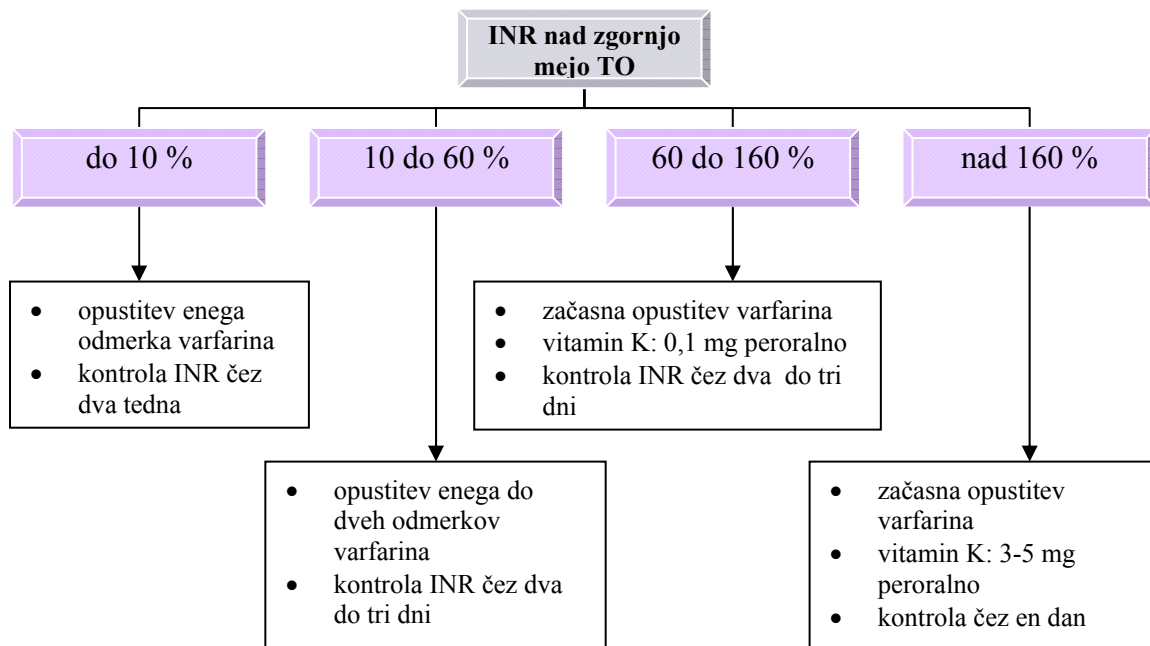
- interakcije s hrano

Dnevne potrebe po vitaminu K so okoli 2 do 3 µg/kg telesne mase. Znaki pomanjkanja vitamina K nastanejo lahko v enem do dveh tednih, če ni zalog, pa že v petih do sedmih dneh. Vitamin K je potreben za nastanek koagulacijskih faktorjev: II, VII, IX, X in fizioloških inhibitorjev koagulacije: proteina C in proteina S (3).

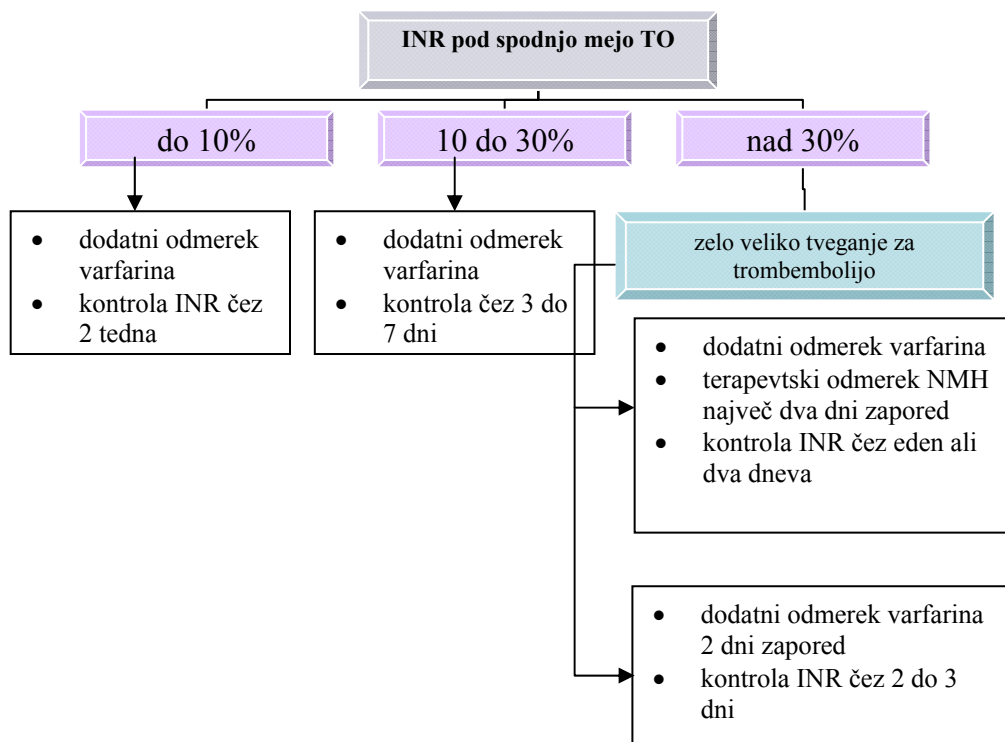
Povečan vnos hrane, bogate z vitaminom K, lahko zmanjša učinek varfarina. Živila, ki vsebujejo večje količine vitamina K so na primer: avokado, rdeča pesa, koleraba, brstični ohrovt, čičerika, brokoli, cvetača, špinača, zelena solata, zelje, jetra in krvavice. Na metabolizem varfarina vplivajo tudi večje količine zelenega čaja, stroge diete s sojinimi proteini in pripravki za enteralno prehrano. Do povečanega učinka varfarina lahko pride pri bolnikih, ki se odločijo za hujšanje z nizkokalorično dieto oziroma začnejo nenadoma uživati živila z majhno vsebnostjo vitamina K. Uživanje rastlinskih pripravkov iz šentjanževke in ginsenga ni zaželeno, ker povečata očistek varfarina in zmanjšata njegov učinek. Alkohol poveča očistek in s tem zmanjša učinek varfarina. (6, 18)

3.3 Ukrepanje pri neurejenem zdravljenju

Pri vrednosti INR izven terapevtskega območja je potrebno poiskati vzrok za odstopanje (sprememba ustaljene prehrane, motena prebava, uvedba, sprememba ali prekinitev sočasnega zdravljenja, slabo sodelovanje bolnika). Ukrepi pri vrednostih INR nad oziroma pod terapevtskim območjem so opisan s **slikama 5 in 6** (8).



Slika 5: Pregled poteka zdravljenja ob vrednostih INR nad ciljnim območjem



Slika 6: Pregled poteka zdravljenja ob odstopanju INR pod ciljnim območjem

3.4 Ukrepanje pred posegom

Ob nadaljevanju AKZ v času invazivnega posega se poveča tveganje za krvavitev, ob prekinitvi AKZ pa se poveča tveganje za tromboembolijo. Priprava bolnika je odvisna od nujnosti in vrste posega ter od indikacije za AKZ. Ob majhnih posegih (stomatološki posegi, punkcije, endoskopske preiskave) AKZ ne prekinjamo, ampak ga le prilagodimo tako, da poseg opravimo v območju INR 2,0-2,5. Pri velikih posegih moramo zdravljenje prekiniti. Zdravljenje z varfarinom je prekinjeno vsaj štiri dni pred posegom. Dan pred posegom je potrebna ponovna določitev INR. Bolnik je najprej razvrščen v skupino glede na tveganje za tromboembolijo. Bolnike z zelo velikim tveganjem običajno sprejmejo na kirurški oddelek vsaj dva dni pred posegom, ker potrebujejo nadomestno zdravljenje z NMH (8, 17). Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z velikim tveganjem za tromboembolijo. Prekinitev AKZ zaradi posega pri bolnikih z mehansko zaklopko ali prebolelim venskim tromboembolizmom pred manj kot tremi meseci zelo poveča tveganje za nastanek tromboemboličnega dogodka (6).

3.5 Kombinirano zdravljenje

Bolniki, ki prejemajo AKZ, imajo pogosto sočasna obolenja, pri katerih je potrebno antiagregacijsko zdravljenje. Bolniki prejemajo kombinirano zdravljenje, kadar je tveganje za trombembolijo večje od tveganja za krvavitev. Dejavniki, ki vplivajo na odločitev za kombinirano zdravljenje so: starost nad 75 let, krvavitve iz prebavil, sočasne bolezni (ulkusna bolezen) in sočasno jemanje nekaterih zdravil (nesteroidnih protivnetnih in antitrombotičnih zdravil).

Bolniki z vstavljenjo žilno opornico in bolniki z akutnim koronarnim dogodkom potrebujejo antiagregacijsko zdravljenje. Antiagregacijsko zdravljenje ne preprečuje trombemboličnih dogodkov, zato je pri bolnikih na dolgotrajnem AKZ potrebno uvesti trotirno antitrombotično zdravljenje. Kombinirano zdravljenje bolniki prejemajo le en mesec, potem pa preidejo na dvotirno antitrombotično zdravljenje.

Tveganje za krvavitev je pri antiagregacijskem zdravljenju z acetilsalicilno kislino 1-2 % in pri dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju (acetilsalicilna kislina, klopido-rel) 2-5 %, podobno kot pri zdravljenju z varfarinom (1-5 %). Večje tveganje je pri zdravljenju s kombinacijo acetilsalicilne kisline in varfarina (2-8 %) in največje pri trotirnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino, klopido-grelom in varfarinom (10 % letno) (8).

NAMEN IN CILJI

Namen diplomske naloge je oceniti urejenost AKZ in raziskati napovedno vrednost dejavnikov, ki vplivajo na urejenost in posredno na učinkovitost in varnost bolnikov v ambulantni za AKZ Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Ti dejavniki so: spol, starost, indikacija za uvedbo AKZ, dejavniki tveganja, sočasno zdravljenje z zdravili (zdravila, ki povečajo ali zmanjšajo učinek varfarina; med AKZ na novo uvedena ali ukinjena zdravila) in komorbidnost.

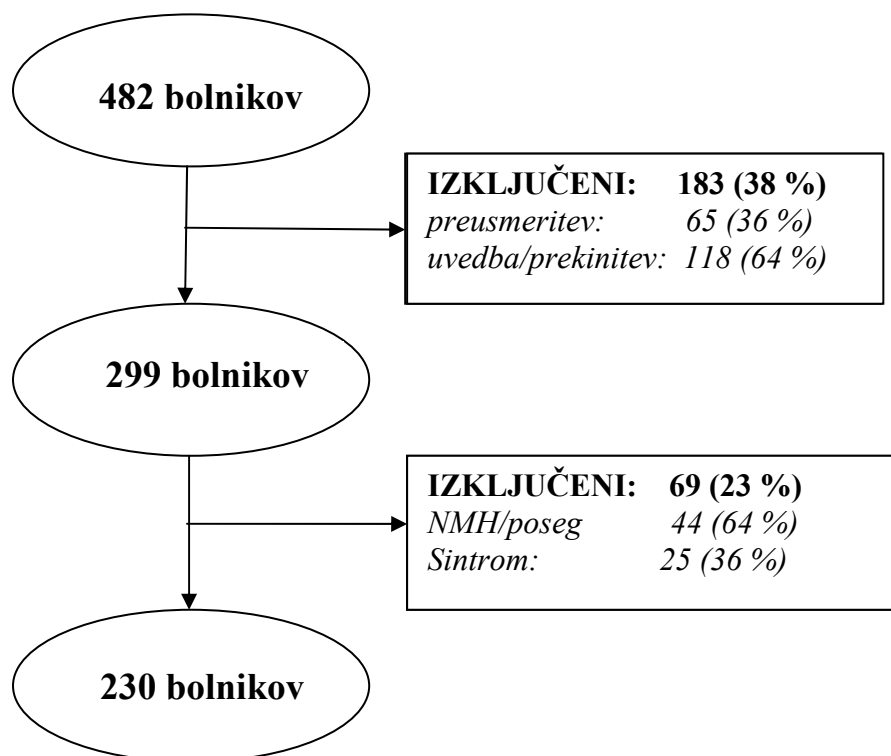
Cilj diplomske naloge je preučiti vpliv zgoraj navedenih dejavnikov na odstopanje INR od terapevtskega območja in analizirati vpliv razreda odstopanja na število obiskov, na čas do urejenosti, na spremembo tedenskega odmerka in na časovni interval med posameznimi kontrolami INR.

METODE DELA

V raziskavo smo vključili vse bolnike, ki so bili na dolgotrajnem zdravljenju z varfarinom v ambulanti za AKZ Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik. V obdobju od 1.1.2009 do 30.9.2009 je bilo vključenih 230 bolnikov.

1 PREISKOVANCI

S pomočjo programa Birpis (bolnišnični informacijski sistem) smo naredili seznam vseh aktivnih bolnikov, ki so v obdobju od 1.1.2009 do 30.9.2009 obiskali ambulantno za AKZ Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik v Kranju. Od 482 aktivnih bolnikov smo izključili 183 (38 %) bolnikov, od teh 65 (36 %) zaradi preusmeritve v drugo ambulantno in 118 (64 %) zaradi uvedbe ali prekinitve AKZ v izbranem devetmesečju. Od preostalih 299 bolnikov smo izločili tiste, ki so zaradi operacijskega posega prejeli NMH. 25 bolnikov (36 %) smo izločili, ker so kot antikoagulant prejeli Sintrom® (acenokumarol).



Slika 7: Pregled poteka analize z izključitvenimi dejavniki

2 ZBIRANJE PODATKOV

Za posameznega bolnika smo zbrali splošne demografske podatke (bolnišnična matična številka bolnika, spol, datum rojstva), podatke o indikaciji za uvedbo zdravljenja in ostale prisotne indikacije, dejavnike tveganja in pomembne diagnoze, podatke o AKZ (datum uvedbe AKZ, predvideno trajanje AKZ, INR terapevtsko območje), podatke o bolnikovem obisku v ambulantni za AKZ (datum obiska, izmerjeni INR, shema zdravljenja, tedenski odmerki in opombe), komorbidnosti in podatke o sočasnem zdravljenju z zdravili.

