Vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera kod pacijenata starije životne dobi s politerapijom

Horvat, Emilija

Professional thesis / Završni specijalistički

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:716914

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Emilija Horvat

2017

Specijalistički rad

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Emilija Horvat

VRIJEDNOSTI MEĐUNARODNOG NORMALIZIRANOG OMJERA KOD PACIJENATA STARIJE ŽIVOTNE DOBI S POLITERAPIJOM

PROSPEKTIVNO OPSERVACIJSKO ISTRAŽIVANJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2017

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca, mag. pharm., spec. kliničke farmacije

Specijalistički rad obranjen je dana 7. srpnja 2017. godine, u Kliničkoj bolnici Dubrava u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1) dr. sc. Ivana Čepelak, prof. emerita

   Sveučilište u Zagrebu

   Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2) izv. prof. dr.sc. Vesna Bačić Vrca

   Sveučilište u Zagrebu

   Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3) nasl. doc. dr. sc. Srećko Marušić

   KB Dubrava, Zagreb

Rad ima 52 lista.

PREDGOVOR

Specijalistički rad izrađen je u ljekarnama: Gradska ljekarna Zagreb u Zagrebu, Ljekarna Branka Marušić (Donji Miholjac) uz pomoć Slavena Falamića, mag. pharm., Mandis Pharm (Zagreb) uz pomoć Maje Kuharić, mag. pharm., Ljekarna Sanja Smontara (Hlebine) uz pomoć Sanje Smontare, mag. pharm.; u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“, pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Vesne Bačić Vrca, mag. pharm., spec. kliničke farmacije.

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Vesni Bačić Vrca, mag. pharm., spec. kliničke farmacije, na ukazanom povjerenju i korisnim savjetima tijekom izrade specijalističkog rada. Zahvaljujem se kolegama iz ustanove Gradska ljekarna Zagreb na suradnji i razumijevanju, posebice voditeljici Đurđi Palfi, mag. pharm.

SAŽETAK

Cilj istraživanja:

Varfarin je lijek uske terapijske širine, kompleksnog odnosa doze i učinka te visokog rizika za nastanak nuspojava i interakcija. Kako bi se izbjegle moguće zdravstvene komplikacije kod pacijenata na terapiji varfarinom, potrebno je individualiziranje doze lijeka i često praćenje parametara koagulacije. Cilj ovog istraživanja je utvrditi u kojoj su mjeri vanbolnički pacijenti starije životne dobi imali INR vrijednosti (engl. *international normalized ratio;* hrv. *međunarodni normalizirani omjer*) unutar terapijskog raspona. Drugi cilj je ispitati mogući utjecaj interakcija lijekova s obzirom na promjene INR vrijednosti te ustanoviti da li se kod konkomitantne terapije lijekovima koji stupaju u interakcije s varfarinom, doza varfarina uspješno korigira.

Materijal / Ispitanici i metode:

Prospektivno opservacijsko istraživanje provodilo se u četiri javne ljekarne na području Hrvatske, u periodu od šest mjeseci. Kriteriji za uključivanje su: pacijenti stariji od 65 godina, liječeni u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, pod terapijom od najmanje dva propisana lijeka od kojih je jedan varfarin i koji daju svoj informirani pristanak za sudjelovanjem u istraživanju. Podatci o dobi, spolu, dijagnozi, dozi varfarina i konkomitantnoj terapiji prikupljani su iz medicinske dokumentacije dostupne ljekarni (*eRecept*), a vrijednosti INR-a prikupljane su od ispitanika jednom mjesečno tijekom ispitivanog razdoblja. Za identifikaciju

potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova s varfarinom korišten je Lexicomp, Lexi-InteractTM Online program. Dobiveni podatci obrađeni su deskriptivnom statistikom.

Rezultati:

U istraživanje je uključeno 114 ispitanika i prikupljeno 684 uzoraka INR vrijednosti. 54% svih izmjerenih vrijednosti INR-a bilo je unutar terapijskog raspona. Čak 42% vrijednosti INR-a bilo je ispod terapijskog raspona, a 5% iznad. Tijekom cijelog šestomjesečnog perioda svega je 19% ispitanika kontinuirano imalo vrijednosti INR-a unutar terapijskog raspona, a 10% ispitanika je kontinuirano bilo izvan terapijskog raspona, i to sa INR vrijednostima ispod terapijskih. Tijekom praćenja, u 25% ispitanika uveden je novi lijek u terapiju koji s varfarinom stupa u potencijalnu interakciju stupnja kliničke značajnosti C, a u 14% ispitanika uveden je interaktant stupnja kliničke značajnosti D.

Zaključak:

54% izmjerenih INR vrijednosti bilo je unutar preporučenog terapijskog raspona. Ispitanici koji su u više od 70% mjerenja imali reguliran INR čine udio od 48%. U 35% ispitanika je u periodu od šest mjeseci uveden novi lijek koji s varfarinom stupa u potencijalne interakcije stupnja kliničke značajnosti C ili D. Kod ove skupine ispitanika prosjek INR vrijednosti nešto je viši, no ne statistički značajno.

SUMMARY

Objectives:

Warfarin is a drug with narrow therapeutic index, complex dose-effect relationship and high risk of adverse reactions and interactions. To avoid possible health complications, individualization of the dose and frequent monitoring is necesarry. Aim of this study is to evaluate the percentage of patients over 65 years of age, treated in primary healthcare in Croatia, who have had the INR values within the therapeutic range. Second objective is to investigate possible influence of drug interactions considering INR changes and determine wheather the patients who were concomitantly treated with other drugs that have known interactions with warfarin have their warfarin dosage successfully adjusted.

Material / Patients and methods:

Prospective observational study was conducted in four public pharmacies in Croatia, in the period of six months. Criteria for including patients were: over 65 years of age, treated in primary healthcare with at least two different prescribed drugs, one of which is warfarin, who give their consent to retrieve medical information. The data regarding age, sex, diagnosis, warfarin dosage and concomitant therapy was obtained from the medical documentation available to pharmacy (*ePrescription*), and the INR values were gathered from patients on a monthly basis. To identify potential clinically significant interactions with warfarin, Lexi-InteractTM Online program was used. Acquired data was analyzed by descriptive statistics.

Results:

Research included 114 patients and collected 684 samples of INR values. 54% of all measured values were in the goal therapeutic range. 42% of values were below the therapeutic range, and above the goal range were 5% of all measured values. During the entire six month period, merely 19% of patients had the INR values continuously within the therapeutic range, and 10% of patients were continuously outside of the therapeutic index, all with INR values below the targeted. During follow-up, 25% of patients had been introduced a new drug, by their physician, that potentially interacts with warfarin to a degree of clinical significance C, whereas 14% of patients had been introduced an interactant of a clinical significance risk D.

Conclusion:

In this study, 54% of INR values were within the therapeutic index. Patients that had regulated INR in more than 70% of their measured samples, make 48%. 35% of total patients, during the research period, were introduced a new drug that has a potential risk of interaction with warfarin to a degree of clinical significance C or D. Those patients had the average INR slightly higher than the rest of the patients.

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1

1.1. Varfarin 2

1.1.1. Otkriće varfarina 2

1.1.2. Kemijska svojstva i farmakokinetika varfarina 3

1.1.3. Mehanizam djelovanja varfarina 4

1.1.4. Način primjene i doziranje 5

1.1.5. INR – međunarodni normalizirani omjer 6

1.1.6. Neželjeni štetni učinci i toksičnost 7

1.1.7. Antagoniziranje učinaka varfarina 8

1.1.8. Interakcije s drugim lijekovima 8

1.1.9. Interakcije varfarina s dodatcima prehrani i biljnim lijekovima 15

1.1.10. Interakcije s hranom 17

1.1.11. Genetski polimorfizam 18

1.2. Posebnosti primjene lijekova u starijih osoba 199

1.2.1. Farmakološke promjene povezane sa starenjem 199

1.2.1.1. Farmakokinetske promjene 20

1.2.1.2. Farmakodinamske promjene 222

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 233

3. ISPITANICI I METODE 244

4. REZULTATI 255

4.1. Osobine ispitanika 255

4.1.1. Raspodjela ispitanika s obzirom na dob i spol 255

4.1.2. Raspodjela ispitanika s obzirom na indikaciju za terapiju varfarinom 266

4.1.3. Raspodjela ispitanika s obzirom na broj korištenih lijekova 299

4.2. Doze varfarina u terapiji 30

4.3. Raspodjela INR vrijednosti 311

4.4. Prikaz novouvedenih lijekova u terapiju ispitanika koji s varfarinom stupaju u klinički značajne interakcije 366

5. RASPRAVA 422

6.	***ZAKLJUČAK 477***
7.	***REFERENCIJE 488***
8.	***ŽIVOTOPIS 511***

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Osobe starije životne dobi, 65 i više godina starosti, često poradi održavanja kvalitete i/ili produljenja života, moraju se nositi s politerapijom. Najveći udio bolesti od kojih pate su krvožilne bolesti. Iste mogu dovesti do srčanog ili moždanog udara, posebice atrijska fibrilacija srca. Za tu indikaciju propisuje se antikoagulantna terapija, najčešće antagonisti vitamina K, poput varfarina. Propisivanje varfarina visoko je zastupljeno zbog njegove učinkovitosti, no istovremeno i zahtjevno zbog osjetljivog određivanja ispravne doze. Učestalo se mora kontrolirati protrombinsko vrijeme, svaki puta kod uvođenja nekog novog lijeka u terapiju (mnogi lijekovi stupaju u interakciju s varfarinom), paziti na prehranu ili promjenu režima prehrane, budući da mnoge namirnice biljnog ili životinjskog porijekla utječu na farmakodinamičko djelovanje varfarina. Cilj terapije je održavanje međunarodnog normaliziranog omjera (INR; engl. *international normalized ratio*) u vrijednostima između 2 i 3.

1.1. Varfarin

1.1.1. Otkriće varfarina

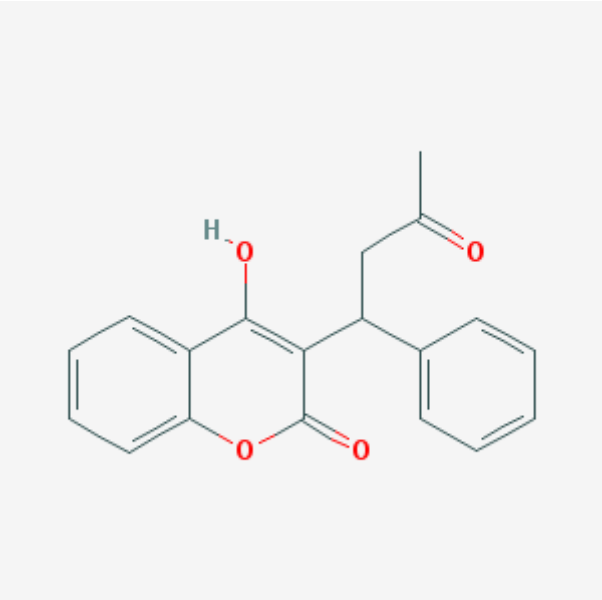
Ranih dvadesetih godina dvadesetog stoljeća u sjevernom SAD-u i Kanadi događao se pomor stoke zbog neobjašnjivog krvarenja nakon uobičajenih zahvata poput kastracije ili uklanjanja rogova. Kanadski veterinar Frank Schofield otkrio je da su se sve oboljele krave hranile slatkom djetelinom (*Melilotus officinalis*). Schofield je napravio eksperiment na zečevima kojim je dokazao da se „bolest slatke djeteline“, kako su je tada zvali, pojavljuje samo kod prehrane oštećenim biljkama. Tek 8 godina kasnije, veterinar L.M. Roderick otkrio je da oboljelim životinjama nedostaje faktor zgušnjavanja krvi - protrombin. Godinama je kemičar Karl Paul Link istraživao razlog nedostatka protrombina eksperimentirajući na malim životinjama, da bi napokon 1939. njegov student Harold Campbell izolirao antikoagulans dikumarol. Znanstvenici su potvrdili da se dikumarol stvara kada kumarin - molekula koja biljci daje slatki miris svježe pokošene trave - stupi u interakciju sa gljivicom *Claviceps purpurea*. Rad doktora Linka financirao je Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) i stoga je novosintetiziranoj molekuli dan naziv warfarin (hrv. varfarin). Prvotno je bio odobren kao rodenticid, za što se koristi i danas. Endo Laboratories proizveo je prvu verziju varfarina namijenjenu liječenju u ljudi, zaštićenog imena *Coumadin* (1).