Splošne podatke smo pridobili iz programa Trombo. Program Trombo se uporablja za spremljanje bolnikov, ki obiskujejo ambulanto za AKZ. Osnovni meni Tromba vsebuje seznam bolnikov z njihovimi osnovnimi podatki (dan, na katerega obiskujejo ambulanto, matično številko, ime in priimek, naslov, datum rojstva, ter podatke o ukinitvi zdravljenja, oddaji v drugo ambulanto ali smrti). Ob izbiri indikacije program določi terapevtsko območje in trajanje zdravljenja. Zdravnik ob obisku bolnika v polje INR vnese vrednost in program na osnovi algoritma sam določi tedensko shemo AKZ (*redna shema*) in datum naročila. Bolnikom, ki se šele uvajajo v AKZ ali ki jim iz kakšnega drugega razloga ni možno vnesti tedenske sheme, zdravnik vnese spremenjene odmerke v *izjemno shemo*. V izjemno shemo se vpisujejo tudi dnevni odmerki ob spremembah shem v primeru vrednosti INR izven terapevtskega območja. V polju *dejavniki tveganja* so navedeni dejavniki, ki povečajo možnost za nastanek možganske kapi ali tromboembolije. Diagnoze, ki vplivajo na potek zdravljenja (embolični dogodki, krvavitve, tumorji in nekatere druge), so navedene v polju *pomembne diagnoze*. Program Trombo olajša delo v ambulantni za AKZ, hkrati pa tudi zmanjša možnost napak (30).

2.1 Urejenost

Bolnike smo razdelili v tri trimesečja. Urejenost smo opredelili kot trimesečno obdobje v predpisanem INR terapevtskem območju za posamezno indikacijo. Dopustili smo 5 % odstopanje, zaradi možnih instrumentalnih napak. V posameznem trimesečju smo bolnike razvrstili glede na urejenost terapije:

- bolniki z urejenim AKZ : bolniki, ki imajo INR znotraj TO
- bolniki z neurejenim AKZ : bolniki, ki imajo INR izven TO
- bolniki z neurejenim AKZ-posebna skupina : bolniki, ki so prejeli NMH ali vitamin K zaradi zapletov zdravljenja

V **preglednici V** so navedeni razredi odstopanj od ciljnega območja, ki smo jih oblikovali glede na Smernice za vodenje AKZ (8).

Preglednica V : Oblikovanje razredov odstopanja od terapijskega območja

skupina	pod terapijskim območjem			nad terapijskim območjem			
razred	-3	-2	-1	1	2	3	4
meja (%)	nad 30	10-30	do 10	do 10	10-60	60-160	nad 160
2,0-3,0	pod 1,4	1,4-1,7	1,8	3,2-3,3	3,4-4,8	4,9-7,8	nad 7,8
2,5-3,5	pod 1,8	1,8-2,2	2,3	3,7-3,8	3,9-5,6	5,7-9,0	nad 9,0
3,0-3,5	pod 2,2	2,2-2,6	2,7-2,8	3,7-3,8	3,9-5,6	5,7-9,0	nad 9,0
1,8-2,2	pod 1,3	1,3-1,6	/	2,4	2,5-3,5	3,6-5,7	nad 5,7

Preučili smo vpliv razreda odstopanja na število obiskov do urejenosti, na čas do urejenosti, na spremembo tedenskega odmerka in na čas do naslednje kontrole. V analizo smo vključili obiske, pri katerih je INR odstopal od terapijskega območja. Izključili smo obiske, ki so se začeli ali nadaljevali izven devetmesečnega obdobja. Izključili smo tudi obiske, pri katerih je bila potrebna začasna uvedba NMH ali vitamina K, ker se je ob tem prilagodil odmerek varfarina. Spremembo tedenskih odmerkov smo izračunali glede na prejšnjo shemo. Število obiskov, ki smo jih vključili v analizo je bilo 509, kar je predstavljalo 20 % vseh obiskov in 68 % obiskov izven terapijskega območja. Preučili smo odstopanja INR od terapijskega območja 180 bolnikov (78 %).

2.2 Indikacija za uvedbo zdravljenja, dejavniki tveganja in komorbidnosti

V programu Birpis smo poiskali diagnoze bolnika in mednarodno klasifikacijo bolezni (MKB).

Glede na MKB oznako smo opredelili indikacijo za uvedbo AKZ:

- atrijska preddvorna fibrilacija in undulacija (MKB: I 48)
- venska tromboza (MKB: I 800, I 801, I 802, I 803, I 808, I 809, I 26),
- umetna srčna zaklopka (MKB: Z 952)

Glede na MKB oznako smo opredelili dejavnike tveganja pri bolnikih z AF:

- sladkorna bolezen (MKB: E10, E107, E108, E109, E11, E110, E112, E115, E117, E118, E119, E148, E149)
- arterijska hipertenzija (MKB: I10)

- srčno popuščanje (MKB: I110, I42, I420, I421, I422, I429, I50, I500, I509)
- možganska kap (MKB: G45, G459, G464, I634, I635, I636, I639, I64, I69, I694, I74)

Glede na MKB oznako smo opredelili komorbidnosti:

- srčno popuščanje (MKB: I110, I42, I420, I421, I422, I429, I50, I500, I509)
- bolezni ščitnice (MKB: E012, E039, E049, E052, E054, E059, E069)
- hiperlipidemija (MKB: E780, E781, E782, E784, E785)
- arterijska hipertenzija (MKB: I10)
- kronični alkoholizem (MKB: K704, K709)
- hipokaliemija (MKB: E876)

MKB klasifikacija je strukturiran zapis bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene v obliki kod in nazivov skupin na štirih ravneh. Medicinske bolezni so razdeljene v 21 kategorij, predvsem glede na etiologijo (npr.: nalezljive bolezni, maligne neoplazme, poškodbe in zastrupitve) in anatomijo (npr.: bolezni prebavnega sistema, bolezni sečil in spolovil). Na naslednji ravni se glavne kategorije delijo na natančnejše diagnoze.

2.3 Spol in starost

Preučevali smo vpliv starosti in spola na višino tedenskega odmerka. Iz analize smo izločili bolnike, ki so med zdravljenjem prejeli NMH ali vitamin K zaradi iztirjenja zdravljenja. Vključili smo 193 bolnikov (84 %), od tega je bilo 105 moških (54 %) in 88 žensk (46 %).

2.4 Sočasno zdravljenje z zdravili

Zdravila smo izpisali v obdobju od začetka novembra 2008 do konec septembra 2009 s pomočjo podatkov iz KZZ - Online (kartica zdravstvenega zavarovanja). Preučevali smo vpliv učinkovin (število izdanih učinkovin je bilo 1697) na urejenost AKZ. Iz analize vpliva uvedenega zdravila in analize povprečnega števila sočasnih zdravil smo izključili zdravila, pri katerih je sistemska biološka uporabnost zanemarljivo majhna (dermalni in očesni pripravki ter inhalatorji). V analizo zdravil smo vključili zdravila, ki sicer obidejo jetrni metabolizem (podjezična zdravila, transdermalni pripravki, parenteralni pripravki), vendar vplivajo na zdravljenje sočasnih bolezni in posledično na AKZ. Beležili smo datume novo uvedenih zdravil in spremljali spremembo INR ob prvem obisku po uvedbi.

2.5 Zapleti zdravljenja

Za trombembolični dogodek smo se opredelili, kadar je bila med opombami navedena venska trombembolija, TIA, CVI ali sistemski embolizem. Krvavitve pa so predstavljali zapleti, kot so gastrointestinalne krvavitve, hematomi, hematurija in epistakse.

2.6 Primer vodenja bolnika ob iztirjenju antikoagulacijskega zdravljenja (priloga 1)

71-letni bolnik je bil uvrščen med bolnike, katerih AKZ je bilo v vseh trimesečjih neurejeno. AKZ je bilo uvedeno decembra 2008 zaradi AF. Njegovo ciljno INR območje je bilo med 2 in 3. Poleg indikacije za AKZ je imel tudi arterijsko hipertenzijo. V obdobju zapleta nismo imeli podatkov o prejemanju zdravil, ki bi lahko vplivala na učinek varfarina. Bolnik je potreboval štiri obiske do urejenosti v obdobju 28 dni. Zdravnik je ob porastu INR nad mejo ciljnega območja za 10-60 % izpustil en odmerek varfarina. Kontrola je bila čez dva tedna in ob naslednjem obisku je imel bolnik vrednost INR pod terapevtskim območjem za 10-30 %. Zdravnik je dodal odmerek varfarina dva dneva zapored. Kontrola je bila čez sedem dni in takrat je imel INR zopet nad mejo ciljnega območja za 10-60 %. Tokrat je zdravnik en odmerek varfarina izpustil in enega prepolovil. Na ponovno kontrolo je bil bolnik naročen čez sedem dni in takrat je imel INR znotraj terapevtskega območja. Med opombami je bilo navedeno, da ni znanega vzroka za iztirjenje zdravljenja in ob povišanem INR ni bilo znakov za krvavitev.

Zdravnik je sledil smernicam in spremenil tedenski odmerek ter naročil bolnika na kontrolo, kot je navedeno v Smernicah za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja (8).

3 ANALIZA REZULTATOV

1. Skupini bolnikov smo primerjali glede na:

- indikacijo za uvedbo zdravljenja
- prisotnost dejavnikov tveganja
- prisotnost zapletov zdravljenja
- prisotnost sočasnih bolezni
- število sočasnih zdravil
- sočasno zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na metabolizem varfarina
- obdobje med dvema obiskoma
- število obiskov

Analizirali smo tudi:

- vpliv starosti in spola na odmere varfarina
- delež sočasnih zdravil glede na anatomsko-terapevtsko-kemično klasifikacijo (ATC)
- delež uvedenih zdravil (%) glede na ATC klasifikacijo in razred odstopanja ob prvi meritvi INR po uvedbi

Glede na razred odstopanja smo analizirali:

- število obiskov do urejenosti
- čas do urejenosti
- spremembo tedenskega odmerka
- čas do naslednje kontrole

4 STATISTIČNE METODE

Za statistično obdelavo smo uporabili programa Microsoft Excel in SPSS 14.0 za Windows. Pri vseh testih smo uporabili 95 % interval zaupanja. Za oceno razlike v frekvenci dveh neodvisnih vzorcev z atributivnimi podatki smo uporabili test *razlike med proporci dveh vzorcev*. Za preskus domneve o razliki med povprečjema dveh majhnih (eden izmed vzorcev je manjši od 30 enot) neodvisnih vzorcev pa smo uporabili *t-test*.

REZULTATI

1 SPLOŠNI PODATKI

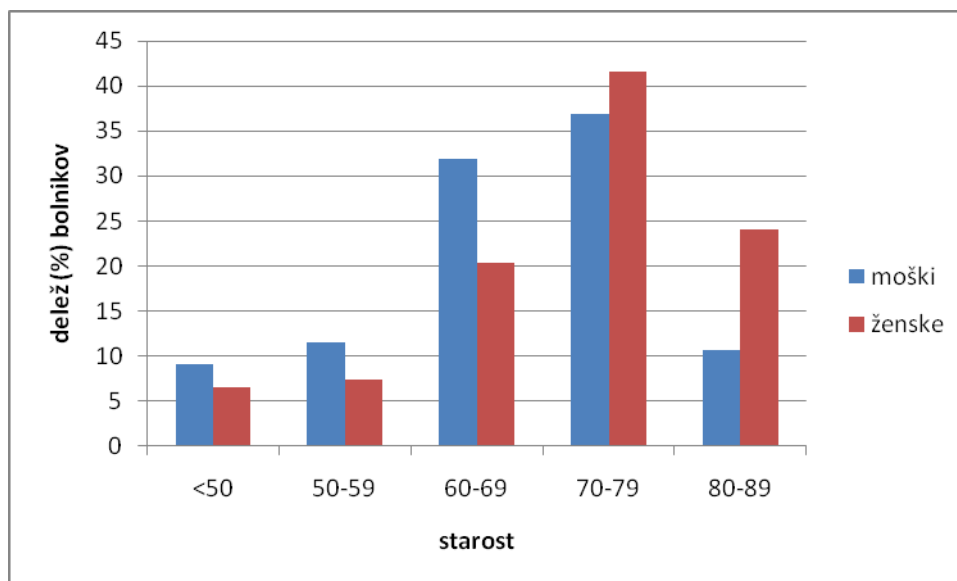
V raziskavo smo vključili 230 bolnikov, ki so obiskovali ambulantno za AKZ Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik v obdobju od 1.1.2009 do 30.9.2009. V preglednici VI so navedeni splošni podatki o bolnikih, vključenih v raziskavo.

Preglednica VI : Splošna opredelitev bolnikov, vključenih v analizo.

	N (število preiskovancev)	230 bolnikov
SPOL	Moški	122 (53 %)
	Ženske	108 (47 %)
STAROST (leta)	<50	18 (8 %)
	50-59	22 (10 %)
	60-69	61 (27 %)
	70-79	90 (39 %)
	>80	39 (17 %)
INDIKACIJA	Atrijska fibrilacija	176 (77 %)
	Venski tromembolizem	29 (13 %)
	Umetna srčna zaklopka	22 (10 %)
	Drugo	3 (1 %)
CILJNO OBMOČJE	1,8-2,2	1(< 1 %)
	2,0-2,5	1(< 1 %)
	2,0-3,0	167 (73 %)
	2,5-3,5	59 (26 %)
	3,0-3,5	2 (1 %)
TRAJANJE AKZ (leta)	<1	60 (26 %)
	1-5	88 (38 %)
	>5	82 (36 %)

Mediana starosti 230 bolnikov, vključenih v raziskavo, je bila 71,6 let. Največji delež so predstavljali bolniki v starostnem obdobju od 70-79 let (39 %), najmanjši pa bolniki mlajši od 50 let (8 %). Najstarejša bolnica je imela 88 let in najmlajši bolnik 20 let.

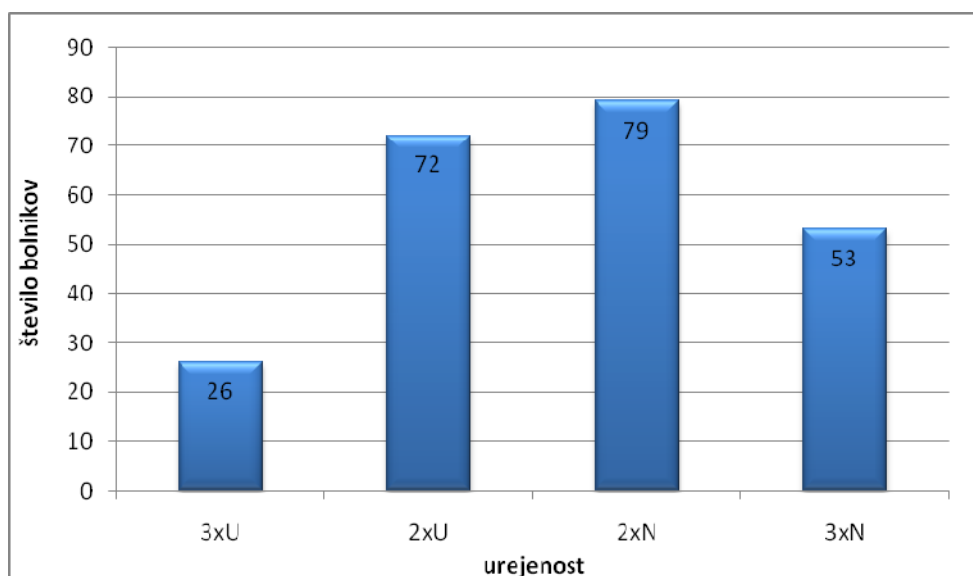
Na **grafu 1** smo predstavili delež bolnikov glede na spol in starostno skupino.



Graf 1: Pregled deleža bolnikov glede na spol in starostne skupine

2 UREJENOST

Na **grafu 2** smo predstavili število bolnikov v posamezni skupini glede na urejenost. Prevladovalo je število bolnikov, katerih zdravljenje je bilo v dveh trimesečjih neurejeno. Pet bolnikov (2 %) je bilo v januarju uvedenih v AKZ. Od slednjih je imel en bolnik neurejeno AKZ samo v obdobju uvajanja. Trije bolniki so imeli v prvi polovici leta AKZ neurejeno, v zadnjem trimesečju pa urejeno. En bolnik je imel urejeno AKZ skozi celotno obdobje, kljub uvedbi zdravljenja.



Graf 2 : Pregled števila bolnikov glede na urejenost

Legenda: 3xU – bolniki z urejenim AKZ v vseh trimesečjih, 2xU – bolniki z urejenim AKZ v dveh trimesečjih, 2xN – bolniki z neurejenim AKZ v dveh trimesečjih, 3xN – bolniki z neurejenim AKZ v vseh trimesečjih

V **preglednici VII** smo predstavili število bolnikov moškega spola in število bolnikov starejših od 75 let glede na urejenost AKZ. Večji delež bolnikov z neurejenim AKZ je bilo moškega spola in starejših od 75 let, vendar razlika med skupinama ni bila značilna.

Preglednica VII: Pregled bolnikov glede na urejenost, spol in starost

		3xU N = 26 (%)	3xN N = 53 (%)	p - vrednost
SPOL	moški	12 (46)	30 (57)	p = 0,382
STAROST	> 75 let	4 (15)	13 (25)	p = 0,353

Legenda: 3xU – bolniki z urejenim AKZ v vseh trimesečjih, 3xN – bolniki z neurejenim AKZ v vseh trimesečjih

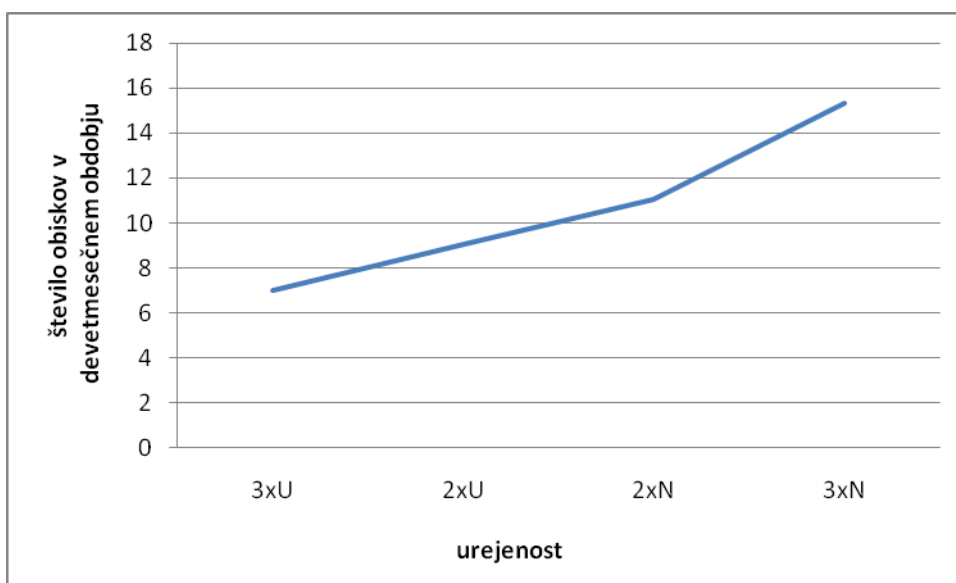
V **preglednici VIII** smo primerjali povprečno število dni med dvema obiskoma in povprečno število obiskov glede na urejenost AKZ. Bolniki z urejenim AKZ so imeli obdobje med obiski daljše ($p < 0,0001$) in bolniki z neurejenim AKZ so imeli v devetmesečnem obdobju večje število obiskov ($p < 0,0001$).

Preglednica VIII: Pregled obdobja med posameznimi obiski in števila obiskov glede na urejenost

	3xU N = 26 (razpon)	SD	3xN N = 53 (razpon)	SD	p - vrednost
Povprečno število dni med obiski	39,9 (7-93)	11,3	17,3 (2-63)	11,9	p < 0,001
Povprečno število obiskov	7,0 (5-10)	1,0	15,3 (9-35)	5,0	p < 0,001

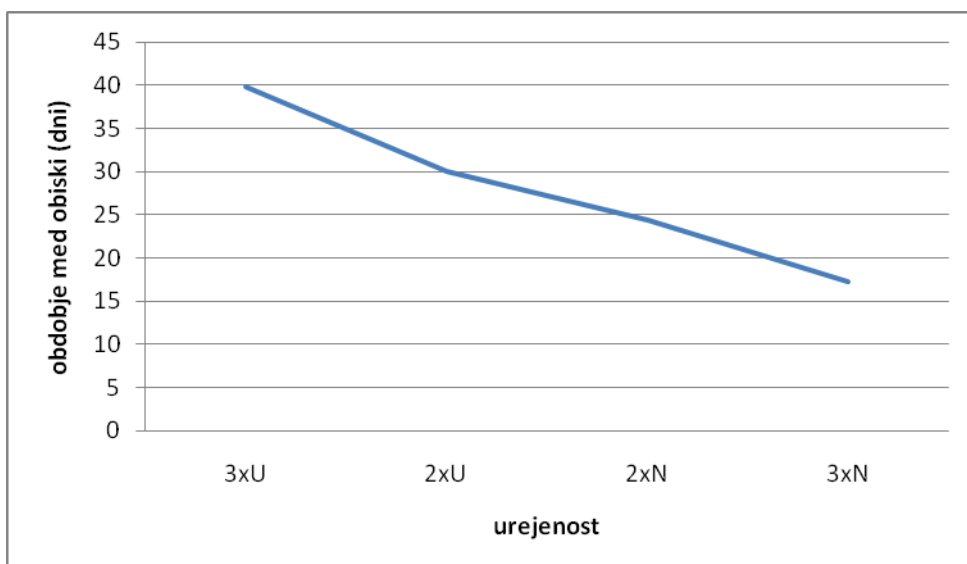
Legenda: 3xU – bolniki z urejenim AKZ v vseh trimesečjih, 3xN – bolniki z neurejenim AKZ v vseh trimesečjih

Na **grafu 3** smo predstavili naraščanje števila obiskov z neurejenostjo in na **grafu 4** padanje števila dni med posameznimi obiski z neurejenostjo.



Graf 3: Povprečno število obiskov z neurejenostjo narašča

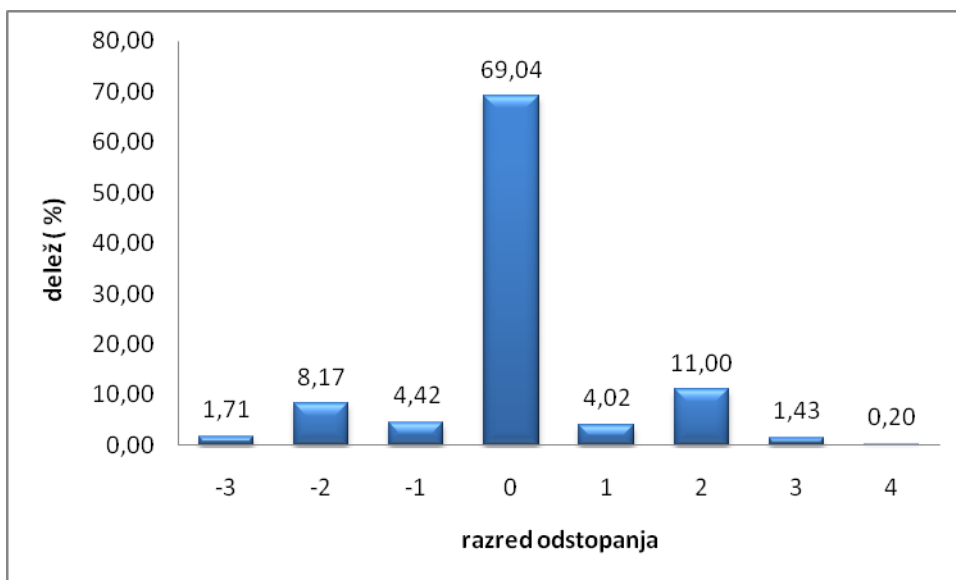
Legenda: 3xU – bolniki z urejenim AKZ v vseh trimesečjih, 2xU – bolniki z urejenim AKZ v dveh trimesečjih, 2xN – bolniki z neurejenim AKZ v dveh trimesečjih, 3xN – bolniki z neurejenim AKZ v vseh trimesečjih



Graf 4: Povprečno število dni med dvema obiskoma z neurejenostjo pada

Legenda: 3xU – bolniki z urejenim AKZ v vseh trimesečjih, 2xU – bolniki z urejenim AKZ v dveh trimesečjih, 2xN – bolniki z neurejenim AKZ v dveh trimesečjih, 3xN – bolniki z neurejenim AKZ v vseh trimesečjih

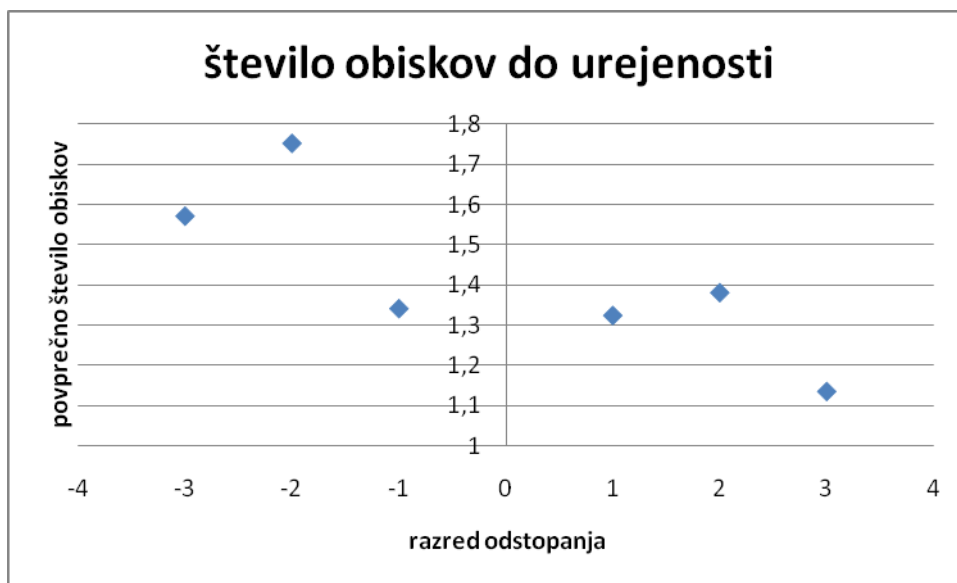
Bolnik je v obdobju od 1.1.2009 do 30.9.2009 prišel na merjenje INR-ja povprečno 11-krat, kar pomeni približno na tri tedne. Približno 69 % vrednosti INR je bilo znotraj terapevtskega območja, 14 % pod in 17 % nad terapevtskim območjem (**graf 5**). Posamezne razrede odstopanj smo oblikovali glede na Smernice za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja (**preglednica V**).



Graf 5 : Delež vrednosti INR glede na razred odstopanja

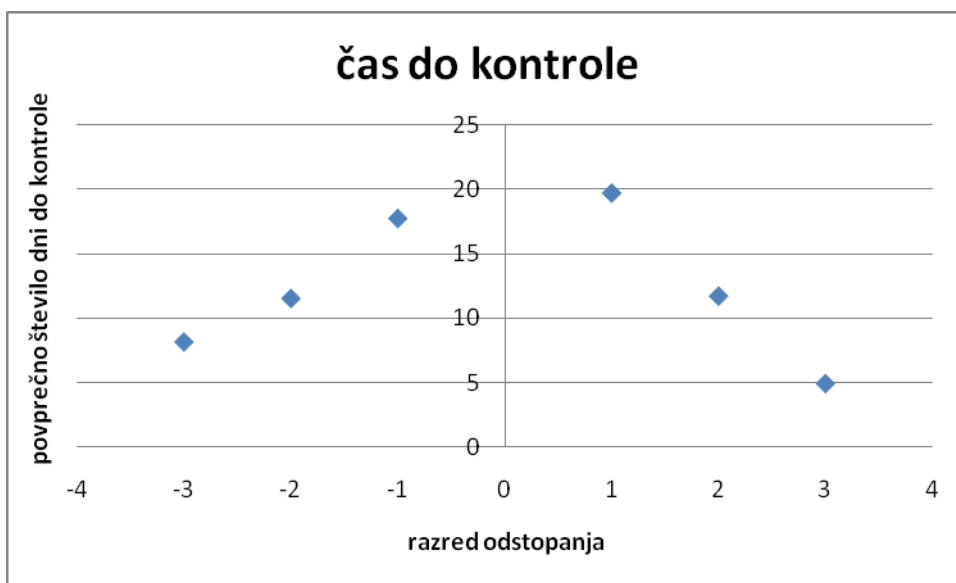
Na **grafih 6, 7, 8, 9** smo analizirali vpliv razreda odstopanja na število obiskov do urejenosti, čas do urejenosti, spremembo tedenskega odmerka in čas do kontrole.