1.1.2. Kemijska svojstva i farmakokinetika varfarina

Kemijska formula varfarina: $C_{19}H_{16}O_4$

IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) ime: (RS)-4-hidroksil-3-(3-okso-1-fenilbutil)-2H-kromen-2-on

INN (*International Nonproprietary Name*): warfarin



Slika 1. Struktura varfarina (2)

Zaštićeno ime lijeka registriranog u Hrvatskoj je Martefarin, proizvođača Orion Pharma (3).

Varfarin se tipično rabi u obliku natrijeve soli i apsolutna bioraspoloživost mu je 100%. Komercijalni varfarin je racemična smjesa dvaju enantiomera u omjeru 1:1, gdje je

levorotatorni *S*-varfarin do peterostruko potentniji od dekstrorotatornog *R*-varfarina. O tome ovisi i vezanje za enzime citokroma P450 (CYP) te stereoselektivna priroda nekih interakcija varfarina s drugim lijekovima. Oko 99% racemičnog varfarina vezano je za albumine plazme, što vjerojatno pridonosi malom volumenu raspodjele, dugom vremenu polueliminacije (36 sati) i tome da se varfarin gotovo uopće ne izlučuje bubrezima nepromijenjen (4).

1.1.3. Mehanizam djelovanja varfarina

Kumarinski antikoagulansi blokiraju gama-karboksilaciju na protrombinu i faktorima VII, IX i X, te također na endogenim antikoagulansima, proteinu C i proteinu S. Taj učinak rezultira nastankom nepotpunih molekula faktora koagulacije koje su biološki inaktivne. Reakcija karboksilacije proteina vezana je uz oksidaciju vitamina K. Nakon te reakcije, vitamin K se mora reducirati kako bi se reaktivirao. Varfarin priječi redukciju inaktivnog vitamin K epoksida natrag u aktivni hidrokinonski oblik. Mutacija u genu za enzim vitamin K epoksid reduktaza uzrokuje genetski uvjetovanu rezistenciju na varfarin, što se viđa u ljudi i štakora.

Učinak varfarina nastupa nakon 8-12 sati od primjene. Antikoagulantni učinak rezultat je ravnoteže između djelomično inhibirane sinteze i neizmijenjene razgradnje faktora zgrušavanja krvi ovisnih o vitaminu K. Inhibicija koagulacije ovisi o vremenima polueliminacije tih faktora iz cirkulacije (5). Vremena polueliminacije faktora zgrušavanja krvi, ovisnih o vitaminu K, prikazana su u Tablici 1.

Tablica 1. Vremena polueliminacije faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K (6)

Faktor koagulacije	Vrijeme polueliminacije (t ½)
Faktor II	60 h
Faktor VII	4-6 h
Faktor IX	24 h
Faktor X	48-72 h
protein C	8 h
protein S	30 h

Više početne doze varfarina - do 0,75 mg/kg - ubrzavaju nastup antikoagulacijskog učinka. Pri dozama većim od 0,75 mg/kg brzina nastupanja djelovanja više nije zavisna od doze, ali se produljava vrijeme tijekom kojeg koncentracija varfarina u plazmi ostaje iznad minimalne razine potrebne za inhibiciju sinteze faktora koagulacije. Jedina razlika između kumarinskih antikoagulansa u induciranju i održavanju hipoprotrombinemije jest u vremenima njihove polueliminacije (5).

1.1.4. Način primjene i doziranje

Varfarin je indiciran u liječenju i prevenciji trombotskih bolesti: duboke venske tromboze i plućne embolije, sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda i prevenciji tromboembolijskih komplikacija (moždani udar ili sistemska embolija) u bolesnika s atrijskim fibrilacijama, bolešću srčanih zalistaka ili s umjetnim srčanim zaliscima (7).

Liječenje varfarinom treba započeti standardnom dozom od 5-10 mg/dan (ili 2-4 mg u vrlo starih pacijenata), a ne „udarnim dozama“ kako je to prakticirano u prošlosti (8). Početna prilagodba protrombinskog vremena traje oko tjedan dana, nakon čega se uvodi doza održavanja 5-7 mg/dan. Protrombinsko vrijeme (PT; engl. *prothrombin time*) valja održavati na 25% normalnih vrijednosti.

Cilj antikoagulacijske terapije varfarinom je primijeniti najnižu efektivnu dozu lijeka koja će održavati vrijednost međunarodnog normaliziranog omjera (INR; engl. *international normalized ratio*) u ciljnom rasponu (9).

1.1.5. INR – međunarodni normalizirani omjer

Da bismo dobili vrijednost INR potrebna nam je vrijednost protrombinskog vremena dobivena u laboratoriju na temelju analize krvi. PT je vrijeme potrebno za stvaranje ugruška nakon dodatka krvnog ekstrakta i kalcija krvoj plazmi siromašnoj trombocitima (Quickov test) (10).

INR jest omjer protrombinskih vremena: bolesnikovo protrombinsko vrijeme/srednja vrijednost normalnih protrombinskih vremena u određenom laboratoriju^{ISI}, gdje eksponent ISI označava međunarodni indeks osjetljivosti (engl. *international sensitivity index*). ISI ovisi o vrsti reagensa i instrumenata koji se koriste za određivanje PT. ISI služi kako bi se izmjereno protrombinsko vrijeme stavilo u korelaciju s referentnim tromboplastinskim standardom Svjetske zdravstvene organizacije (WHO; engl. *World Health Organization*). Na taj način mjerenja protrombinskog vremena u istom uzorku, ali s različitim tromboplastinskim

reagensima i na različitim instrumentima, daju isti INR rezultat. Za većinu reagensa i instrumenata koji su danas u upotrebi ISI je oko 1 pa stoga INR približno odgovara omjeru bolesnikovog protrombinskog vremena i srednje vrijednosti normalnog protrombinskog vremena u datom laboratoriju (6).

U liječenju i prevenciji trombotskih bolesti preporučuje se da INR ima vrijednosti 2-3. U bolesnika s usađenim umjetnim srčanim zaliscima preporučeni INR iznosi 2,5-3,5 (7).

1.1.6. Neželjeni štetni učinci i toksičnost

Varfarin slobodno prelazi posteljičnu barijeru i stoga može uzrokovati krvarenja u fetusu. Osim toga, i drugi fetalni proteini u krvi i kosti koji sadržavaju gama-karboksiglutamatne ostatke mogu biti zahvaćeni djelovanjem varfarina pa lijek može uzrokovati ozbiljna oštećenja kostiju. Stoga se varfarin svrstava u kategoriju X prema FDA (engl. *Food and Drug Administration*) klasifikaciji primjene lijekova u trudnoći. Zbog inhibicije sinteze proteina C može nastati venska tromboza uz hemoragijski infarkt u raznim tkivima. Opisani su slučajevi nekroze kože tijekom prvih tjedana liječenja, te infarkti dojke, masnog tkiva, crijeva i u udovima (5).

Varfarin se smatra kompatibilan s dojenjem (kod dojenja su problematični alkalni i liposolubilni lijekovi) (11).

1.1.7. Antagoniziranje učinaka varfarina

Blagi porast antikoagulacijskog učinka bez krvarenja terapijski se riješava prekidom primjene varfarina ili smanjenjem doze. Stanja s teškim krvarenjima tretiraju se antagoniziranjem učinka varfarina intravenskom primjenom protrombinskog kompleksa ili rekombinantnog faktora VIIA (rVIIa) zajedno s vitaminom K, uz prekid primjene varfarina. Osim toga može se primijeniti i svježe smrznuta plazma. S obzirom na razmjerno dugo vrijeme polueliminacije varfarina može biti potrebno primijeniti više doza. Ublažavanje prekomjernog učinka ne korelira s plazmatskim koncentracijama varfarina, već s uspostavom normalne aktivnosti koagulacijskog sustava (5).

1.1.8. Interakcije s drugim lijekovima

Varfarin je supstrat enzima CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4. Budući da je varfarin racemična smjesa enantiomera, od kojih R-varfarin metaboliziraju primarno CYP1A2 i CYP3A4, a S-varfarin (četverostruko potentniji antagonist vitamina K od R-enantiomera) primarno metabolizira CYP2C9, najveći utjecaj na odgovor varfarina imat će lijekovi koji su također supstrati CYP2C9 enzima.

Interakcije lijekova klasificiramo prema kliničkoj značajnosti u 5 skupina (12). Kategorije kliničke značajnosti interakcija prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2. Stupnjevi kliničke značajnosti interakcija (12)

Stupanj kliničke značajnosti interakcije	Opis	Intervencija
A	Dostupni podatci ne ukazuju na postojanje interakcije.	Intervencija nije potrebna.
B	Podatci pokazuju da lijekovi mogu stupati u interakciju, ali ima malo, ili nema uopće, dokaza o utjecaju interakcije na kliničku sliku bolesnika.	Intervencija nije potrebna.
C	Podatci pokazuju da lijekovi mogu stupiti u interakciju od kliničkog značaja no dobrobit istovremene primjene najčešće nadmašuje rizike.	Praćenje bolesnika. Moguća prilagodba doze lijeka.
D	Podatci pokazuju da lijekovi stupaju u interakciju od kliničkog značaja te je potrebno procijeniti omjer koristi i rizika te minimizirati toksičnost istovremene primjene.	Pozorno pratiti bolesnika i prilagoditi dozu lijeka i/ili odabrati alternativni lijek.
X	Podatci pokazuju da lijekovi stupaju u klinički značajnu interakciju gdje je rizik pri istodobnoj primjeni veći od koristi. Kombinacija se smatra kontraindiciranom.	Izbjegavati istovremenu primjenu.

Klinički značajne interakcije (značajnost rizika C, D ili X, prema Lexicomp-u) varfarina s drugim lijekovima prikazane su u Tablici 3. U tablicu su uvršteni lijekovi dostupni u Hrvatskoj.