Največje povprečno število obiskov (**graf 6**) do urejenosti je bilo potrebno pri vrednostih INR, ki so odstopale od terapevtskega območja za 10 do 30 %. Bolniki z meritvami INR pod terapevtskim območjem so potrebovali večje število obiskov do urejenosti v primerjavi z bolniki, ki so imeli vrednosti INR nad terapevtskim območjem.



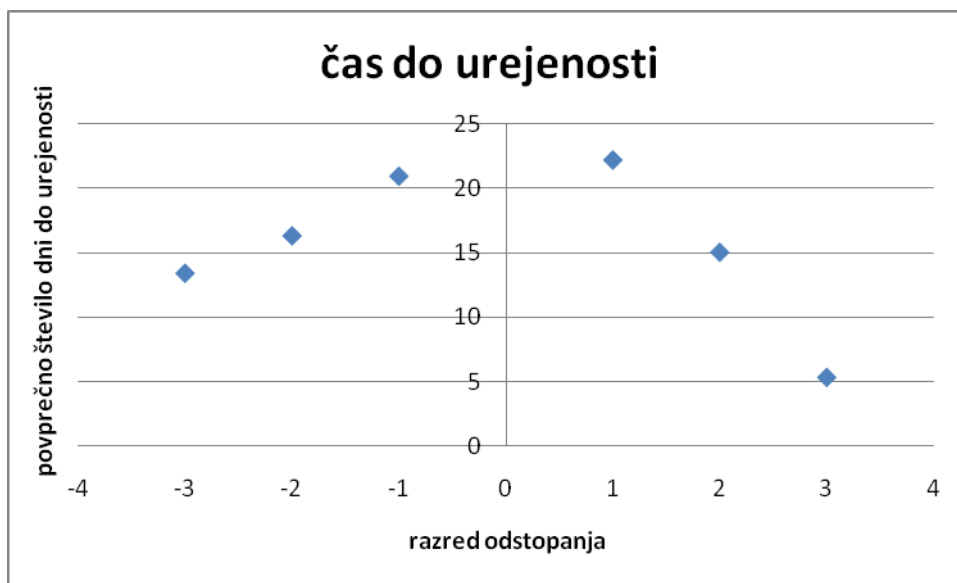
Graf 6: Povprečno število obiskov do urejenosti glede na razred odstopanja

Čas do naslednje kontrole je naraščal s približevanjem INR terapevtskemu območju (graf 7).



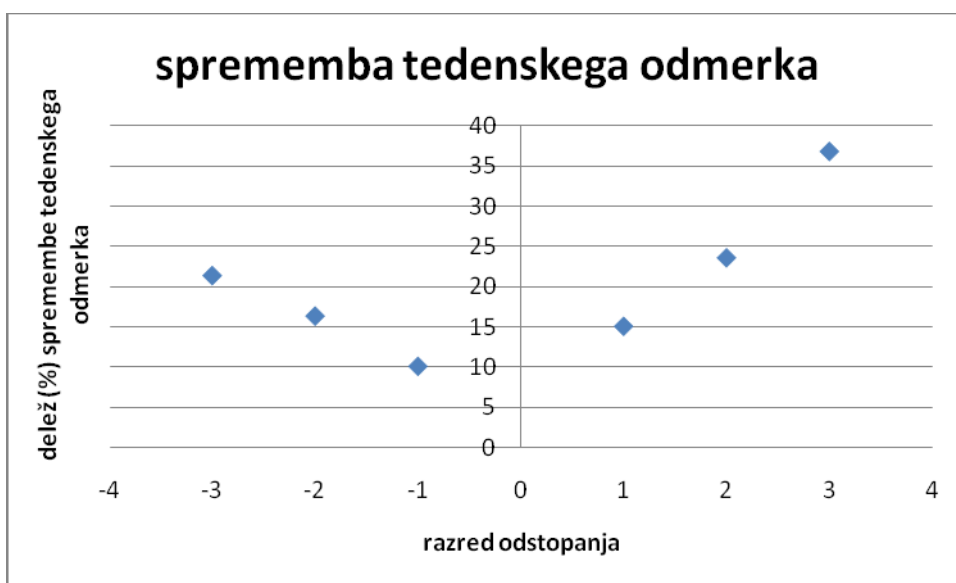
Graf 7: Povprečno število dni do naslednjega obiska glede na razred odstopanja

Vpliv razreda odstopanja na čas do urejenosti je naraščal s približevanjem terapevtskemu območju. Manjše kot je bilo odstopanje od terapevtskega območja, daljše je bilo obdobje do urejenosti (graf 8).



Graf 8: Povprečno število dni do urejenosti glede na razred odstopanja

Bolniki so prejeli večje spremembe tedenskih odmerkov pri vrednostih INR nad terapevtskim območjem. Večja sprememba tedenskih odmerkov je bila ob večjem odstopanju od terapevtskega INR.



Graf 9: Delež spremembe tedenskega odmerka glede na razred odstopanja

Pri 37 obiskih (7 %) je INR prešel preko terapevtskega območja glede na prejšnjo vrednost. Od slednjih je pri 17 obiskih (46 %) prišlo do prevelikega znižanja odmerka in pri 20 obiskih (54 %) do prevelikega zvišanja. Pri šestih bolnikih (3 %) je INR več kot enkrat prešel terapevtsko območje znotraj enega iztirjenja zdravljenja. V **preglednici XIV** je prikazan potek zdravljenja enega izmed bolnikov.

3 INDIKACIJA ZA UVEDBO ANTIKOAGULACIJSKEGA ZDRAVLJENJA

Bolnike smo razvrstili glede na indikacijo za uvedbo zdravljenja (atrijska fibrilacija, umetna srčna zaklopka, venski trombembolizmi in druge indikacije).

176 (77 %) bolnikom je bilo AKZ uvedeno zaradi AF, 22 (10 %) zaradi umetnih srčnih zaklopk, 29 (13 %) zaradi venskih trombembolizmov in trem bolnikom (1 %) zaradi drugih indikacij. V **preglednici IX** smo navedli indikacije za uvedbo AKZ glede na urejenost. Med skupinama bolnikov ni bilo statistično značilnih razlik glede na indikacijo za uvedbo AKZ ($p > 0,05$).

Preglednica IX: Primerjava bolnikov glede na urejenost in indikacijo za uvedbo AKZ

Indikacija za uvedbo AKZ	3xU N=26 (%)	3xN N=53 (%)	p-vrednost
AF (N=176)	19 (73 %)	40 (75 %)	p = 0,818
UZ (N=22)	4 (15 %)	5 (9 %)	p = 0,434
VT (N=29)	2 (8 %)	6 (11 %)	p = 0,615
0 (N=3)	1 (4 %)	2 (4 %)	p = 0,987

Legenda: 3xU – bolniki z urejenim AKZ v vseh trimesečjih, 3xN – bolniki z neurejenim AKZ v vseh trimesečjih; AF-atrijska fibrilacija, UZ – umetna zaklopka, VT – venski trombembolizem

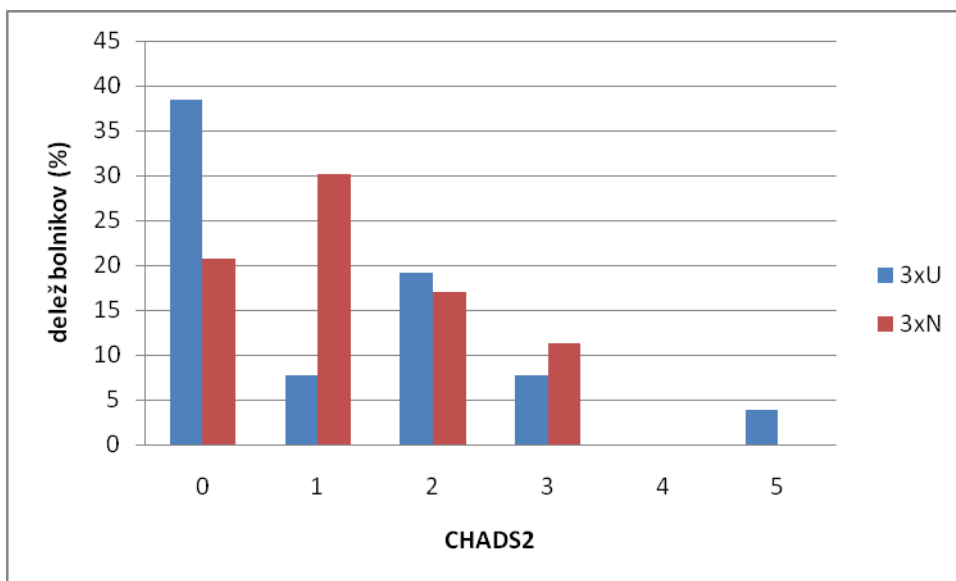
4 DEJAVNIKI TVEGANJA ZA TROMBEMBOLIČNI DOGODEK

Dejavnike tveganja smo izračunali s pomočjo točkovnika CHADS₂ (**preglednica III**) in bolnike z AF opredelili glede na stopnjo tveganja za trombembolični dogodek (8). V **preglednici X** smo predstavili število bolnikov glede na tveganje za možgansko kap po točkovniku CHADS₂. Največji je delež bolnikov (42 %), ki so uvrščeni v skupino z velikim tveganjem za možgansko kap.

Preglednica X: Tveganje za možgansko kap po točkovniku CHADS₂

Tveganje	CHADS ₂	Število bolnikov (%)
Majhno	0	47 (26)
Zmerno	1	59 (32)
Veliko	2	46 (25)
	3	26 (14)
	4	1 (1)
	5	4 (2)
	6	0 (0)
Skupaj bolnikov z AF		183 (80 %)

Na **grafu 10** smo predstavili delež bolnikov z AF v posamezni skupini tveganja. Skupina bolnikov s CHADS₂ = 1 se je statistično razlikovala med bolniki z urejenim oziroma neurejenim AKZ ($p = 0,036$). Ostale skupine tveganja se glede na urejenost AKZ niso značilno razlikovale ($p > 0,05$).



Graf 10: Pregled deleža bolnikov glede na tveganje za trombembolijo

Legenda: 3xU – bolniki z urejenim AKZ v vseh trimesečjih, 3xN – bolniki z neurejenim AKZ v vseh trimesečjih

V **preglednici XI** smo primerjali frekvence posameznih dejavnikov tveganja med skupinama bolnikov z AF. Ugotovili smo, da je statistično značilna razlika med skupinama bolnikov s sladkorno boleznijo ($p = 0,037$). Ostali dejavniki tveganja glede na urejenost AKZ niso bili značilno različni ($p > 0,05$).

Preglednica XI: Pregled dejavnikov tveganja za trombembolijo pri bolnikih z AF

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA TROMBEMBOLIJO	3xU N=19 (%)	3xN N=42 (%)	p – vrednost
Sladkorna bolezen	0 (0)	8 (19)	$p = 0,037$
Hipertenzija	9 (47)	17 (40)	$p = 0,821$
Srčno popuščanje	5 (26)	15 (33)	$p = 0,384$
Starost nad 75 let	3 (16)	10 (24)	$p = 0,409$
CVI, TIA ali arterijska embolija	3 (16)	1 (2)	$p = 0,066$

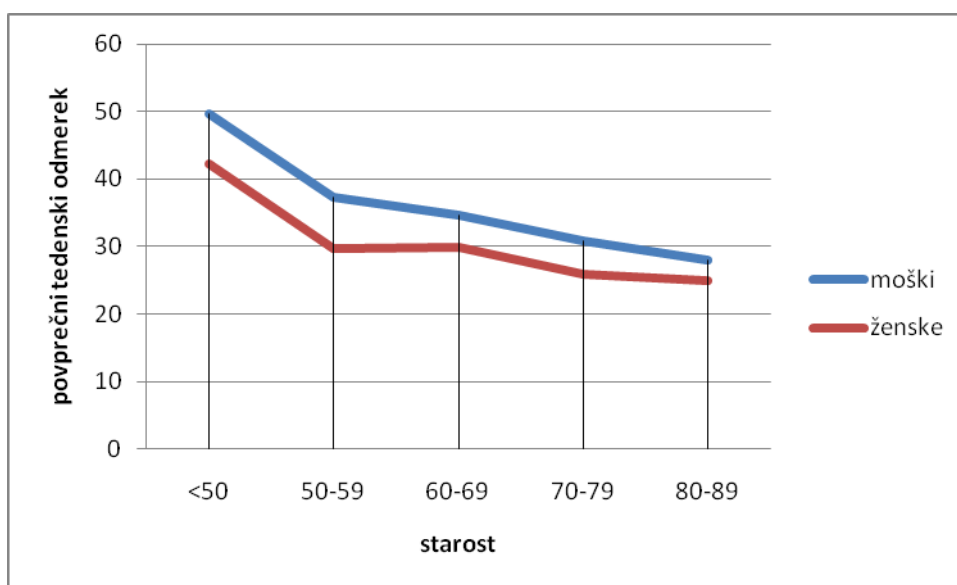
Legenda: 3xU – bolniki z urejenim AKZ v vseh trimesečjih, 3xN – bolniki z neurejenim AKZ v vseh trimesečjih

5 DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA TEDENSKI ODMEREK

Na višino potrebnega odmerka vplivajo različni dejavniki: spol, starost, komorbidnosti, sočasna zdravila in genetski dejavniki (6).

- spol in starost bolnika

Na **grafu 11** smo predstavili vpliv starosti in spola na tedenski odmerek. Razlika v tedenskem odmerku med najmlajšo (< 50 let) in najstarejšo starostno skupino (< 90 let) je bila 41 % za ženske in 44 % za moške.

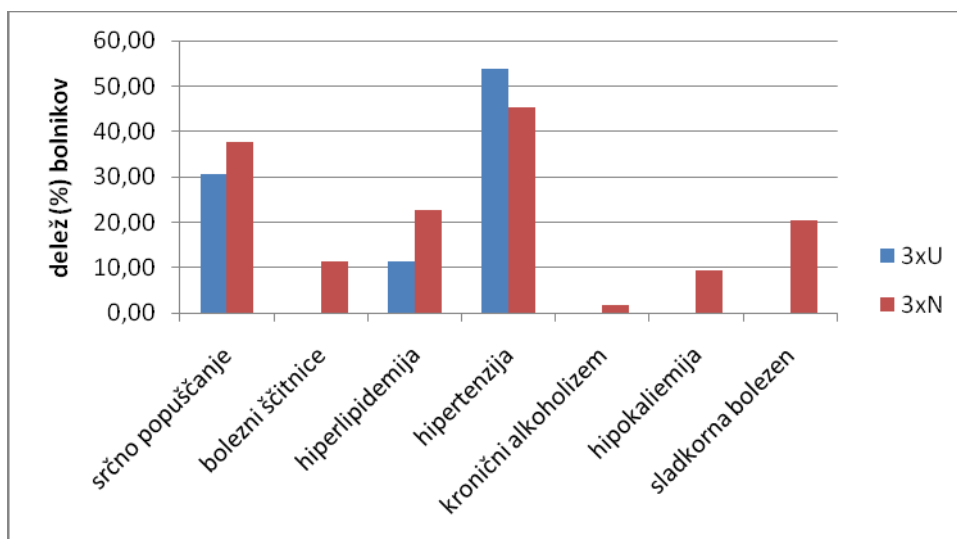


Graf 11: Pregled povprečnega tedenskega odmerka glede na spol in starost

- komorbidnosti

117 (51 %) bolnikov je imelo poleg osnovne bolezni hipertenzijo, 94 (41 %) bolnikov srčno popuščanje, 57 (25 %) bolnikov hiperlipidemijo, 50 (22 %) bolnikov sladkorno bolezen, 13 (5 %) bolnikov bolezni ščitnice in po dva (1 %) bolnika kronični alkoholizem in hipokaliemijo.

Na **grafu 12** smo med skupinama bolnikov primerjali sočasne bolezni, za katere je bilo v kliničnih raziskavah dokazano, da vplivajo na zdravljenje z varfarinom (8). Značilna razlika je bila pri bolnikih z neurejenim AKZ in s sladkorno boleznijo ($p = 0,012$).

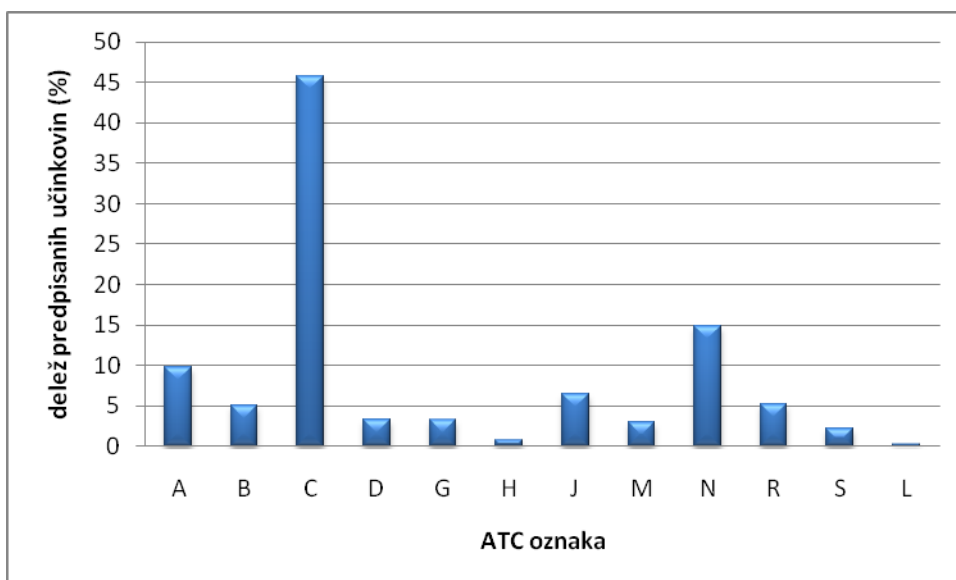


Graf 12: Pregled bolnikov glede na prisotnost komorbidnosti

Legenda: 3xU – bolniki z urejenim AKZ v vseh trimesečjih, 3xN – bolniki z neurejenim AKZ v vseh trimesečjih

- interakcije varfarina z zdravili

Preučevali smo vpliv sočasnih zdravil na urejenost AKZ. 1697 izdanih zdravilnih učinkovin smo analizirali in razporedili glede na ATC oznako. Na **grafu 13** smo predstavili deleže posameznih ATC skupin.



Graf 13: Delež sočasnih zdravil glede na ATC

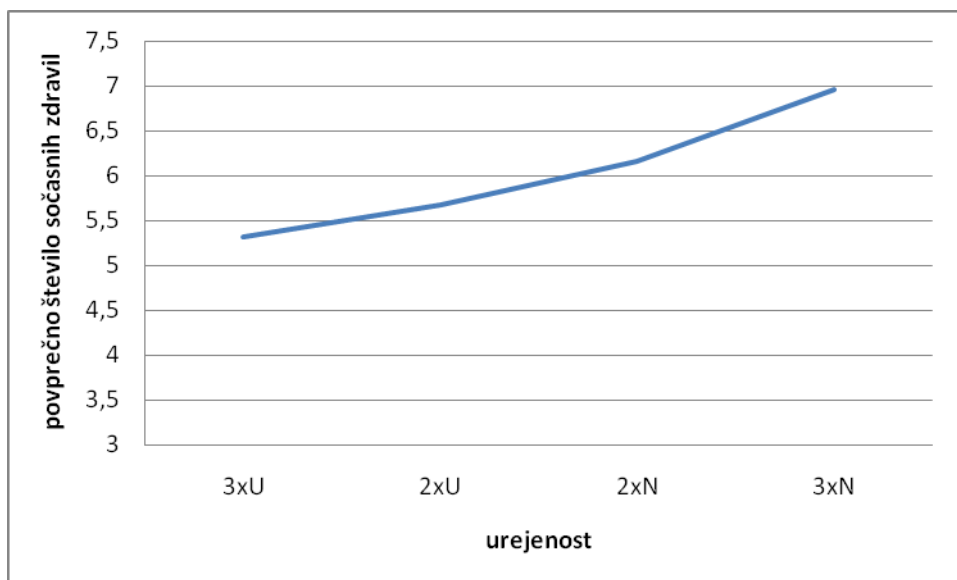
V **preglednici XII** smo predstavili delež najpogostejše izdanih učinkovin ter delež zdravilnih učinkovin, za katere je v Smernicah za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja klinično potrjen vpliv na zdravljenje in ob katerih je potrebno dodatno spremljanje vrednosti INR (8).

Preglednica XII: Pregled deleža najpogostejše predpisanih učinkovin in učinkovin, ki pomembno vplivajo na učinek varfarina

ATC	Število (%)	Najpogostejše izdane učinkovine (%)	Učinkovine, ki pomembno vplivajo na učinek varfarina (%)
A	166 (10 %)	pantoprazol (16 %), omeprazol (16 %), metformin (8 %)	omeprazol (16 %), mesalazin (1 %)
B	84 (5 %)	nadroparin (38 %), acetilsalicilna kislina (27 %), dalteparin (8 %),	
C	776 (46 %)	bisoprolol (9 %), furosemid (8 %), atorvastatin (7 %)	simvastatin (7 %), amiodaron (1 %), fluvastatin (1 %), fenofibrat (0 %)
D	56 (3 %)	terbinafin (21 %), metilprednizolon (14 %) klotrimazol (11 %)	
G	55 (3 %)	tamsulozin (26 %), dutasterid (13 %), finasterid (13 %)	tolterodin (2 %)
H	14 (1 %)	levotiroksinat (86 %), metilprednizolon (7 %), tiamazol (7 %)	

ATC	Število (%)	Najpogosteje izdane učinkovine (%)	Učinkovine, ki pomembno vplivajo na učinek varfarina(%)
J	110 (7 %)	amoksisicilin s klavulansko kislino (31 %), ciprofloksacin (12 %), azitromicin (12 %)	amoksisicilin s klavulansko kislino (31 %), ciprofloksacin (12 %), azitromicin (12 %), trimetoprim s sulfametoksazolom (10 %) klaritromicin (7 %), norfloksacin (3 %), cefalosporini (2 %), levofloksacin (1 %)
L	5 (< 1%)	metotreksat (40 %), anastrozol (40 %), eksemestan (20 %)	
M	50 (3 %)	diklofenak (26 %), alopurinol (22 %), meloksikam (12 %)	alopurinol (22 %)
N	253 (15 %)	paracetamol (23 %), tramadol, kombinacije (13 %), tramadol (9 %)	karbamazepin (1 %)
R	88 (5 %)	fenoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni (22 %), salmeterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni (13 %), loratadin (10 %)	
S	38 (2 %)	deksametazon in protimikrobne učinkovine (34 %), tobramicin (13 %), umetne solze in drugi nevtralni pripravki (13 %)	

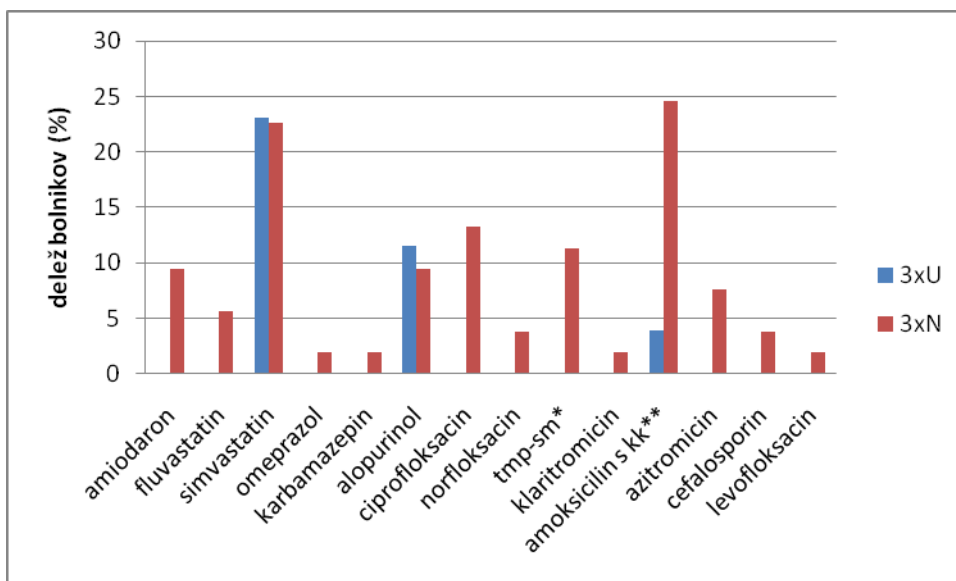
Na **grafu 14** smo predstavili povprečno število izdanih sočasnih zdravil. Število izdanih sočasnih zdravil z neurejenostjo narašča, vendar med skupinama bolnikov ni bilo značilno različno ($p > 0,05$).



Graf 14: Povprečno število izdanih sočasnih zdravil glede na urejenost

Legenda: 3xU – bolniki z urejenim AKZ v vseh trimesečjih, 2xU – bolniki z urejenim AKZ v dveh trimesečjih, 2xN – bolniki z neurejenim AKZ v dveh trimesečjih, 3xN – bolniki z neurejenim AKZ v vseh trimesečjih

Na **grafu 15** smo predstavili delež bolnikov z urejenim in neurejenim AKZ, ki so prejeli sočasna zdravila z vplivom na učinek varfarina. Bolniki z urejenim AKZ v vseh trimesečjih so prejeli tri izmed 14 učinkovin, ki vstopajo v interakcije z varfarinom. Simvastatin in alopurinol sta bila večkrat predpisana urejenim bolnikom. Urejenost zdravljenja bolnikov, ki so prejeli amoksicilin s klavulansko kislino, se značilno razlikuje ($p = 0,02$). Urejenost bolnikov, ki so sočasno prejeli ostale učinkovine, se ni značilno razlikovala ($p > 0,05$).



Graf 15: Delež bolnikov (%), ki so prejeli učinkovino s pomembnim vplivom na varfarin

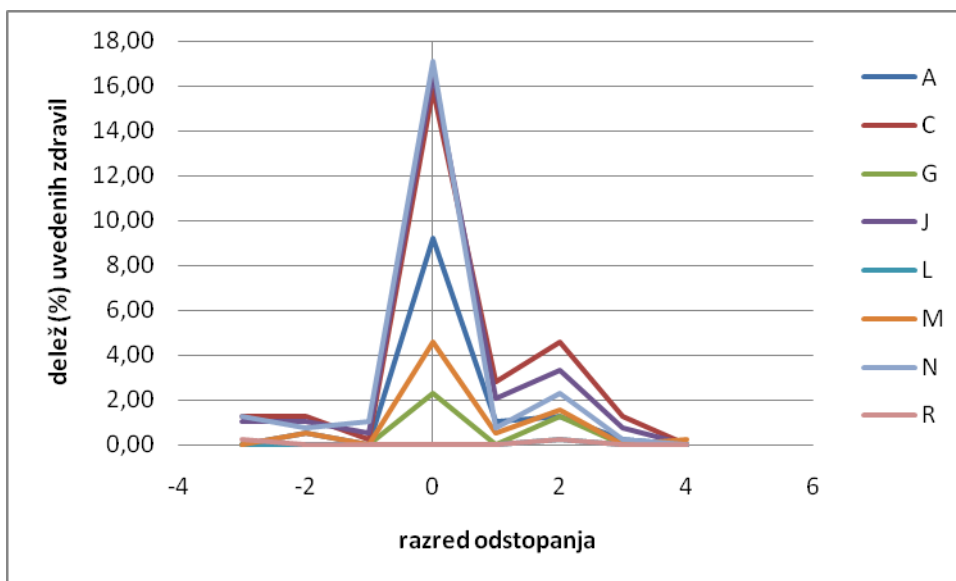
Legenda: 3xU – bolniki z urejenim AKZ v vseh trimesečjih, 3xN – bolniki z neurejenim AKZ v vseh trimesečjih; * trimetoprim – sulfametoksazol, ** amoksisilin s klavulansko kislino

Spremljali smo vpliv uvedenih zdravil na spremembo INR ob prvem merjenju po uvedbi. Deleži zdravil po ATC skupinah glede na odstopanje so navedeni v **preglednici XIII** in shematično predstavljeni na **grafu 16**.