Tablica 3. Klinički značajne interakcije varfarina s drugim lijekovima (12)

Lijek	INR	Stupanj interakcije	Mehanizam interakcije	Intervencija
adalimumab	↓	C	Može smanjiti serumsku koncentraciju varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
alopurinol	↑	D	Može povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Razmotriti modifikaciju terapije.
amiodaron	↑	D	Može povećati serumsku koncentraciju i antikoagulacijski učinak varfarina.	Pratiti INR pri uvođenju lijeka u terapiju, razmotriti smanjenje doze varfarina 30-50%
androgeni hormoni	↑	D	Mogu povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Razmotriti modifikaciju terapije.
antikoagulansi	↑	C	Mogu povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
aprepitant	↓	C	Može smanjiti serumsku koncentraciju varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
atazanavir	↑	C	Može povećati serumsku koncentraciju varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
azatioprin	↓	C	Može smanjiti antikoagulacijski učinak varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
barbiturati	↓	D	Može povećati metabolizam varfarina.	Pratiti INR pri uvođenju lijeka u terapiju (ili povećanju doze u postojećoj terapiji), te ako je potrebno povećati dozu varfarina.
bikalutamid	↑	C	Može povećati serumsku koncentraciju slobodnog varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.

cefalosporini	↑	C	Mogu povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
darunavir	↓	C	Može smanjiti serumsku koncentraciju varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
dasatinib	↑	C	Može povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
disulfiram	↑	C	Može povećati serumsku koncentraciju varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
dronedaron	↑	C	Može povećati serumsku koncentraciju varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
erlotinib	↑	C	Može povećati serumsku koncentraciju varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
eritromicin	↑	C	Može povećati serumsku koncentraciju varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
esomeprazol	↑	C	Može povećati serumsku koncentraciju varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
etopozid	↑	C	Može povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
eksenatid	↑	C	Može povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
fenitoin	↑	D	Povećava antikoagulacijski učinak varfarina, a varfarin smanjuje serumsku koncentraciju fenitoina.	Potrebna je prilagodba doze varfarina pri uvođenju ili isključivanju fenitoina. Blisko pratiti pacijenta, INR i simptome krvarenja.
fenofibrat	↑	D	Može povećati serumsku koncentraciju i antikoagulacijski učinak varfarina.	Razmotriti modifikaciju terpije.
flukonazol	↑	D	Može povećati serumsku koncentraciju varfarina.	Razmotriti modifikaciju terpije.
fluorouracil	↑	C	Može povećati serumsku	Pratiti INR vrijednosti.

			koncentraciju varfarina.	
gefitinib	↑	C	Može povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
gemcitabin	↑	C	Može povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
glukagon	↑	C	Može povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
imatinib	↑	D	Može smanjiti metabolizam varfarina i povećati antikoagulacijski učinak	Razmotriti modifikaciju terpije.
inhibitori HMG CoA-reduktaze (osim atorvastatina)	↑	C	Može povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
itrakonazol i ketokonazol	↑	C	Može povećati serumsku koncentraciju varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
kapecitabin	↑	D	Može povećati serumsku koncentraciju varfarina.	Razmotriti modifikaciju terpije.
karbamazepin	↓	D	Može smanjiti serumsku koncentraciju varfarina.	Pratiti INR pri uvođenju ili obustavljanju lijeka u terapiji te prilagoditi dozu varfarina.
kinolonski antibiotici	↑	C	Mogu povećati antikoagulacijski učinak antagonista vitamina K.	Praćenje terapije.
klopidogrel	↑	D	Može povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Razmotriti modifikaciju terpije.
kontraceptivi (estrogeni i progestini)	↓	D	Može smanjiti antikoagulacijski učinak antagonista vitamina K.	Konkomitantnu terapiju hormonskih kontraceptiva i derivata kumarina treba izbjegavati zbog rizika tromboembolijskih

				poremećaja.
kortikosteroidi (sistemski)	↑	C	Mogu povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Praćenje terapije.
lanzoprazol	↑	C	Može povećati serumsku koncentraciju antagonista vitamina K.	Praćenje terapije.
leflunomid	↓↑	C	Može smanjiti ili povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Praćenje terapije.
makrolidni antibiotici	↑	C	Može povećati serumsku koncentraciju antagonista vitamina K.	Praćenje terapije.
metronidazol (sistemski)	↑	D	Može povećati serumsku koncentraciju antagonista vitamina K.	Ako nije moguće isključiti metronidazol iz terapije, smanjiti dozu varfarina i paziti na povećanje INR ili krvarenje.
mikonazol	↑	D	Može povećati serumsku koncentraciju varfarina.	Razmotriti promjenu terapije.
mirtazapin	↑	C	Može pojačati antikoagulacijski učinak varfarina.	Praćenje terapije.
NSAIL (COX-2 inhibitori)	↑	C	Mogu povećati serumsku koncentraciju antagonista vitamina K.	Praćenje terapije.
NSAIL (neselektivni)	↑	D	Mogu pojačati antikoagulacijski učinak antagonista vitamina K.	Razmotriti promjenu terapije.
omeprazol	↑	C	Može povećati serumsku koncentraciju antagonista vitamina K.	Praćenje terapije.
orlistat	↑	C	Može povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Praćenje terapije.
penicilini	↑	C	Mogu povećati antikoagulacijski učinak antagonista vitamina K.	Praćenje terapije.

propafenon	↑	C	Može povećati serumsku koncentraciju antagonista vitamina K.	Praćenje terapije.
ranitidin	↑	C	Može povećati serumsku koncentraciju varfarina.	Praćenje terapije.
rifampicin	↓	C	Može povećati metabolizam antagonista vitamina K.	Praćenje terapije.
ritonavir	↓	C	Može smanjiti serumsku koncentraciju varfarina.	Praćenje terapije.
salicilati	↑	D	Mogu povećati antikoagulacijski učinak antagonista vitamina K.	Preporuča se promjena terapije.
sekvestranti žučne kiseline	↓	C	Mogu smanjiti apsorpciju varfarina.	Pratiti INR vrijednosti.
streptokinaza	↑	X	Može pojačati antikoagulacijski učinak antagonista vitamina K.	Izbjegavati kombinaciju.
derivati sulfonamida	↑	D	Mogu pojačati antikoagulacijski učinak antagonista vitamina K.	Razmotriti promjenu terapije.
sulfonilureje	↑	C	Mogu povećati antikoagulacijski učinak varfarina, a varfarin može povećati hipoglikemijski učinak sulfonilureje.	Praćenje terapije.
tamoksifen	↑	X	Može povećati serumsku koncentraciju antagonista vitamina K.	Izbjegavati kombinaciju.
derivati tetraciklina	↑	C	Mogu povećati antikoagulacijski učinak antagonista vitamina K.	Praćenje terapije.
torasemid	↑	C	Može povećati serumsku koncentraciju varfarina.	Praćenje terapije.
tramadol	↑	C	Može pojačati antikoagulacijski učinak antagonista vitamina K.	Praćenje terapije.
venlafaksin	↑	C	Može pojačati nuspojave/toksične učinke antagonista vitamina K.	Blisko pratiti pacijenta jer je povećan rizik od krvarenja.

vorikonazol	↑	C	Može povećati serumsku koncentraciju antagonista vitamina K.	Praćenje terapije.

INR – međunarodni normalizirani omjer, ↓ - smanjuje vrijednost INR-a, ↑ - povećava vrijednost INR-a, **C** – korist istodobne primjene veća od rizika, **D** – rizik istodobne primjene veći od koristi, **X** – kontraindicirana istodobna primjena

1.1.9. Interakcije varfarina s dodatcima prehrani i biljnim lijekovima

Dodatci prehrani i biljni lijekovi imaju potencijal za stupanje u interakcije sa varfarinom. Međutim, dostupne i potvrđene informacije o farmakološkoj aktivnosti, terapijskom učinku i nuspojavama većine takvih preparata su ograničene i klinička značajnost potencijalnih interakcija nije poznata (13). U Tablici 4. prikazane su potvrđene interakcije dodataka prehrani i biljnih lijekova s varfarinom, prema izvoru Lexicomp.

Tablica 4. Prikaz interakcija dodataka prehrani i biljnih lijekova s varfarinom (12)

Dodatak prehrani Biljni lijek	**INR**	**Stupanj interakcije**	**Mehanizam interakcije**	**Intervencija**
Biljke s antikoagulacijskim ili antitrombotskim svojstvima (alfalfa, anis, borovnica)	↑	D	Mogu povećati toksične učinke antikoagulansa.	Izbjegavati zbog rizika od krvarenja.

Brusnica	↑	C	Može pojačati antikoagulacijski učinak antagonista vitamina K.	Praćenje terapije.
Ginkgo Biloba	↑	D	Može povećati nuspojave i toksične učinke antagonista vitamina K.	Izbjegavati ovu kombinaciju zbog rizika od krvarenja.
Ginseng	↓	C	Može smanjiti serumsku koncentraciju varfarina.	Pratiti terapiju.
Glukozamin	↑	C	Može pojačati antikoagulacijski učinak varfarina.	Praćenje terapije.
Gospina trava	↓	D	Može povećati metabolizam antagonista vitamina K.	Izbjegavati istodobnu primjenu s varfarinom.
L-karnitin	↑	C	Može pojačati antikoagulacijski učinak antagonista vitamina K.	Praćenje terapije.
Koenzim Q10	↓↑	C	Može smanjiti ili povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Praćenje terapije.
Kondroitin sulfat	↑	C	Može povećati antikoagulacijski učinak varfarina.	Praćenje terapije.
Multivitamini sa A, D i E vitaminom	↑	C	Može pojačati antikoagulacijski učinak antagonista vitamina K.	Praćenje terapije.
Multivitamini/Minerali sa vitaminom K, folnom kiselinom i željezom	↓	C	Može smanjiti antikoagulacijski učinak antagonista vitamina K.	Praćenje terapije.
Omega 3 masne kiseline	↑	C	Može pojačati antikoagulacijski učinak antikoagulansa.	Praćenje terapije.
Vitamin K1	↓	D	Može smanjiti antikoagulacijski učinak antagonista vitamina K.	Izbjegavati istodobnu primjenu.
Zeleni čaj	↑	C	Može smanjiti	Pratiti INR, posebice

			antikoagulacijski učinak varfarina, ali sam ima antitrombotska svojstva te povećava rizik od krvarenja.	kod promjene unosa zelenog čaja.

INR – međunarodni normalizirani omjer, ↓ - smanjuje vrijednost INR-a, ↑ - povećava vrijednost INR-a, **C** – korist istodobne primjene veća od rizika, **D** – rizik istodobne primjene veći od koristi

1.1.10. Interakcije s hranom

S obzirom da je mehanizam djelovanja varfarina direktno vezan uz aktivnost vitamina K u procesu zgrušavanja krvi, promjene u unosu vitamina K hranom utjecat će na djelotvornost varfarina. Povećan unos hrane bogate vitaminom K inhibirat će anitkoagulacijski učinak varfarina, i obrnuto. Zbog toga unos hrane koja sadrži vitamin K tijekom liječenja varfarinom mora biti ustaljen (14). Preporučen dnevni unos vitamina K za odrasle je 75 - 120 mcg.

Najbogatiji izvori vitamina K su zeleno povrće i listovi, poput listova brokule, prokule, kupusa, špinata, zelene salate, raštike, mladog luka, vlasca, korijandera, metvice, peršina, graška, ljubičaste morske alge, soje, sojinog ulja, maslinovog ulja i ulja uljane repice te oraščića pistacija.

Pušenje može povećati klirens varfarina, te u pušača mogu biti potrebne nešto više doze nego u nepušača. S druge strane, prestanak pušenja može pojačati učinak varfarina. Stoga je nužno pažljivo pratiti vrijednosti INR kada kronični pušač prestaje s pušenjem.

Konzumacija alkoholnih pića može smanjiti serumsku koncentraciju antagonista vitamina K (varfarina). Točna uloga etanola u ovoj interakciji nije poznata. Ovaj učinak se ispoljava kod prekomjernog unosa alkohola, >250 grama etanola dnevno u periodu od 3 ili više mjeseci (12).