Preglednica XIII: Delež INR vrednosti ob prvem obisku po uvedbi nove učinkovine (%)

ATC	Pod TO (%)	Znotraj TO (%)	Nad TO (%)
A (N = 48)	2 (4 %)	36 (75 %)	10 (21 %)
C (N = 107)	11 (10 %)	62 (58 %)	34 (32 %)
G (N = 14)	0	9 (64 %)	5 (36 %)
J (N = 99)	10 (10 %)	65 (66 %)	24 (24 %)
L (N = 1)	0	0	1 (100 %)
M (N = 29)	2 (7 %)	18 (62 %)	9 (31 %)
N (N = 92)	12 (13 %)	67 (73 %)	13 (14 %)
R (N = 2)	1 (50 %)	0	1 (50 %)

Legenda: TO – terapevtsko območje



Graf 16: Delež uvedenih zdravil (%) glede na ATC skupine in razred odstopanja ob prvi meritvi INR po uvedbi

6 ZAPLETI ZDRAVLJENJA

14 (6 %) bolnikov je utrpelo krvavitev, od teh sta bila dva bolnika (INR = 3,5 in 8) zaradi krvavitve hospitalizirana. Krvavitve so se pojavljale največkrat v obliki krvavitve iz nosu (epistaks) in hematurije. Pri dveh bolnikih (INR = 4,1 in 4,3) je bilo kot razlog navedeno uvajanje novega zdravila, en bolnik (INR = 1,6) ni upošteval navodil zdravnika, pri enem bolniku (INR = 8) pa je bil prisoten alkoholizem. Ostalih 8 bolnikov ni imelo navedenega razloga za nastanek krvavitve. Sedem bolnikov je imelo INR pod terapevtskim območjem, od tega so štirim bolnikom (INR = 1,5; 1,7; 1,8; 2,1) prekinili zdravljenje z varfarinom in uvedli NMH, ostalim trem bolnikom pa so prilagodili tedenski odmerek varfarina. Dva bolnika, ki sta utrpela krvavitev, sta zaradi visoke vrednosti INR (INR = 4) prejela vitamin K. Pet bolnikov, ki so utrpeli manjšo krvavitev, je bilo starih nad 75 let. Dva bolnika sta doživela manjšo krvavitev v manj kot enem letu od uvedbe zdravljenja. V preiskovanem obdobju med opombami ni bilo navedenih velikih krvavitve.

V **preglednici XIV** smo predstavili dva trombemolična dogodka, ki sta se zgodila v izbranem obdobju.

Preglednica XIV: Podrobnosti dveh trombemoličnih dogodkov, ki sta se pojavila v 9- mesečnem obdobju

Indikacija	Urejenost	Dogodek	CHADS2
<i>67–letna bolnica brez sočasnih bolezni in dejavnikov tveganja</i>			
AF	dva trimesečja neurejeno AKZ	CVI	0
<i>82–letna bolnica s srčnim popuščanjem, hiperlipidemijo in hipertenzijo. Hkrati je utrpela tudi krvavitev iz dvanajstnika</i>			
AF	tri trimesečja neurejeno AKZ	TIA	3

V **preglednici XV** smo primerjali zaplete AKZ in odziv zdravnika na odstopanje od ciljnega območja glede na urejenost. Uporaba NMH pri bolnikih z neurejenim AKZ je bila statistično značilna ($p < 0,001$).

Preglednica XV: Pregled zapletov zdravljenja glede na urejenost

	3xU N=26	3xN N=53 (%)	p-vrednost
NMH	0	19 (36 %)	$p < 0,001$
Vitamin K	0	6 (11 %)	$p = 0,074$
Tromboza	0	1 (2 %)	$p = 0,481$
Krvavitev	0	5 (9 %)	$p = 0,106$

Legenda: 3xU – bolniki z urejenim AKZ v vseh trimesečjih, 3xN – bolniki z neurejenim AKZ v vseh trimesečjih

RAZPRAVA

V diplomski nalogi smo ocenili urejenost AKZ in raziskali napovedno vrednost dejavnikov, ki vplivajo na urejenost in posredno na učinkovitost in varnost bolnikov v ambulantni za AKZ. Preučili smo vpliv dejavnikov na odstopanje INR od terapevtskega območja in analizirali vpliv razreda odstopanja na število obiskov, na čas do urejenosti, na spremembo tedenskega odmerka in na časovni interval med posameznimi kontrolami INR.

1 UREJENOST

V literaturi smo našli več definicij urejenosti AKZ. Urejenost lahko definiramo kot stabilnost INR znotraj terapevtskega območja (31) ali kot nespremenjen vzdrževalni odmerek v določenem časovnem obdobju (32). Obdobje za določanje stabilnosti je opredeljeno kot večmesečno obdobje (31, 33) ali obdobje z določenim številom obiskov (32). Pri bolnikih z urejenim AKZ je v Smernicah za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja navedeno najdaljše obdobje med dvema obiskoma med šest in 8 tednov (8). V naši raziskavi smo urejenost opredelili kot trimesečno obdobje vrednosti INR v predpisanem terapevtskem območju za posamezno indikacijo. Trimesečno obdobje urejenosti je glede na literaturo eden izmed strožjih kriterijev urejenosti. S tem smo zajeli najmanj en obisk v posameznem trimesečju, ki smo ga glede na odstopanje opredelili kot urejen oziroma neurejen status. V izbranem obdobju je bilo zelo malo bolnikov, ki so imeli popolnoma urejeno AKZ (11 %). Delež bolnikov z urejenim oziroma neurejenim AKZ v dveh trimesečjih je bil podoben (31 % in 34 %). Delež bolnikov z neurejenim AKZ je bil še enkrat večji od deleža z urejenim AKZ (23 %). Skupen delež bolnikov, ki so imeli neurejeno AKZ večino izbranega obdobja, je predstavljal 57 %, kar potrjuje že omenjeno težko vzpostavljajanje in ohranjanje INR v terapevtskem območju. Pri tem velja poudariti, da so bili bolniki, ki so bili zaradi posega prevedeni na NMH in so imeli INR ob ponovni uvedbi izven terapevtskega območja, iz analize izključeni.

O urejenosti lahko sklepamo tudi iz razreda odstopanja INR od izbranega terapevtskega območja, kot tudi iz števila obiskov, pri katerih je bil INR znotraj terapevtskega območja. Analiza urejenosti torej ponuja temelje za razmislek o izboljšanju učinkovitosti AKZ v ambulantni. Več kot dve tretjini vrednosti INR (69 %) je bilo znotraj terapevtskega območja, 17 % vrednosti je bilo nad in 14 % pod terapevtskim območjem. V primerjavi z drugimi raziskavami, kjer je bil delež INR vrednosti znotraj terapevtskega območja od 33 % do 63 %, visok delež vrednosti znotraj terapevtskega območja v naši raziskavi kaže

na relativno dobro splošno urejenost bolnikov (6). Pri vrednotenju tega rezultata se moramo zavedati, da je delež vseh vrednosti le skup pokazatelj urejenosti. Urejenost AKZ bolje opiše delež časa, v katerem je imel bolnik INR v terapevtskem območju (TTR, angl. time in therapeutic range). Izračunamo ga s pomočjo Rosendaalove linearne interpolacije, ki predpostavlja linearnost med dvema meritvama INR in s katero lahko za posameznega bolnika izračunamo INR vrednost za posamezni dan (6). Računalniški program Trombo za enkrat še ne omogoča izračuna tega pomembnega kazalca kakovosti AKZ, zato smo izračunali delež vrednosti INR znotraj terapevtskega območja.

Analizirali smo vpliv razreda odstopanja na število obiskov do urejenosti, na čas do urejenosti, na spremembo tedenskega odmerka in na čas do kontrole. Bolniki z izmerjenimi vrednostmi pod terapevtskim območjem potrebujejo dlje časa do urejenosti v primerjavi z bolniki, ki imajo vrednosti INR nad terapevtskim območjem. Sklepamo, da zdravniki večjo ogroženost bolnika pričakujejo zaradi trombemboličnih dogodkov, saj se za pogostejše kontrole oziroma večje število obiskov odločajo pri odstopanju pod terapevtskim območjem. Večja previdnost zdravnikov zaradi trombemboličnega dogodka se kaže tudi v manjših spremembah tedenskih odmerkov pri vrednostih INR pod terapevtskim območjem. Pričakovali smo, da bo čas do urejenosti padal z manjšim odstopanjem od terapevtskega območja. V naši analizi je bil čas do urejenosti odvisen od obdobja do naslednje kontrole, zato je bil pri obeh grafih podoben trend - manjše, kot je bilo odstopanje, daljše je bilo obdobje do naslednje kontrole in hkrati do urejenosti. Za natančnejšo analizo vpliva razreda odstopanja na čas do urejenosti bi bile potrebne vsakodnevne meritve INR, ki ne bi bile odvisne od naslednje kontrole.

Za urejene bolnike je bilo značilno daljše obdobje med obiski ($p < 0,001$) in manjše število obiskov ($p < 0,001$), kar je bilo glede na priporočila v Smernicah za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja pričakovano (8). Daljša obdobja so se pojavljala v poletnem času, ko so bolniki odhajali na dopust. V opombah je bilo večkrat navedeno, da bodo kontrolo opravili v najbližji bolnišnici ali zdravstvenem domu, vendar teh podatkov nismo imeli. Zato bi bilo potrebno računalniški program nadgraditi, da bi omogočal spremljanje bolnika tudi ob obiskih v drugih ambulantah, oziroma bi omogočal naknadno vnašanje podatkov o vmesnih kontrolah INR in shemah odmerjanja.

2 INDIKACIJA ZA UVEDBO ANTIKOAGULACIJSKEGA ZDRAVLJENJA

Najpogostejša indikacija za uvedbo zdravljenja z varfarinom je bila AF. Ocenjujejo, da je v Sloveniji med 15000 in 20000 bolnikov z AF. Druga najpogostejša indikacija so bili venski trombembolizmi. Venske trombembolizme utrpí v Sloveniji približno 3000 oseb letno. Sledili so bolniki z umetno srčno zaklopko, katerih je v Sloveniji med 5000 in 6000 (1). V nekaterih raziskavah navajajo večje število bolnikov z neurejenim AKZ, ki so bili uvedeni zaradi AF (33).

Skupini bolnikov se glede na indikacijo za uvedbo AKZ nista značilno razlikovali. Skupina bolnikov z urejenim AKZ je torej pri raziskavi vpliva dejavnikov na urejenost glede na splošne značilnosti bolnikov (spol, starost), kot tudi glede indikacije za uvedbo AKZ predstavljala dobro kontrolno skupino bolnikom z neurejenim AKZ.

3 DEJAVNIKI TVEGANJA

Program Trombo omogoča vnos podatkov o sočasnih boleznih in dejavnikih tveganja. Polja so bila v večini primerov pomanjkljivo izpolnjena oziroma prazna. Zaradi neskladnosti obeh programov (Birpis in Trombo) smo podatke o dejavnikih tveganja (CHADS₂) za bolnike z AF pridobili iz programa Birpis na osnovi postavljenih diagnoz. Pri 57 (31 %) bolnikih je bil naveden CHADS₂ podatek, ki je bil v 45 % primerov skladen s podatki, pridobljenimi iz Birpisa. Skupen delež bolnikov s skladnimi podatki iz Birpisa je torej le 14 %. To pripisujemo pomanjkljivemu osveževanju podatkov v programu Trombo, ki je lahko posledica slabega prenosa informacij o zdravljenju bolnika na različnih nivojih zdravstvene dejavnosti oziroma v različnih ustanovah.

Oprelitev bolnika v skupino tveganja za trombembolični dogodek je glede na urejenost AKZ značilno različna samo v skupini bolnikov s CHADS₂ = 1 ($p = 0,025$). Bolniki z AF in z neurejenim AKZ so imeli večje število dejavnikov tveganja, vendar je bila samo prisotnost sladkorne bolezni značilna za bolnike z neurejenim AKZ ($p = 0,037$). Večje število zbranih točk s CHADS₂ točkovnikom torej ne vpliva na urejenost, predvidevamo pa, da je bilo samo vodenje bolnika z večjim tveganjem (večje število točk CHADS₂) pogostejše oziroma bolj nadzorovano.

Bolniki z urejenim AKZ so večkrat utrpeli možgansko kap, ki je največji dejavnik tveganja za trombembolični dogodek. Možganska kap je edini dejavnik v točkovniku CHADS₂, ki je lahko posledica in ne vzrok neurejenega zdravljenja.

4 SPOL IN STAROST

V prospektivni raziskavi, ki je zajela 4616 bolnikov, je bila potrjena statistično značilna razlika glede na spol ($p < 0,0001$) in glede na starost ($p < 0,01$). Razlika v tedenskem odmerku med najmlajšo skupino (< 50 let) in najstarejšo skupino (≥ 90 let) je bila 47 % za ženske in 39 % za moške (10). V naši raziskavi pa je bila razlika v tedenskem odmerku med najmlajšo (< 50 let) in najstarejšo starostno skupino (> 80 let) 41 % za ženske in 44 % za moške. V primerjavi z bolniki z urejenim AKZ, je bil večji delež bolnikov z neurejenim AKZ moškega spola in starejših od 75 let, vendar razlika med skupinama ni bila značilna.

5 KOMORBIDNOSTI

Najpogostejše spremljajoče bolezni vseh bolnikov so hipertenzija, srčno popuščanje in hiperlipidemija, ki so pogoste bolezni starostnikov. Omenjene bolezni srca in ožilja povečajo tveganje za nastanek tromboemboličnega dogodka in so med najpogostejšimi posrednimi vzroki smrti pri starostnikih (34). V podobni študiji, v kateri so primerjali bolnike z urejenim in neurejenim AKZ, so preučevali vpliv naslednjih sočasnih bolezni: sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, srčna in možganska kap, venska tromboza in krvavitev. Značilno razliko med skupinama bolnikov so potrdili v prisotnosti sladkorne bolezni in srčne kapi (35). V naši raziskavi je bila značilno različna samo prisotnost sladkorne bolezni ($p = 0,012$).

6 SOČASNO ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

AKZ so deležni predvsem starostniki, pri katerih je otežena redna kontrola, nekateri potrebujejo tudi nadzor nad jemanjem zdravil. Tveganje za nastanek zapletov je pri starejši populaciji večje (20). Z naraščanjem starega prebivalstva se povečuje tudi pogostost kroničnih bolezni in sočasna uporaba zdravil. Pomemben klinični podatek je, da število sočasnih zdravil narašča z neurejenostjo zdravljenja. S tem narašča možnost neželenih učinkov zdravil in slabše je sodelovanje bolnika v procesu zdravljenja z zdravili. Uporaba številnih sočasnih zdravil vodi do povečanja števila interakcij med zdravili in posledičnih zapletov ter vpliva na kakovost in učinkovitost zdravljenja (19). Glede na to, da je bila v številnih raziskavah potrjena prevelika in nesmiselna uporaba zdravil pri starostnikih, bi bilo koristno preučiti smiselnost jemanja vseh zdravil (36). Za varfarin je znano preko 2000 interakcij in med desetimi najnevarnejšimi interakcijami jih je kar pet v kombinaciji z varfarinom (37). Glavno mesto nastanka interakcij zdravil z varfarinom je metabolizem. Posledica interakcij je spremenjena koncentracija varfarina in s tem povečano tveganje za

nastanek zapleta. V raziskavi smo preučili pogostost sočasnega jemanja varfarina z učinkovinami, ki glede na literaturne podatke pomembno vplivajo na zdravljenje (2). Največji delež izdanih učinkovin je po ATC klasifikaciji iz skupine C. Skupina C, ki zajema bolezni srca in ožilja, je po številu in stroških vodilna skupina v Sloveniji (38). Predpisovanje teh učinkovin strmo narašča po 50. letu, kar predstavlja tudi starostno populacijo velike večine bolnikov, vključenih v analizo.

Bolniki z urejenim AKZ so prejeli tri izmed preučevanih 14 učinkovin s pomembnim vplivom na metabolizem varfarina (graf 15). Največ sočasno izdanih učinkovin, ki vstopajo v interakcije z varfarinom, je bilo iz skupine antibiotikov. Med izdanimi antibiotiki so prevladovali beta-laktamski antibiotiki (amoksisilin s klavulansko kislino, cefalosporini), potem so sledili kinoloni (ciprofloksacin, norfloksacin in levofloksacin), sulfonamidi (sulfametoksazol-trimetoprim) in nazadnje makrolidi (klaritromicin in azitromicin). Mehanizem interakcije temelji na zmanjšanju očistka oziroma zmanjšanju bakterijske flore, ki tvori vitamin K. Posledica interakcije je povečana koncentracija varfarina in s tem povečana nevarnost nastanka krvavitve. Dokazali smo značilno razliko na urejenost zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli amoksisilin s klavulansko kislino ($p = 0,02$), medtem ko vpliv ostalih antibiotikov na urejenost AKZ ni bil značilen. V študiji, kjer so preučevali vpliv pogosto uporabljenih antibiotikov na iztirjenje zdravljenja, so potrdili klinično pomemben vpliv azitromicina, levofloksacina in sulfametoksazol-trimetoprime (39). Druga večja skupina učinkovin je iz skupine zdravil za zniževanje ravni krvnih maščob. Mehanizem interakcije temelji na zmanjšanju očistka, posledica katere je povečana koncentracija varfarina. Med statini je bil največkrat izdan simvastatin in sicer v podobnem deležu med bolniki z urejenim oziroma neurejenim AKZ. Fluvastatin je bil izdan samo bolnikom z neurejenim AKZ, kljub temu značilne razlike med skupinama bolnikov nismo potrdili. V raziskavi, kjer so preučevali vpliv sočasnega jemanja karbamazepina, amiodarona in statinov, so potrdili klinično pomembno interakcijo med varfarinom in karbamazepinom. Bolniki, ki so sočasno prejeli statine so imeli značilno nižjo koncentracijo 10-hidroksi varfarina, medtem ko se dnevni odmerek ni značilno razlikoval od bolnikov, ki sočasno niso prejeli nobene učinkovine, ki vstopa v interakcije z varfarinom. Pri vključenih bolnikih, ki so bili sočasno zdravljeni s karbamazepinom, so ugotovili, da so bili dnevni odmerki varfarina, potrebni za vzdrževanje vrednosti INR v TO, značilno višji. Poleg tega so imeli tudi značilno višjo koncentracijo 10-hidroksi varfarina in značilno višji očistek obeh enantiomerov varfarina

(2). V naši raziskavi sočasna uporaba amiodarona, simvastatina, fluvastatina ali karbamazepina z varfarinom ni vplivala na urejenost AKZ. Vzrok za neskladnost z literaturnimi podatki bi lahko bila izbira bolnikov, ki so sočasno prejeli več učinkovin, ki vplivajo na metabolizem varfarina. Omeprazol in alopurinol sta učinkovini s pomembnim vplivom na učinek varfarina in sta bili v svoji ATC skupini med najpogostejše izdanimi. Mehanizem interakcije omeprazola z varfarinom temelji na zmanjšanju očistka R-varfarina, medtem ko mehanizem interakcije med alopurinolom in varfarinom ni znan. Sočasno zdravljenje z omeprazolom ali alopurinolom ni imelo značilnega vpliva na urejenost zdravljenja (8).

Preučili smo tudi vpliv uvedenih zdravilnih učinkovin. Predpostavljali smo, da so bila vsa zdravila uvedena na dan prvega prevzema zdravila v lekarni. Podatkov o količini, velikosti odmerka in režimu odmerjanja nismo imeli. Slednje je pomembno predvsem pri zdravilih, ki se lahko jemljejo občasno (analgetiki, omeprazol). Ugotovili smo, da v večini primerov uvedba učinkovine ni imela vpliva na INR. V primerih, kjer je prišlo do odstopanja, je bilo to odstopanje največkrat v višini 10 - 60 % nad terapevtskim območjem. Pri analizi vpliva uvedbe zdravila na INR bi morali upoštevati čas metabolizma posamezne učinkovine, na osnovi katerega bi lahko natančno preučili vpliv na INR. Izvajanje merjenj vrednosti INR bi morali izvesti pred in med zdravljenjem kronične bolezni oziroma pred, med in po zdravljenju akutne bolezni (npr. infekcija). Na ta način bi lahko natančno preučili vpliv posamezne učinkovine na INR.

Do uvedbe elektronskega prenosa podatkov, vezanih na zdravstveno zavarovanje (KZZ - Online), zdravniki v ambulantni za AKZ, razen s strani bolnika, niso imeli podatkov o sočasnem zdravljenju z zdravili v drugih ustanovah. Ko bo sistem KZZ - Online vzpostavljen po celotni državi, pa bo možno ob vsakem obisku v ambulantni preveriti, katera zdravila je bolnik v vmesnem času dobil predpisana in jih je prevzel v lekarni. Ob uvedbi novega zdravila bo tako možno izvajanje pogostejših kontrol. Sistem KZZ - Online trenutno na Gorenjskem že deluje, vendar ugotavljamo, da se podatki o izdanih zdravilih še ne pregledujejo sistematično ob vsakem obisku. Ob iztirjenju zdravljenja so se zdravniki posvetovali z bolniki o vzrokih za odstopanje (uvedena ali ukinjena zdravila, slabo sodelovanje bolnika, spremenjena prehrana,...) in med opombami navedli možne razloge. Zanesljivost pridobljenih podatkov o zdravilih je vprašljiva, zlasti pri starejših bolnikih.

7 GENETSKI DEJAVNIKI

FDA (Food and drug administration) je leta 2007 izdala smernice, v katerih je predstavila vpliv farmakogenetike kot pomemben del AKZ. S poznavanjem farmakogenetike bi lahko dosegli optimalno učinkovitost zdravljenja in zmanjšali število zapletov. Študije navajajo, da polimorfizmi genov (CYP2C9 in VKORC) vplivajo na začetni in vzdrževalni odmerek varfarina, na čas za doseg urejenosti, na odziv organizma na sočasno prejeta zdravila in na odzivnost na varfarin. Ob upoštevanju AKZ bi lahko z algoritmi na podlagi poznanih genetskih polimorfizmov zmanjšali tveganje prevelikega odmerjanja varfarina (40).

Omenili smo že, da na višino tedenskega odmerka vplivata polimorfizma genov citokrom P4502C9 in VKORC1. Vpliv farmakogenetike se kaže predvsem pri bolnikih z zelo majhnim (< 21 mg) oziroma z zelo velikim tedenskim odmerkom (> 49 mg) (27). Pregled bolnikov, ki so imeli nizek TO, in bolnikov z visokim TO je pokazal, da bi lahko kar 65 bolnikov (34 %) povezali z vplivom genetskih dejavnikov. 42 bolnikov (22 %) je imelo tedenski odmerek manjši od 21 mg, ter 23 bolnikov (12 %) tedenski odmerek večji od 49 mg. Za preučevanje vpliva na tedenski odmerek bi morali opraviti genotipizacijo obeh genov in podatke vključiti v algoritme za določanje odmerkov.

8 ZAPLETI ZDRAVLJENJA

Krvavitve so najpogostejši zaplet AKZ. V prvem letu od uvedbe zdravljenja z varfarinom je tveganje za nastanek velike krvavitve 0,8 % na mesec (10). V naši raziskavi nismo imeli podatkov o pojavnosti velike krvavitve. Dva bolnika (1 %) sta utrpela manjšo krvavitev v prvem letu zdravljenja z varfarinom. Zabeleženi delež vseh krvavitev (8,1 / 100 bolnikov letno), je bil primerljiv z drugimi raziskavami (7,6 – 16,5 / 100 bolnikov letno) (41, 42). Ujemanje z literaturnimi podatki kaže na to, da so bolniki in zdravniki pozorni na pojav krvavitev in jih natančno spremljajo in evidentirajo.

Pogostost tromboemboličnih dogodkov je od 2,1 – 5,8 / 100 bolnikov letno (43). V raziskavi sta samo dva bolnika (1,2 / 100 bolnikov letno) utrpela tromboembolični dogodek. Manjšo pojavnost dogodkov pripisujemo pomanjkljivemu in neenotnemu beleženju teh podatkov. Vzrok pa je lahko tudi v manjši pozornosti in zaznavnosti bolnikov na znake zapleta (oteklina, bolečina, sprememba kože), ki jih napačno povezujejo z drugimi bolezenskimi stanji.

Bolniki z neurejenim AKZ so večkrat utrpeli zaplet zdravljenja (krvavitev in trombozo), vendar razlika med skupinama bolnikov ni bila značilna. Za bolnike z neurejenim AKZ je

bila zaradi iztirjenja zdravljenja značilna uporaba NMH ($p < 0,001$). Podatkov o umrljivosti bolnikov zaradi zapletov AKZ nimamo. Razlog je v izključitvi bolnikov, ki so v izbranem obdobju prekinili AKZ.

9 SODELOVANJE BOLNIKA

Po odpustu iz bolnišnice bolnik zdravljenje nadaljuje doma z vodenjem v antikoagulacijski ambulantni. Recepte za antikoagulate predpisujejo tako zdravniki, ki vodijo AKZ, kot tudi osebni zdravniki, medtem ko spremembe shem vodi samo zdravnik v ambulantni za AKZ. Posledično osebni zdravniki nimajo podatkov o shemah, ki se lahko spreminjajo. Zato preverjanje sodelovanja bolnika z njihove strani glede na porabo antikoagulant ni možno. Pri spremljanju dela v ambulantni smo zasledili večkratno omenjanje slabega sodelovanja bolnika. Zdravnik bolnikom ob uvedbi AKZ razloži potek in vlogo AKZ, prejmejo pa tudi informativno zloženko o vplivih na AKZ. Bolnik ob vsakem obisku dobi novo shemo z natančno razlago. Medicinsko osebe v ambulantni večkrat preveri razumevanje sheme, saj je le-to ključnega pomena za varno zdravljenje. Kljub temu so bila pogosta odstopanja v naši raziskavi posledica nepravilnega jemanja zdravila. Bolniki so se ob zapletih le malokrat posvetovali z zdravnikom.

Za preučevanje sodelovanja bolnika bi morali preveriti ravnanje ob izpuščenem odmerku, prevelikem odmerjanju in ob težavah, povezanih z AKZ. V pogovoru z bolnikom bi se osredotočili tudi na uporabo zdravil. Tako bi lahko načrtovali ustrezne ukrepe za izboljšanje zdravljenja in s tem izboljšali kakovost življenja bolnikov. Na potek zdravljenja vpliva tudi sočasno jemanje nekaterih zdravil brez recepta (OTC zdravila; iz angl. over the counter) in nekaterih prehranskih dopolnil. Priporočila bolnikom so sicer usmerjena v čim bolj konstantno uživanje hrane, bogate z vitaminom K (18). Farmacevt v lekarni je pogosto edina pristojna oseba, ki bolnika lahko opozori na interakcije zdravil s prehranskimi dopolnili in OTC zdravili. Bolnika je potrebno opozoriti na spremljanje pojava krvavitev ali driske. Spremembe v prehrani (diete) in jemanje ali opuščanje prehranskih dopolnil pa je potrebno sporočiti zdravniku in farmacevtu. Bolniku lahko predlagamo, da pripravi seznam zdravil in prehranskih dopolnil, ki ga vedno nosi s seboj.

V splošnem velja, da bolnikovo razumevanje in aktivno sodelovanje pri zdravljenju pripomore k večji učinkovitosti. Bolnika je potrebno pred uvedbo zdravljenja seznaniti z indikacijo in značilnostmi zdravljenja. O zdravljenju ga lahko poučimo na različne načine. Zelo učinkovit pristop zdravnika je neposredni stik z bolnikom (angl. face-to-face).

Pogosto se dodatna vprašanja pojavijo kasneje, med zdravljenjem. V ta namen bi bilo primerno pripraviti pisno gradivo v obliki zloženke, s pomočjo katere bi bolnik poiskal odgovore na najpomembnejša in najpogostejša vprašanja. Zloženka bi morala vsebovati tudi različne primere shem z natančnimi in enostavnimi opisi, ki bi bili bolniku v pomoč, kadar bi se znašel v situaciji, ko bi potreboval nasvet. V Kliničnem oddelku za žilne bolezni (Univerzitetni klinični center v Ljubljani) so leta 2006 uvedli informativno knjižico in z vprašalnikom preučili vpliv knjižice na znanje bolnikov. Število doseženih točk je bilo po prejemu knjižic pomembno večje kot pred prejemanjem knjižice (44).