1.1.11. Genetski polimorfizam

Genetski čimbenici predstavljaju bitan faktor u interindividualnoj varijaciji doze varfarina. Nekoliko citokroma P450, od kojih svaki podliježe genetskom polimorfizmu koji utječe na aktivnost tog enzima, pridonose oksidativnom metabolizmu varfarina. Najvažniji od njih je CYP2C9. U kliničkim studijama, posjedovanje CYP2C9*2 ili CYP2C9*3 alelnih varijacija, koje rezultiraju u smanjenoj aktivnosti enzima, povezuju se sa značajnim smanjenjem potrebne doze varfarina. Nekoliko studija potvrđuje da posjedovanje varijantnog alela povećava rizik od neželjenih događaja. Drugi genetski čimbenici poput polimorfizma CYP3A4 ili CYP1A2 također mogu biti važni u prilagodbi doze varfarina (15).

Rezistencija na varfarin je vrlo rijetka pojava; zabilježeni su tek pojedinačni slučajevi. Tim bolesnicima potrebne su 5 do 20 puta veće doze varfarina za postizanje terapijskog odgovora. To je povezano s rezistencijom na ciljno mjesto djelovanja antikoagulansa na vitamin K ovisnoj epoksid reduktazi (VKORC) koju kodira homonimni gen VKORC1 (16).

1.2. Posebnosti primjene lijekova u starijih osoba

Starija životna dob obuhvaća sve osobe starije od 65 godina. No kronološka dob samo je jedna od odrednica promjena koje se pojavljuju u starijih osoba povezanih s primjenom lijekova. U starosti je velika prevalencija kroničnih bolesti, a raste i učestalost stanja poput Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti, vaskularne demencije, moždanog udara, oštećenja vida, ateroskleroze, koronarne bolesti, zatajenja srca, dijabetesa, artritisa, osteoporoze i prijeloma, karcinoma i inkontinencije. Rezultat toga je povećana potreba za lijekovima u ovoj dobnoj skupini.

Opće životne promjene starijih osoba također znatno utječu na način primjene lijekova. Među njima su, već spomenuta povećana učestalost popratnih bolesti, nutricijski poremećaji, smanjene financijske mogućnosti, smanjena suradljivost zbog različitih razloga. Starenjem se odigravaju i promjene organizma u odgovoru na neke lijekove (17).

1.2.1. Farmakološke promjene povezane sa starenjem

U općoj populaciji, mjerenja u prosjeku pokazuju slabljenje funkcije vitalnih organa, počevši otprilike od 45. godine pa do kraja života. Te promjene rezultiraju promijenjenom farmakokinetikom lijekova, a farmakološki najvažnija promjena je smanjenje bubrežne funkcije. Ostale promjene i popratne bolesti mogu mijenjati farmakodinamske značajke određenih lijekova u pojedinih bolesnika (17).

1.2.1.1. Farmakokinetske promjene

Farmakokinetske značajke lijekova uključuju apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju lijeka (18).

Malo je dokaza o većim promjenama u apsorpciji lijekova povezanih sa starenjem. No stanja koja se pojavljuju sa starenjem mogu mijenjati brzinu i opseg apsorpcije nekih lijekova. To uključuje promjene u pražnjenju želudca koje je uvijek sporije u starijih bolesnika te povećanu potrošnju antacida i laksativa.

U usporedbi s mlađim bolesnicima, stariji imaju manju mišićnu i koštanu masu tijela, razmjerno manju količinu tjelesne tekućine i povećanu količinu masnog tkiva u odnosu na ukupnu tjelesnu masu. Uobičajeno su snižene razine serumskih albumina koji vežu većinu lijekova. Moguće je povišenje serumskih alfa-kiselih glikoproteina koji vežu mnoge alkalne lijekove. Kao rezultat, odnos vezanog i slobodnog lijeka može biti znatno promijenjen.

Sposobnost jetara da metabolizira lijekove ne pada sa starenjem jednako za sve lijekove. Pokusi na životinjama i neki klinički pokusi upućuju na to da se neki lijekovi metaboliziraju znatno sporije (Tablica 5.). Najveće su promjene u reakcijama faze I (mikrosomski CYP450 enzimi). Mnogo je manje promjena u sposobnosti jetara u fazi II (reakcije konjugacije). Neke od tih promjena uzrokovane su slabijom prokrvljenosti jetara. Nadalje, starenjem pada sposobnost jetara da se oporave od ozljede (npr. alkohol ili hepatitis). Zatajenje srca može također mijenjati sposobnost jetara da metabolizira lijekove smanjenjem perfuzije. Naposljetku, i težak nutricijski manjak, koji je češći u starijoj životnoj dobi, može mijenjati jetrenu funkciju (17).

Tablica 5. Učinak starenja na jetreni klirens nekih lijekova (17)

Potvrđeno smanjenje jetrenog klirensa sa starenjem	**Bez promjene jetrenog klirensa u starijoj dobi**
alprazolam	etanol
barbiturati	izoniazid
karbenoksolon	lidokain
klordiazepoksid	lorazepam
klobazam	oksazepam
dezmetildiazepam	prazosin
diazepam	salicilati
flurazepam	varfarin
imipramin	
meperidin	
nortriptilin	
fenilbutazon	
propranolol	
kinidin, kinin	
teofilin	
tolbutamid	

Glavni organ za klirens lijekova iz organizma su bubrezi. Klirens kreatinina, kojim se dokazuje bubrežna funkcija, starenjem pada u otprilike 2/3 populacije.

1.2.1.2. Farmakodinamske promjene

Dugo se vjerovalo da su gerijatrijski bolesnici “osjetljiviji” na učinke mnogih lijekova, što je upućivalo na promjene farmakodinamskih interakcija lijekova i receptora. Danas se zna da su većina tih promjena rezultat promijenjene farmakokinetike ili oslabljenih homeostatskih kontrolnih mehanizama. Pojedini podatci iz pokusa na životinjama navode moguće stvarne promjene u obilježjima ili broju nekih receptora koje se pojavljuju sa starenjem.

Promjene ponašanja i životnih navika starijih osoba također utječu na učinke liječenja. Adherencija, ključan čimbenik u terapiji, kod starijih osoba može biti smanjena kao posljedica zaboravljivosti, smanjenih prihoda ili povećanih troškova zbog bolesti (17).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je pokazati u kojoj su mjeri vanbolnički pacijenti starije životne dobi, liječeni u Hrvatskoj, na uspješnoj terapiji varfarinom, tj. kod kojih pacijenata je INR u ciljnom terapijskom rasponu. Drugi cilj je utvrditi da li se kod konkomitantne terapije lijekovima koji stupaju u interakcije s varfarinom doza varfarina uspješno korigira.

Krajnji cilj je ispitati mogući utjecaj interakcija lijekova s obzirom na promjene INR vrijednosti.

3. ISPITANICI I METODE

Ovo istraživanje provodilo se u četiri ljekarne sa područja Hrvatske: u Koprivnici, u Donjem Miholjcu i u Zagrebu, u trajanju od šest mjeseci. Prospektivno i opservacijski prikupljali su se podatci od 114 pacijenata iznad 65 godina starosti koji podižu propisanu terapiju u ovim ljekarnama i daju suglasnost za prikupljanje medicinskih podataka. Podatci su se prikupljali iz medicinske dokumentacije dostupne ljekarni te od liječnika specijalista obiteljske medicine i samih pacijenata. Uvjet za uključivanje pacijenata u istraživanje bio je da u terapiji imaju barem dva lijeka, od kojih je jedan varfarin. Za identifikaciju lijekova koji stupaju u potencijalno značajne interakcije s varfarinom korišten je Lexi Interact program.

Prikupljali su se sljedeći podatci: dob, spol, dijagnoza zbog koje je propisan varfarin te ostale dijagnoze, prosječna tjedna doza varfarina u svakom mjesecu praćenja, INR vrijednosti u svakom mjesecu praćenja i broj drugih istovremeno korištenih lijekova.

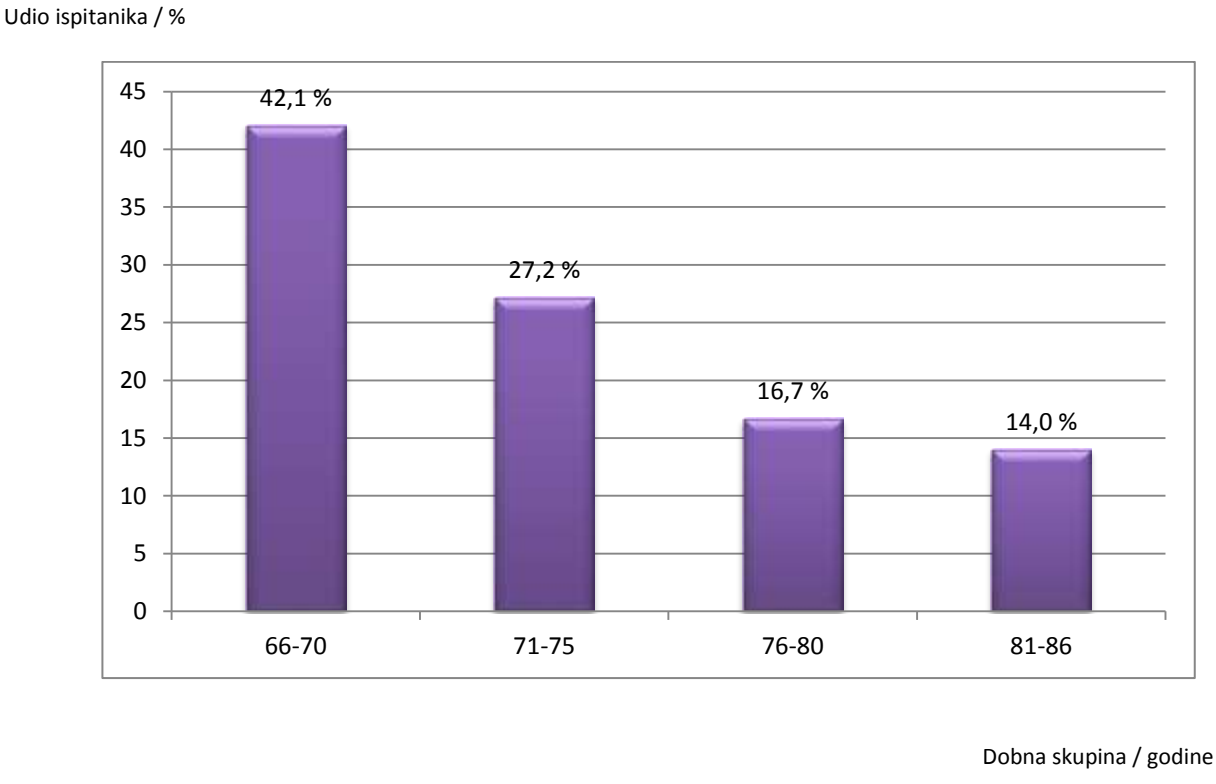
4. REZULTATI

4.1. Osobine ispitanika

4.1.1. Raspodjela ispitanika s obzirom na dob i spol

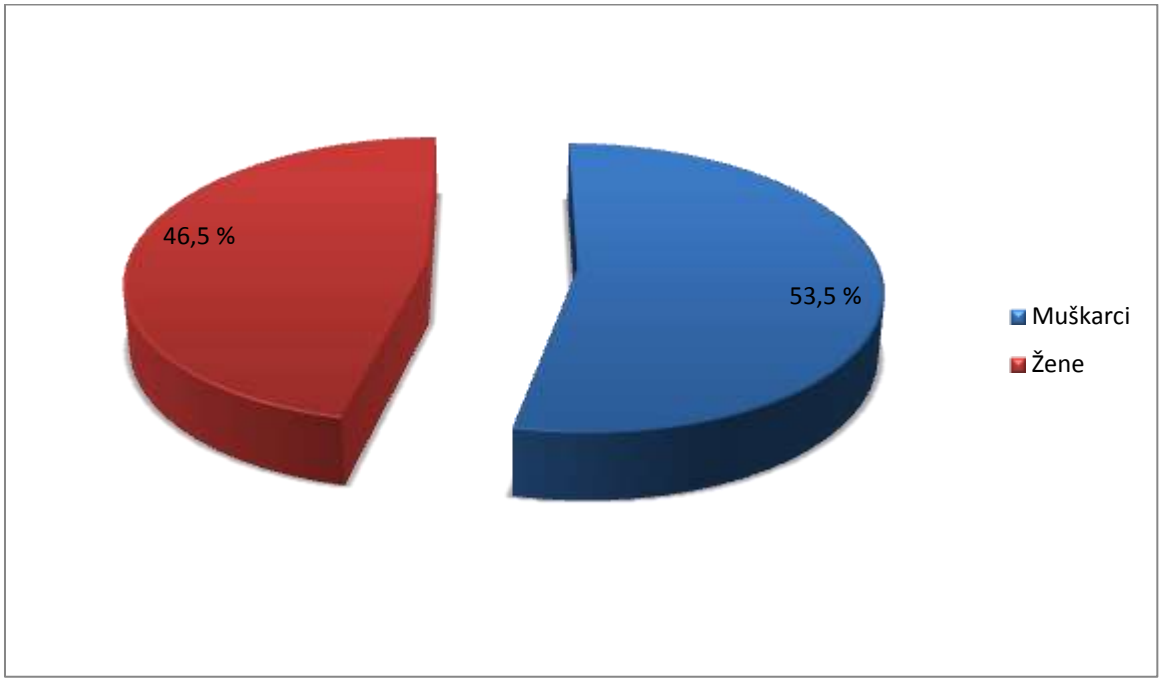
U ispitivanje je uključeno 114 ispitanika, od 66 do 86 godina starosti. Prosječna starosna dob ispitanika je 73,2 godine.

Raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama prikazana je na Slici 2.



Slika 2. Raspodjela ispitanika prema dobi

Promatrano prema spolu, 61 ispitanik je muškarac, a 53 su žene.



Slika 3. Udio ispitanika prema spolu

4.1.2. Raspodjela ispitanika s obzirom na indikaciju za terapiju varfarinom

Najčešća indikacija za terapiju lijekom varfarinom, prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, je fibrilacija atrija (I48). Ona je zabilježena kod 43,9% ispitanika. Sveukupno među ispitanim bolesnicima bilo je 28 različitih dijagnoza na temelju kojih je propisan varfarin (podaci preuzeti sa recepata na temelju kojih su bolesnici podizali varfarin u ljekarni). Frekvencija zabilježenih dijagnoza prikazana je u Tablici 6.

Tablica 6. Raspodjela ispitanika prema dijagnozi

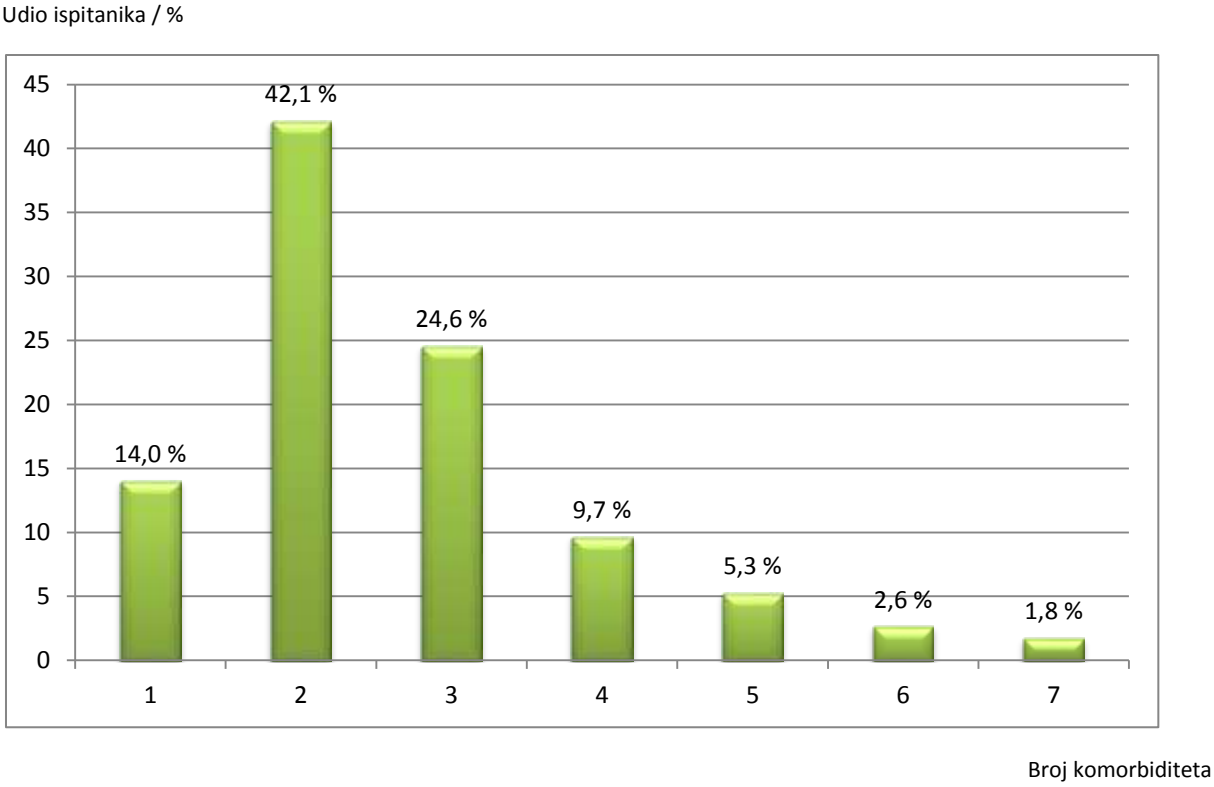
Redni broj	Indikacija	MKB šifra	Broj ispitanika	Udio (%)
1	Fibrilacija atrija i undulacija	I48	50	43,9
2	Flebitis i tromboflebitis	I80	9	7,9
3	Prisutnost srčanih i krvožilnih usadaka i presađenih dijelova	Z95	6	5,3
4	Plućna embolija	I26	5	4,4
5	Nereumatske bolesti mitralne valvule	I34	5	4,4
6	Kardiomiopatija	I42	5	4,4
7	Ostale embolije i tromboze vena	I82	4	3,5
8	Varikozne vene nogu	I83	4	3,5
9	Insuficijencija srca	I50	3	2,6
10	Embolija i tromboza arterija	I74	3	2,6
11	Posljedice cerebrovaskularnih bolesti	I69	2	1,8
12	Prijelom bedrene kosti	S72	2	1,8
13	Hipertenzivna bolest srca	I11	1	0,9
14	Angina pektoris	I20	1	0,9
15	Ponovljeni infarkt miokarda	I22	1	0,9
16	Nereumatske bolesti aortne valvule	I35	1	0,9
17	Atrioventrikularni blok i blok lijeve grane	I44	1	0,9
18	Paroksizmalna tahikardija	I47	1	0,9
19	Cerebralni infarkt	I63	1	0,9
20	Ostale cerebrovaskularne bolesti	I67	1	0,9

21	Aneurizma i disekcija aorte	I71	1	0,9
22	Ulkus nogu nesvrstan drugamo	L97	1	0,9
23	Gonartroza	M17	1	0,9
24	Prirođene malformacije velikih arterija	Q25	1	0,9
25	Ostali specificirani prirođeni malformacijski sindromi koji se očituju u više organskih sustava	Q87	1	0,9
26	Gangrena	R02	1	0,9
27	Prijelom reb(a)ra, prsne kosti i torakalne kralježnice	S22	1	0,9
28	Prisutnost drugih funkcionalnih usadaka	Z96	1	0,9

I – Bolesti cirkulacijskog sustava, L – Bolesti kože i potkožnog tkiva, M – Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva, Q – Prirođene malformacije, deformiteti i kromosomske abnormalnosti, R – Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi nesvrstani drugamo, S – Ozljede, otrovanja i ostale posljedice vanjskih uzroka, Z – Čimbenici koji utječu na stanje zdravlja i kontakt sa zdravstvenom službom

Svi ispitanici imali su prisutne komorbiditete, od najmanje 1 dodatne dijagnoze koju je imalo 14% ispitanika, do najviše 7 dodatnih dijagnoza, koje je imalo 1,8% ispitanika (2 pacijenta). Najveći broj ispitanika, 42,1%, imalo je 2 dodatne dijagnoze. Raspodjela ispitanika prema broju komorbiditeta prikazana je na Slici 4.

Prosjek je bio 2,6 komorbiditeta po bolesniku.

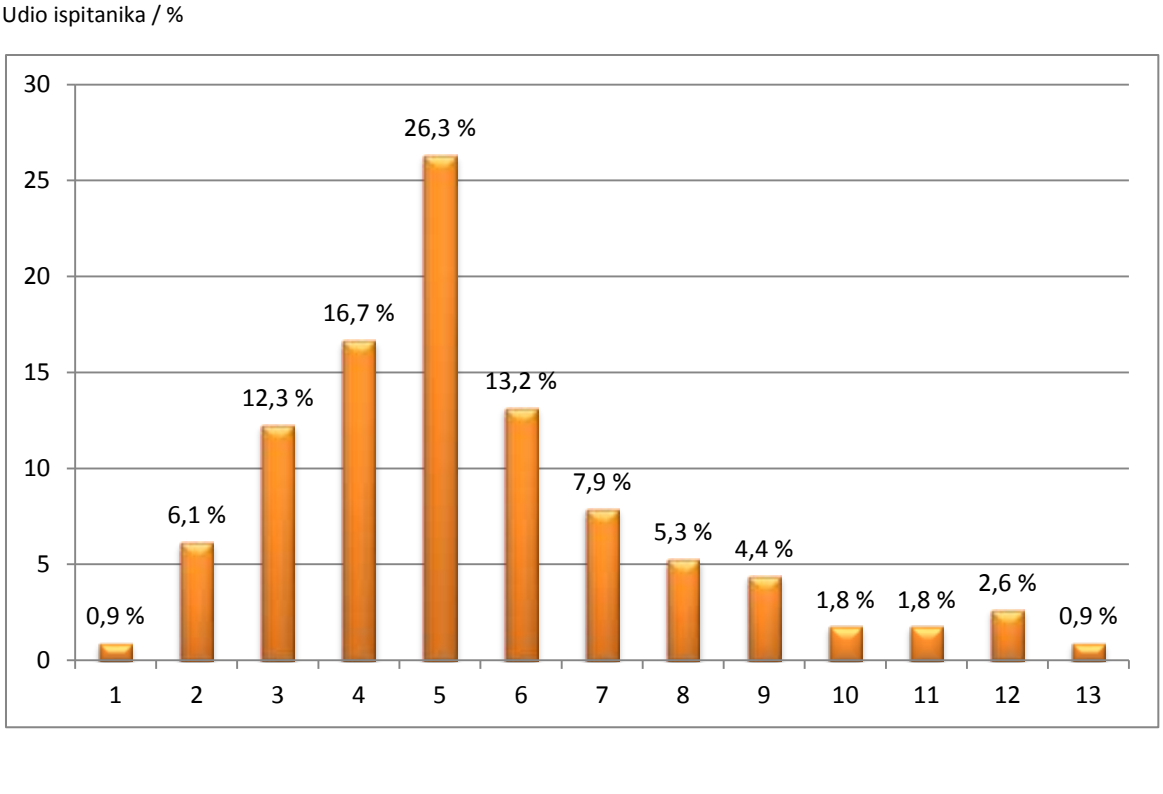


Slika 4. Raspodjela ispitanika prema broju komorbiditeta

4.1.3. Raspodjela ispitanika s obzirom na broj korištenih lijekova

Svi ispitanici uzimali su barem još jedan dodatni lijek uz varfarin, s time da je samo 1 ispitanik uzimao 1 dodatni lijek (0,9%), a svi ostali uzimali su više lijekova istovremeno. Najveći broj lijekova zabilježen je kod 1 ispitanika (0,9%) i to 13 dodatnih lijekova (Slika 5.).

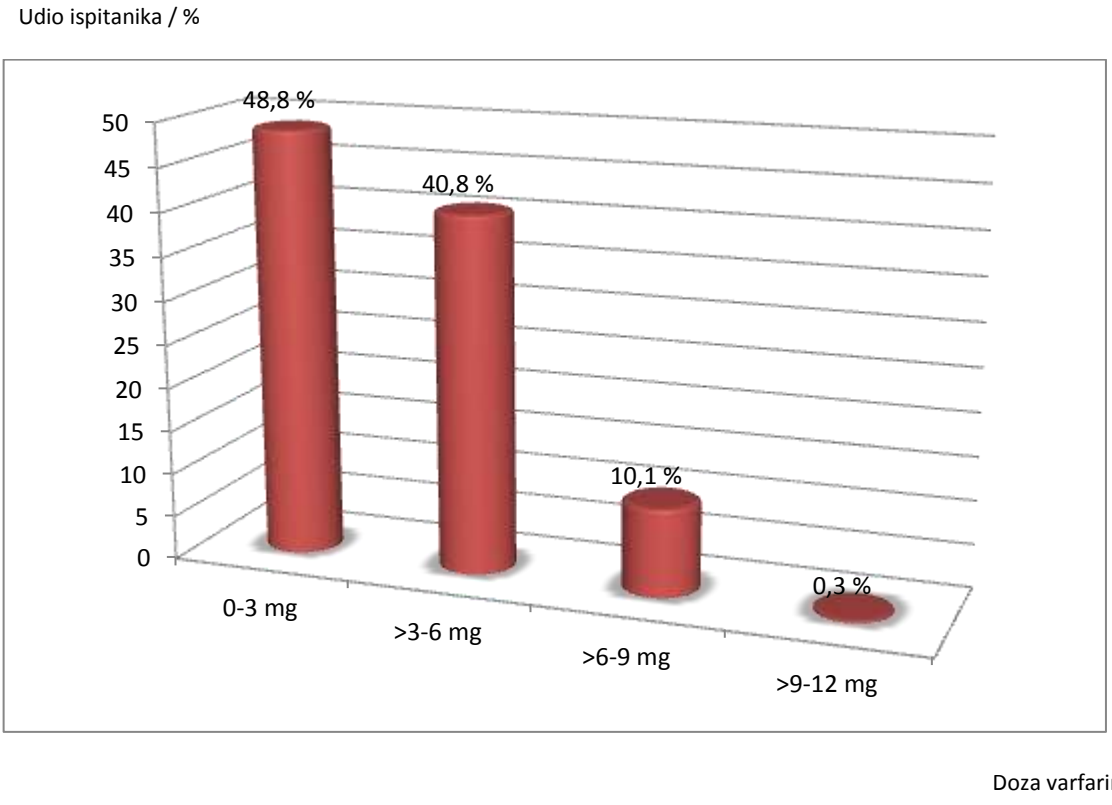
Prosječno je ispitanik liječen s dodatnih 5 lijekova uz varfarin.



Slika 5. Raspodjela ispitanika prema broju dodatnih lijekova u terapiji

4.2. Doze varfarina u terapiji

Pri svakom mjesečnom podizanju lijeka u ljekarni, zabilježili smo dozu varfarina koja je bolesniku preporučena za naredni mjesec, prema liječničkom receptu. Tako je prikupljeno 684 uzoraka. Prosječne dnevne doze koje su ispitanici uzimali varirale su od 2 mg/dan do 7 mg/dan, s time da prosječna doza cijelog perioda ispitivanja iznosi 4,24 mg/dan (0,75 mg/dan - 12 mg/dan). Najveći broj ispitanika, njih 48,8%, uzimalo je varfarin u dozi 0-3 mg/dan, kao što je prikazano na Slici 6.

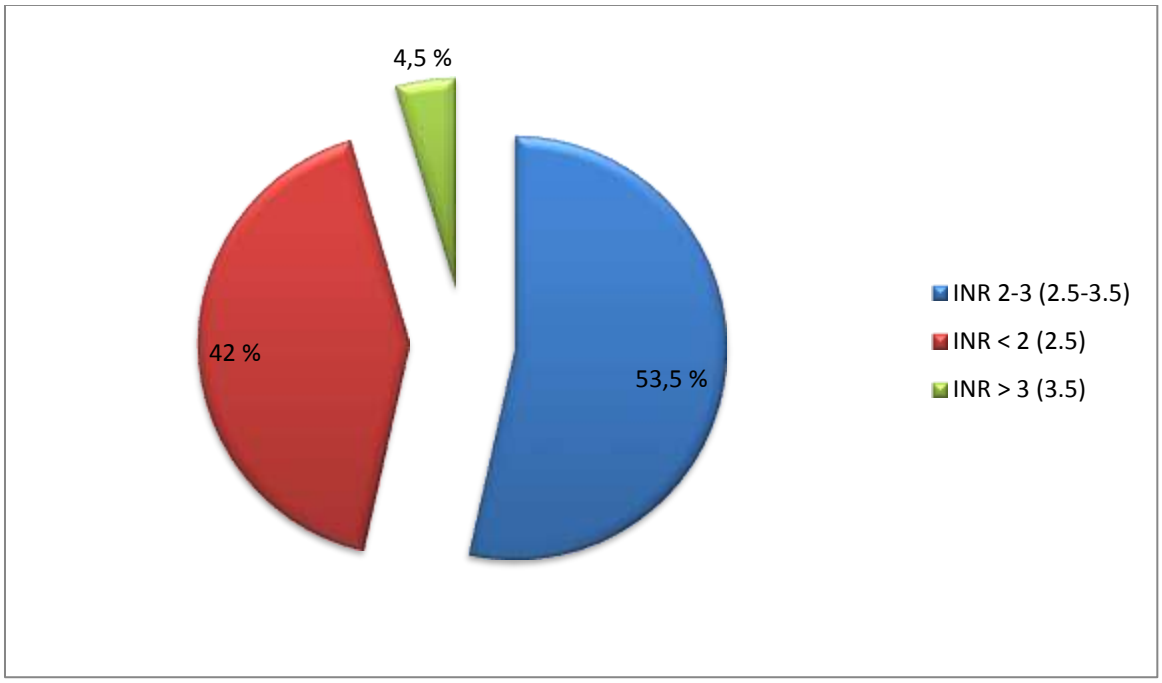


Slika 6. Udio pacijenata prema rasponima korištenih dnevnih doza varfarina

4.3. Raspodjela INR vrijednosti

Tijekom 6 mjeseci mjerenja prikupljeno je 684 uzoraka INR vrijednosti od 114 ispitanika. Najmanja izmjerena INR vrijednost bila je 1, što je i najmanja moguća vrijednost INR-a (koju imaju zdrave osobe bez antikoagulansa u terapiji), a najveća 9, sa srednjom vrijednošću od 2,11. Ciljni terapijski raspon je 2<INR<3, odnosno 2,5<INR<3,5 za bolesnike s umjetnim srčanim zaliscima. Obrada podataka je pokazala da je 53,5% izmjerenih INR vrijednosti

pripalo u ciljni terapijski raspon (Slika 7.). INR vrijednosti ispod terapijskog raspona imale su visoki postotak od 42%.



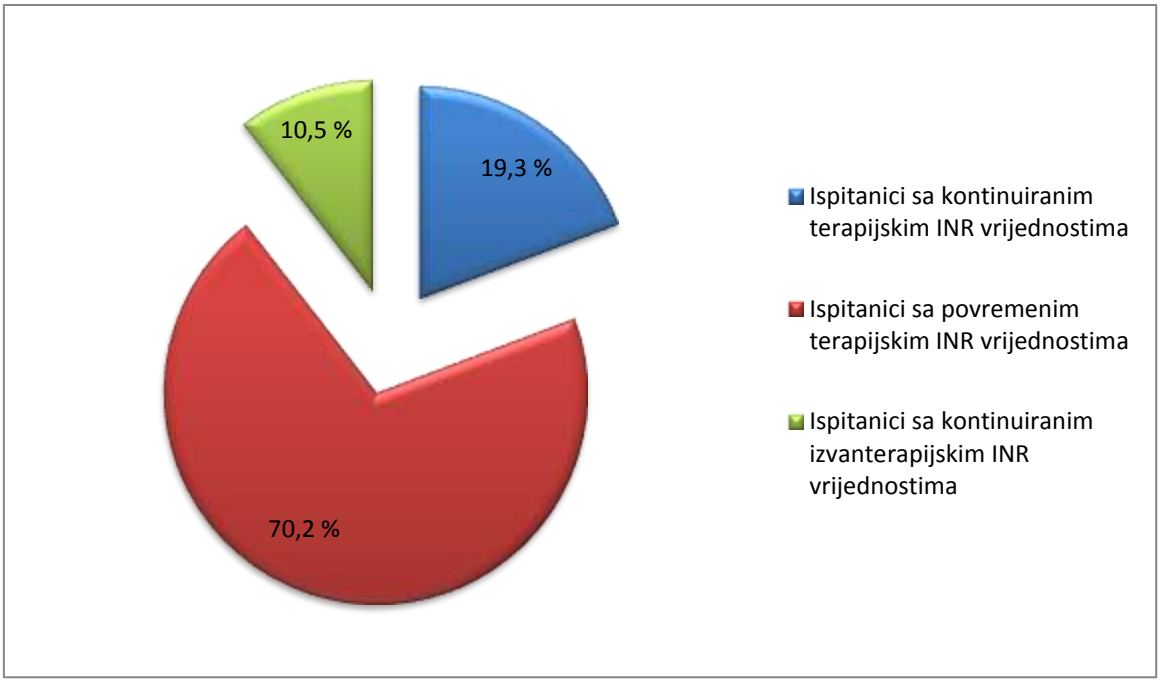
Slika 7. Udjeli svih izmjerenih vrijednosti INR-a u odnosu na ciljni terapijski raspon

Raspodjela ispitanika prema njihovim INR vrijednostima koje su bile unutar terapijskog raspona prikazana je u Tablici 7.

Tablica 7. Raspodjela ispitanika prema broju njihovih INR vrijednosti koje su bile unutar terapijskog raspona (N=114)

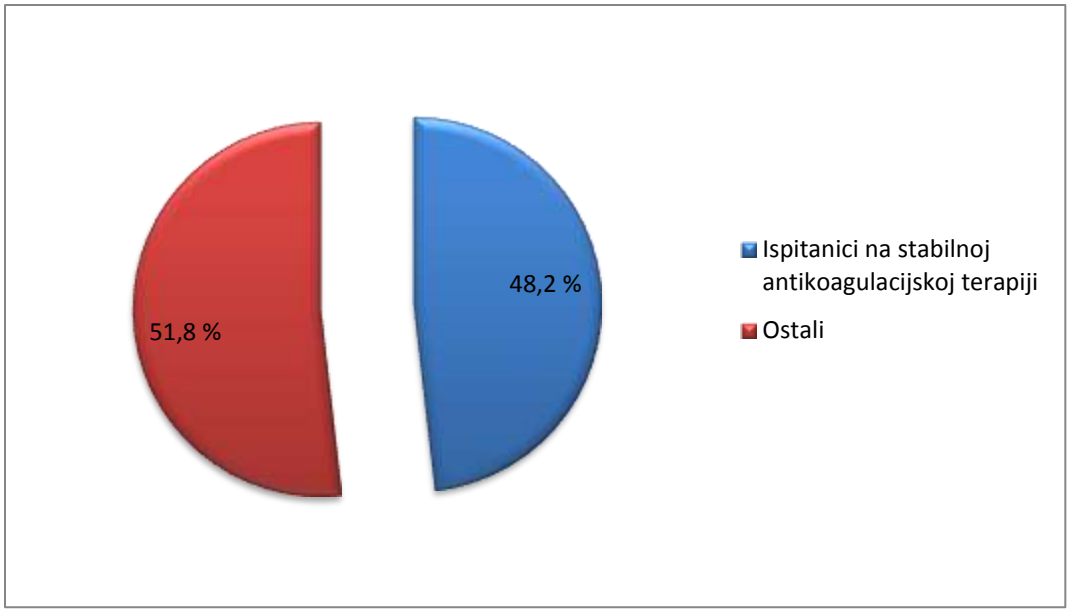
Broj INR vrijednosti unutar terapijskog raspona po ispitaniku	**Broj ispitanika**	**Udio (%)**
6	**22**	**19,3**
5	16	14,0
4	17	14,9
3	12	10,5
2	14	12,3
1	21	18,4
0	12	10,5

Ako dobivene INR vrijednosti sagledamo u kontekstu ispitanika koji su ih imali obrada podataka pokazuje da je manje od petine, 19,3% ispitanika, tijekom cijelog šestomjesečnog perioda kontinuirano imalo vrijednosti unutar terapijskog raspona (Slika 8.). Čak 10,5% ispitanika nisu niti jednom u 6 mjeseci imali izmjeren željeni INR već su tijekom čitavog perioda njihove INR vrijednosti bile ispod terapijskih. Iako je bilo ispitanika čije su INR vrijednosti povremeno bile iznad terapijskih, niti jedan ispitanik nije kontinuirano imao INR vrijednosti iznad ciljnih.

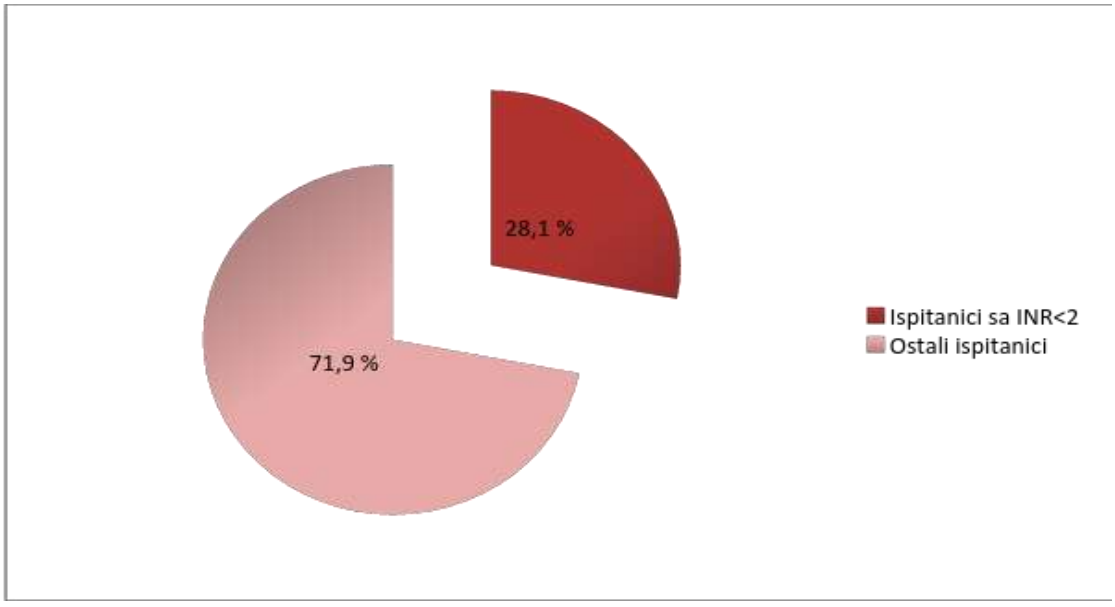


Slika 8. Udjeli ispitanika koji su kontinuirano ili povremeno bili unutar, odnosno izvan terapijskog raspona vrijednosti INR-a

Stabilna antikoagulacija može se ustvrditi ako bolesnik ima INR vrijednosti unutar terapijskog raspona više od 70% vremena liječenja (19). U našem istraživanju to znači barem 4 od 6 ukupnih mjerenja, tj. mjeseci. Istraživanje pokazuje da manje od polovice ispitanika, 48,2% ima stabilnu antikoagulaciju, dok većina ispitanika nije adekvatno zaštićena od neželjenih tromboembolijskih događaja (Slika 9.). Čak 28,1% ispitanika imalo je INR vrijednosti ispod ciljnih tijekom barem 5 od sveukupno 6 mjeseci mjerenja (Slika 10.)



Slika 9. Udio ispitanika koji su tijekom 4 - 6 mjeseci mjerenja imali vrijednosti INR unutar ciljnog terapijskog raspona



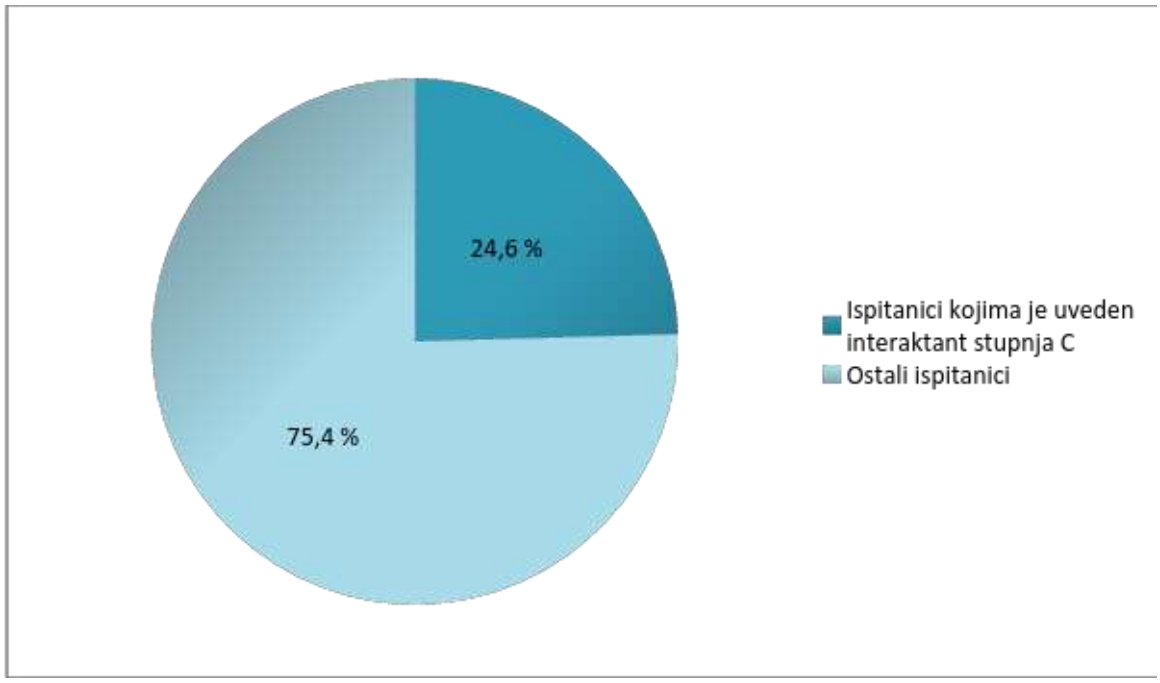
Slika 10. Udio ispitanika koji su tijekom barem 5 od 6 mjeseci mjerenja imali vrijednosti INR ispod minimuma ciljnog terapijskog raspona

4.4. Prikaz novouvedenih lijekova u terapiju ispitanika koji s varfarinom stupaju u klinički značajne interakcije

Tijekom ovih 6 mjeseci istraživanja u 24,6% ispitanika uveden je novi lijek u terapiju, propisan od liječnika, koji s varfarinom stupa u interakciju stupnja kliničke značajnosti C (Slika 11.). Popis tih interaktanata, zajedno s učestalošću uvođenja u terapiju, prikazan je u Tablici 8.

Tablica 8. Popis novouvedenih lijekova u terapiju koji s varfarinom stupaju u potencijalnu interakciju stupnja kliničke značajnosti C

Interaktant stupnja kliničke značajnosti C	Broj pacijenata s uvedenim interaktantom
amoksicilin+klavulanska kiselina	**9**
azitromicin	4
tramadol	4
ciprofloksacin	3
norfloksacin	3
amoksicilin	2
cefuroksim	2
itrakonazol	2
rosuvastatin	2
doksiciklin	1
klaritromicin	1
levotiroksin	1
simvastatin	1
torasemid	1

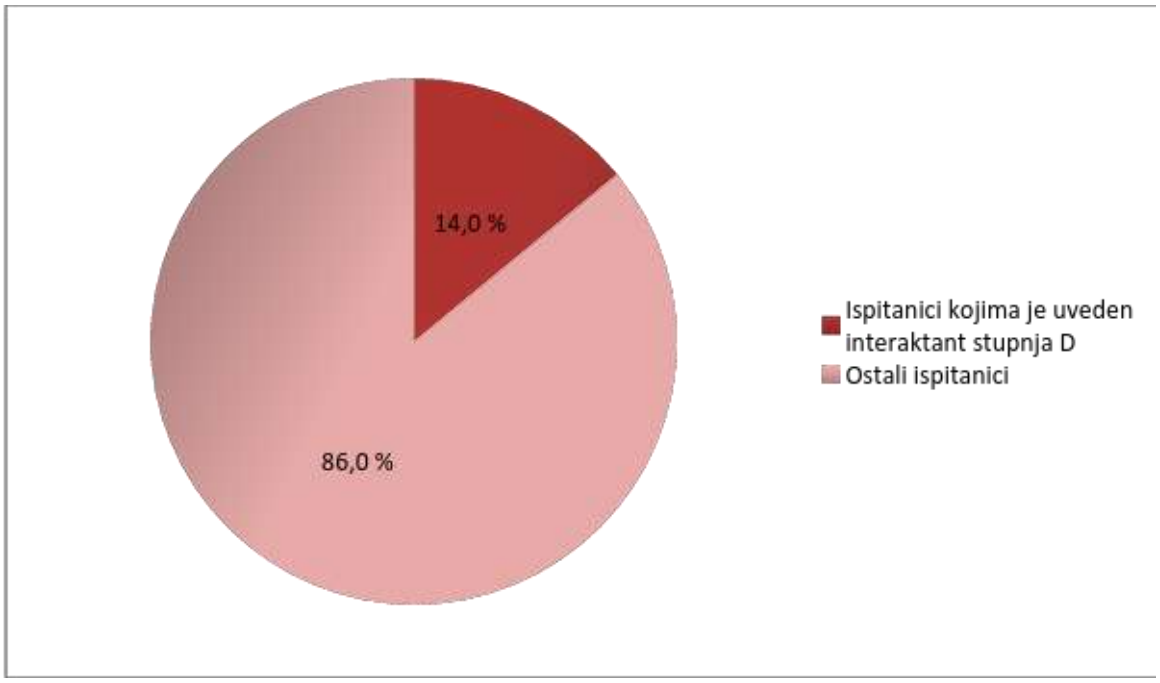


Slika 11. Udio ispitanika kojima je tijekom istraživanja uveden novi lijek koji s varfarinom stupa u potencijalnu interakciju stupnja kliničke značajnosti C

14% ispitanika imalo je novouvedene lijekove koji s varfarinom stupaju u potencijalne interakcije stupnja kliničke značajnosti D (Slika 12.) Tablica 9. prikazuje popis tih lijekova prema učestalosti.

Tablica 9. Popis novouvedenih lijekova u terapiju koji s varfarinom stupaju u potencijalnu interakciju rizika kliničke značajnosti D

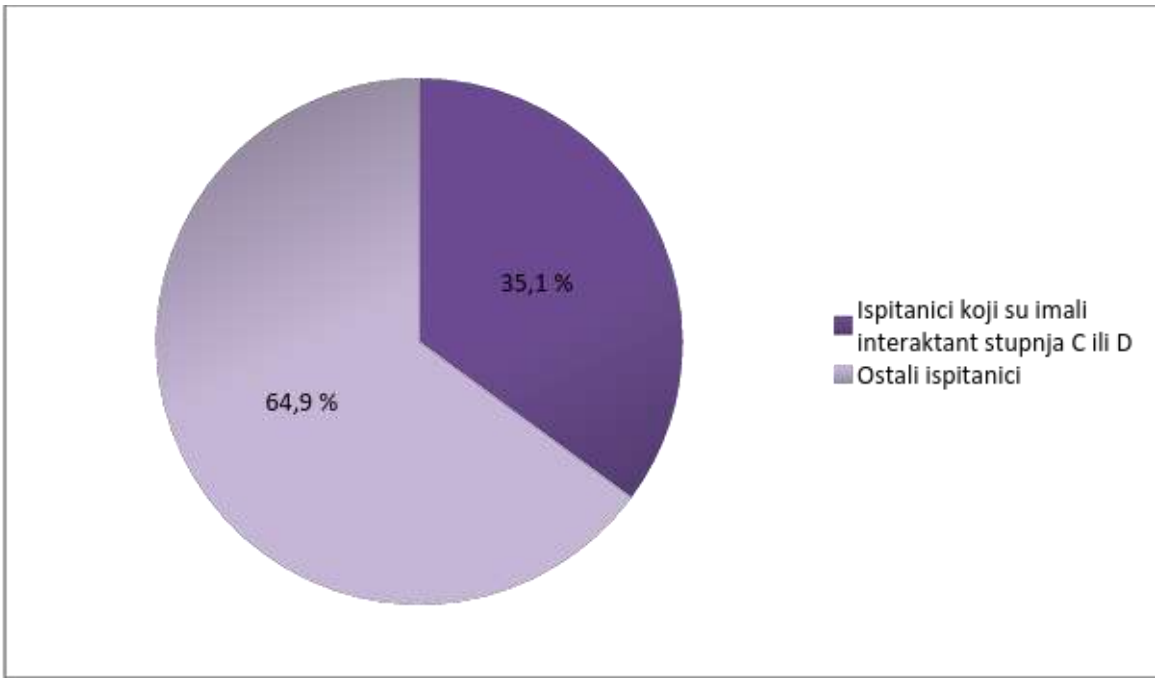
Interaktant stupnja kliničke značajnosti D	Broj pacijenata kojima je uveden u terapiju
diklofenak	**5**
ibuprofen	4
indometacin	2
sulfametoksazol+trimetoprim	2
acetilsalicilna kiselina	1
fenofibrat	1
flukonazol	1
ketoprofen	1
mikonazol	1



Slika 12. Udio ispitanika kojima je tijekom istraživanja uveden novi lijek koji s varfarinom stupa u potencijalnu interakciju rizika kliničke značajnosti D

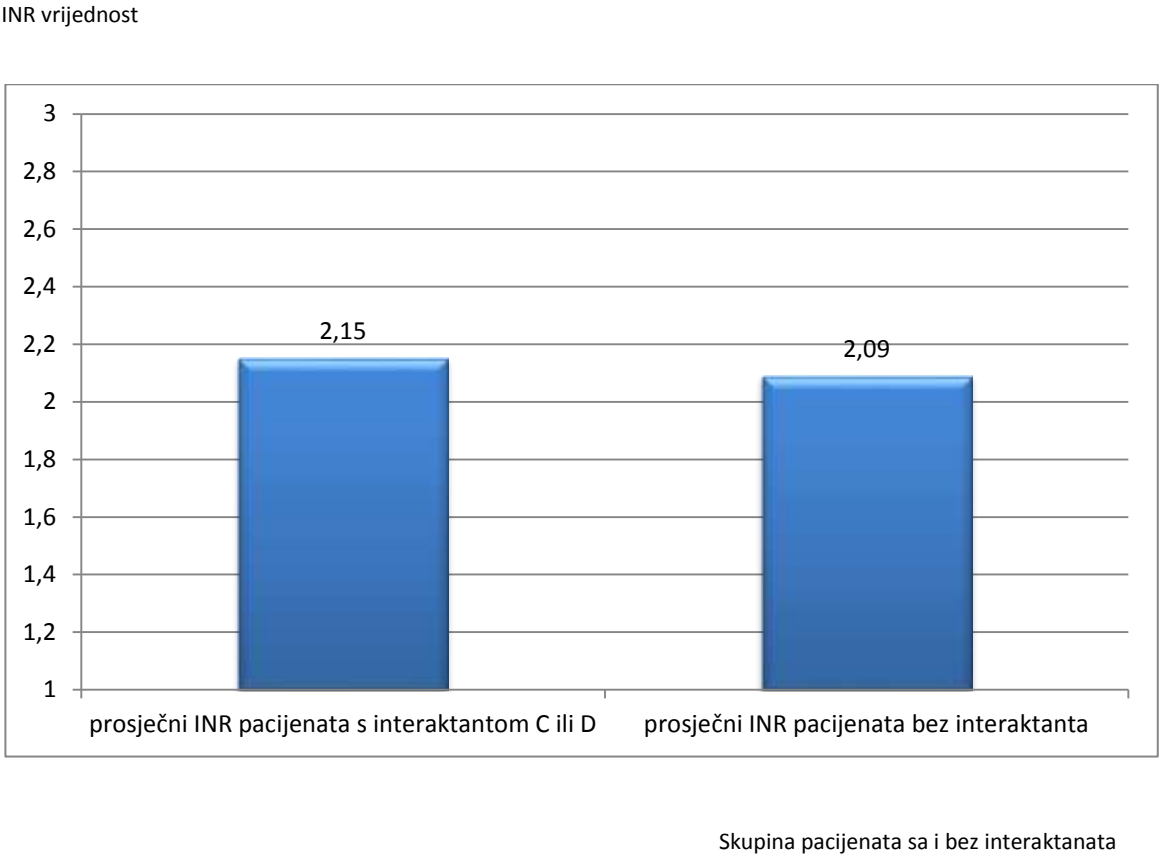
Interakcije stupnja kliničke značajnosti X nisu zabilježene kod nijednog ispitanika.

Ukupno je u 35,1% ispitanika utvrđena potencijalna interakcija kliničkog značaja C ili D, koja predstavlja rizik u terapiji varfarinom (Slika 13.) 4 od sveukupno 114 ispitanika (3,5%) imalo je interaktante u terapiji stupnja kliničke značajnosti i C i D.



Slika 13. Udio ispitanika kojima je tijekom istraživanja uveden novi lijek koji ulazi u potencijalnu interakciju s varfarinom stupnja kliničke značajnosti C ili D

Konačno smo usporedili INR vrijednosti kod ispitanika s interaktantima stupnja kliničke značajnosti C ili D, s vrijednostima ispitanika bez rizičnih interaktanata. Rezultati su sljedeći:



Slika 14. Usporedba prosječne vrijednosti INR-a kod ispitanika s i bez interaktanata/interakcije stupnja kliničke značajnosti C ili D

5. RASPRAVA

Varfarin je najčešće korišteni oralni antikoagulans sa dokazanom učinkovitošću u primarnoj i sekundarnoj prevenciji te liječenju arterijske i venske tromboembolije. Izazov u liječenju varfarinom je uski terapijski raspon lijeka zbog čega postoji rizik od izostanka učinka ili suprotno, rizik od životno ugrožavajućih krvarenja. Dodatno, varfarin ima veliki potencijal za interakcije sa drugim lijekovima, dodatcima prehrani i biljnim preparatima zbog čega je nužno individualiziranje doze lijeka i redovno praćenje pacijenata (20).

Optimalno doziranje varfarina podrazumijeva administraciju najmanje učinkovite doze koja održava vrijednost INR u ciljnom terapijskom rasponu (8). Taj raspon iznosi 2,0-3,0 u indikacijama liječenja i prevencije duboke venske tromboze i plućne embolije, sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda i prevenciji tromboembolijskih komplikacija (moždani udar ili sistemska embolija) u bolesnika s atrijskim fibrilacijama. U bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima optimalni INR je 2,5-3,5 (7).

Antikoagulansi su najčešće propisivani lijekovi u starijoj populaciji. Prevalencija medicinskih stanja koja predstavljaju rizik za tromboembolijske komplikacije i zahtijevaju antitrombotsku terapiju raste sa dobi. Primjerice, prevalencija atrijske fibrilacije 5% je veća u osoba starijih od 65 godina do 10% veća u onih iznad 80 godina starosti (21).

Starije osobe predstavljaju populaciju bolesnika s visokim tromboembolijskim rizikom no u isto vrijeme i visokim rizikom od krvarenja. Pregled istraživanja pokazuje da postoji generalna tendencija propisivanja preniskih doza antikoagulansa kod starijih, vjerojatno zbog podcjenjivanja tromboembolijskog rizika i precjenjivanja rizika od krvarenja. Procijeniti omjer koristi i rizika kod antikoagulacijske terapije je jedan od najizazovnijih problema individualnog

liječenja starijeg bolesnika, jer bolesnici koji imaju najveći hemoragijski rizik su najčešće oni koji bi imali najviše koristi od primjene antikoagulansa (21).

Ciljevi ovog istraživanja su utvrditi u kojoj mjeri su vanbolnički pacijenti starije životne dobi imali INR vrijednosti unutar terapijskog raspona te ispitati mogući utjecaj interakcija lijekova i da li se u slučaju poznatih interakcija pri konkomitantnoj terapiji doza varfarina uspješno korigira.

U istraživanje je uključeno 114 ispitanika, prosječne životne dobi od 73 godine (66-86), od čega 54% muškaraca.

Najčešća indikacija za propisivanje varfarina bila je atrijska fibrilacija srca, te je 44% ispitanika imalo tu dijagnozu. Ostali ispitanici imali su jednu od 27 zabilježenih dijagnoza, od kojih su samo neke indicirane za propisivanje varfarina (prema važećem Sažetku opisa svojstava lijeka). Svi ispitanici imali barem još jednu dodatnu dijagnozu, do najviše njih 7, s prosjekom od 2.6 komorbiditeta po bolesniku. Najveći postotak ispitanika, 42%, imalo je 2 dodatne dijagnoze, osim one za koju je propisan varfarin.

Ispitanici su liječeni sa najmanje jednim, do najviše 13 dodatnih lijekova u terapiji, a prosjek je bio 5,4 lijeka po ispitaniku. Najveći postotak njih, 26%, imalo je 5 dodatnih lijekova uz varfarin. Razlog politerapiji je prisutnost različitih komorbiditeta.

Doza varfarina kretala se od 0,75-12 mg dnevno, a prosjek je bio 4,24 mg/dan po bolesniku.

Rezultati dobiveni na uzorku od 684 izmjerenih vrijednosti INR pokazali su da