Pri primerjavi vpliva dejavnikov na urejenost AKZ nismo dokazali značilnega vpliva posameznih zdravil (razen amoksicilina in klavulanske kisline) in komorbidnosti (razen sladkorne bolezni). Pomemben vpliv na to, ali je zdravljenje urejeno ali ne, torej poleg (v naši raziskavi neraziskane) genetske variabilnosti bolnikov, zagotovo prinese tudi bolnikovo razumevanje in sodelovanje pri AKZ. Ker se bo z možnostjo pregleda izdanih zdravil s pomočjo KZZ - Online, število podatkov o izdanih zdravilih povečevalo, bi bilo smiselno pri zahtevnih bolnikih v sodelovanje vključiti kliničnega farmacevta. V tujini tovrstne storitve z vidika pridobivanja podatkov o zdravljenju z zdravili in svetovanju bolnikom o uporabi zdravil, potekajo ravno na primeru varfarina (45).

SKLEP

Antikoagulacijsko zdravljenje je zelo zahtevno, zato si moramo prizadevati za kakovostno vodenje AKZ, saj so stroški ambulantne obravnave bistveno nižji kot stroški hospitalizacij in zdravljenja invalidnosti. Glede na vsakoletno naraščanje števila bolnikov, ki potrebujejo AKZ, je pričakovana tudi vse večja obremenjenost zdravnikov in medicinskega osebja, ki delajo v ambulantah za AKZ. Preobremenjenost zdravnikov pogosto vodi do podaljševanja časa med obiski in posledično manj varno AKZ. Za varno in učinkovito vodenje bolnikov bi bilo potrebno povečati obseg dela ambulate. V nekaterih ambulantah predaja vodenja bolnikov na primarno zdravstveno raven že poteka pri bolnikih, katerih zdravljenje ni zapleteno. Še vedno pa je velik delež bolnikov, katerih zdravljenje je težko urediti. Pri slednjih bi bilo smiselno v zdravljenje vključiti farmacevta, ki bi bil seznanjen s posameznimi vrstami zdravljenja in interakcijami z zdravili. Njegova vloga bi bila preučiti smiselnost jemanja vseh zdravil, preučiti interakcije med sočasnimi zdravili, preveriti razumevanje zdravljenja s strani bolnika in njegovo sodelovanje pri zdravljenju. Farmacevt bi v zdravstvenem timu podal oceno in predloge za izboljšanje zdravljenja ter hkrati pomagal bolniku k boljšemu razumevanju zdravljenja in večji motiviranosti. S tem bi izboljšali tudi obveščenost zdravnika o zdravljenju posameznega bolnika. Klinični farmacevti se sicer vedno bolj vključujejo v prepoznavanje primerne in učinkovitega zdravljenja z zdravili ter spremljanje njegovih učinkov, kar zagotavlja visoko stopnjo varnosti za bolnika in povečuje njegovo kakovost življenja.

Slabost AKZ je razdrobljen sistem zdravstvene oskrbe. Zato je zelo pomemben kakovosten sistem za sledenje podatkov. V program je potrebno vpisati čim več podatkov o bolniku, sočasnih boleznih, zapletih, uživanju alkohola, prehranjevalnih navadah, sodelovanju bolnika in te podatke tudi dosledno osveževati ob vsakem ponovnem obisku. S tem bi izboljšali sledljivost podatkov in kljub pogostim menjavam osebja in predajam v druge ambulate povečali kakovost in učinkovitost zdravljenja.

Naša raziskava retrospektivno analizira AKZ v ambulantah za AKZ Bolnišnice Golnik-KOPA in pokaže na možnosti boljše obravnave bolnikov na AKZ. Hkrati predstavlja osnovo za nadaljnje prospektivne študije vpliva farmakogenetike, farmakokinetike in sodelovanja bolnika na urejenost in zaplete zdravljenja.

VIRI

1. Štalc M: Antikoagulacijsko zdravljenje. Zbornik prispevkov 49. Tavčarjevi dnevi, Ljubljana, Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino 2007: 103-111.
2. Herman D, Locatelli I, Grabnar I, Peternel P, Stegnar M, Mrhar A, Breskvar K, Dolžan V: Vpliv polimorfizmov v genu CYP2C9, demografskih dejavnikov in sočasnega jemanja drugih zdravil na metabolizem varfarina in na njegov vzdrževalni odmerek. *The Pharmacogenomics J* 2005, 5(3) 193-202.
3. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D: Interna medicina, tretja, dopolnjena izdaja, Založba Littera Picta, Ljubljana, 2005; 1286-1314.
4. Wittkowsy AK: Applied therapeutics, 8th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005; 16-1 – 16-33.
5. Rang H. P, Dale M. M, Ritter J. M, Moore P. K.: Pharmacology, 4th ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1999; 310-327.
6. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E: The Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004; 126: 204S-233S.
7. Baza podatkov o zdravilih (BPZ online) URL:
<http://www.zdravila.net/navodila.phtml?navodilo=s-006970> (dostop: marec 2010).
8. Mavri A, Vene N: Smernice za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja. Slovensko zdravniško društvo, Ljubljana, 2009.
9. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2001; 104: 2118.
10. Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes R, Hylek E: Warfarin Maintenance Dosing Patterns in Clinical Practise. *Chest* 2005; 127: 2049-2055.
11. Levine M, Raskob G, Beyth R, Kearon C, Schulman S: Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2004; 126 : 287S-310S.
12. Hyers T, Agnelli G, Hull R, Morris T, Samama M: Antithrombotic therapy for venous thrombembolic disease. *Chest*, 2001; 119: 176S-193S.
13. Schulman S: Care of patient receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med*. 2003; 349(7): 675-683.
14. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM: New anticoagulant drugs. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 265S-286S.

15. Schulman S, Kearon C, Kakkar A: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thrombembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361(24): 2342-2352.
16. Baza podatkov o zdravilih (BPZ online) URL: <http://www.zdravila.net/> (dostop: januar 2010).
17. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711.
18. Toplišek J, Mavri A, Vene N. Priročnik za obravnavo bolnika v antikoagulacijski ambulanti, Novo mesto, 2007.
19. Šter Petek M, Gorup Cedilnik E, Klančič D: Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih v domovih starejših občanov, *Zdrav. Vestn.* 2009; 78: 231-40.
20. Eržen I, Govc-Eržen J. Javno zdravstveni pomen sočasnih bolezni in stanj, Sočasne bolezni in stanja, 22. učne delavnice za zdravnike družinske medicine, Ljubljana, 2005.
21. Čokolič M. Vloga atorvastatina v primarni preventivi srčno žilnih bolezni pri diabetikih – izsledki raziskave CARDS, 3. mariborski kongres družinske medicine, november 2004.
22. Reynolds M, Fahrbach K, Hauch O: Warfarin Anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2004 vol. 126 (6): 1938-1945.
23. Demirkan K, Stephens M, Newmn K. Response to Warfarin and Other Oral Anticoagulants: Effects of Disease States, *South Med J.* 2000 (5): 93.
24. Baza podatkov o zdravilih (BPZ online) URL:
<http://www.zdravila.net/navodila.phtml?navodilo=s-006970> (dostop: marec 2010).
25. Tratar G, Mavri A, Gubenšek M: Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, *Zdrav. Vestn* 2008; 77: 299-305.
26. Peternel P: Preprečevanje in zdravljenje venskih tromboembolizmov pri bolnikih z rakom. *Onkologija* 2005: 94-97.
27. Klein TE et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med.* 2009; 360(8): 753-64.

28. Herman D, Locatelli I, Grabnar I, Peternel P, Stegnar M, Lainščak M, Mrhar A, Breskvar K, Dolžan V: Vpliv sočasnega jemanja karbamazepina, amiodarona ali statinov na metabolizem varfarina ter na njegov vzdrževalni odmerek Eur. J Clin. Pharmacol. 2006; 62(4): 291-296.
29. Lexi-comp ONLINE : <http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline> (dostop: marec 2010).
30. Mavri A, Primožič R: Trombo - navodila za uporabo, 2001.
31. Currie, McEwan P, Emmas C, Morgan C L and Peters J R: Anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation, 2005, Vol.21: 1905-1913.
32. Schulman S. et al: Single-dose adjustment versus no adjustment of warfarin in stably anticoagulated patients with an occasional INR out of range. Thromb Res 2010, Vol. 125 (5): 393-397.
33. Andrew S. Trombofilia and recurrent DVT Internal Medicine Alert, 2009.
34. Tetičkovič E: Posebnost v obravnavi možganske kapi pri starostnikih, Staranje slovenskega prebivalstva-gerontološki in geriatrični izzivi, XII. Kongres in 144. Skupščina slovenskega zdravniškega društva, Ljubljana, 2008.
35. Witt DM, Delate T, Clark NP, Martell C, Tran T, Crowther MA, Garcia DA, Ageno W, Hylek EM; Warfarin Associated Research Projects and other Endeavors (WARPED) Consortium. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy, Blood 2009; 114(5): 952-6.
36. Šter M, Cedilnik-Gorup E, Klančič D: Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih, Zdrav. Vestn. 2009; 78:231-40.
37. Volk T, Tršinar M: Najnevarnejše interakcije varfarina z zdravili pri starostnikih. Farmakon, 2005: 3-5
38. Pečar – Čad S, Kasesnik K, Hribovšek T, Košir P: Ambulantno predpisovanje zdravil, Inštitut za varovanje zdravja, Ljubljana, 2007.
39. Glasheen J, Fugit R, Prochazka A: The risk of overanticoagulation with antibiotic use in outpatients on stable warfarin regimens, J Gen Intern Med. 2005; 20(7): 653-656.
40. Genetic information may help providers improve initial dosing estimates of the anticoagulant for individual patients (avgust 2007):
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108967.htm> (dostop: marec 2010)

41. Van der Meer FJ: Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. Arch Intern Med 1993; 153(13): 1557-62.
42. Lancet: Bleeding complications of oral anticoagulant, 1996 ; 348 (9025) : 423-8.
43. Reynolds M, Fahrbach K, Hauch O: Warfarin Anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation. Chest 2004 vol. 126 (6): 1938-1945.
44. Kramarič A, Mavri A. Pomen nove oblike pisnega navodila za bolnike z antikoagulacijskim zdravljenjem, Zdrav. Vestn. 2009; 78: 445-50.
45. Hosmane S, Tucker J, Osmah D, Williams S, Waterworth P: Inpatients oral anticoagulation management by clinical pharmacist: safety and cost effectiveness, Journal of Clinical Medicine Research 2010, Vol. 2, (2): 90-92.

5 PRILOGE

PRILOGA 1

Preglednica XVI: Podrobnosti ravnanja zdravnika ob iztirjenju zdravljenja

Tedenska shema							INR ob kontroli	Razred odstopanja	Število dni do kontrole	Sprememba tedenskega odmerka
P	T	S	Č	P	S	N				
1	1	0,5	1	1	1	1,5	3,9	2	14	-3 mg
1	1	0	1	1	1	1	/	/	7	+4,5 mg
1	1	1,5	1	1	1	1	1,5	-2	7	+6 mg
1	1	2	2	1	1	1,5	4,0	2	7	-9 mg
1	1	0	1	1	1	1,5	2,8	0	/	/

Splošni podatki o bolniku, podatki o sočasnem zdravljenju in komorbidnosti ter potek zdravljenja so opisani med metodami pod točko 2.6.

PRILOGA 2

Izvid antikoagulacijskega zdravljenja bolnika

ZD Kranj
Antitrombotična ambulanta
Gospodarska 10, KRANJ
tel.: 04 2082 163

<http://www.trombo.net>

Stran 1

Obravnava 20.4.2010 ob 13:54

IZVID ANTIKOAGULACIJSKEGA ZDRAVLJENJA

IME IN PRIMEK

NASLOV

Karton

Dan obiska: **torek**

Indikacija: **AF kron.(10/02)**

Trajanje: **doživljenjsko**

Ciljni INR: **2 - 3**

CHADS2: **4**

Zdravilo: **Marevan tbl po 3 mg**

Dej. tveg.: **af-AH**

Dodat. dg.: **Embol.-CVI(10/08)**

Datum	INR	Pon	Tor	Sre	Čet	Pet	Sob	Ned	Opombe
5.5.2009	1,4		2	1½					začne z Marevanom
7.5.2009	1,0	1½			2½	2	1½	1½	Rp Fraxiparine forte 0,8ml I
12.5.2009	2,7	1½	1½	1½	1½	1½	1½	1½	Fraxiparine ex.
26.5.2009	2,6	1½	1½	1½	1½	1½	1½	1½	
9.6.2009	3,5		0						Rp Marevan I
		1½	1½	1½	1½	1½	1	1½	
16.6.2009	2,3	1½	1½	1½	1½	1½	1	1½	Rp Marevan I
30.6.2009	3,1		0						
		1½	1½	1½	1½	1½	1	1½	
14.7.2009	2,6	1½	1½	1½	1½	1½	1	1½	
4.8.2009	3,4		0	½					
		1½	1½	1	1½	1½	1½	1	
18.8.2009	2,4	1½	1½	1	1½	1½	1½	1	
8.9.2009	2,5	1½	1½	1	1½	1½	1½	1	
29.9.2009	2,2	1½	1½	1	1½	1½	1½	1	
20.10.2009	2,0			1½					
		1½	1½	1	1½	1½	1½	1	
10.11.2009	2,3	1½	1½	1	1½	1½	1½	1	
8.12.2009	2,0	1½	1½	1½	1½	1½	1½	1	Rp Marevan I
5.1.2010	3,1	1½	1½	1	1½	1½	1½	1	neznano
26.1.2010	1,9			2					
		1½	1½	1	1½	1½	1½	1	
23.2.2010	2,4	1½	1½	1	1½	1½	1½	1	rp
23.3.2010	1,9			2					
		1½	1½	1	1½	1½	1½	1	
20.4.2010	2,5	1½	1½	1	1½	1½	1½	1	

Kontrolni pregled: **torek, 18. maj 2010 ob 13:30**

4t, 0d

IME ZDRAVNIKA

Napotnica velja do:

Zdr. zav. velja do: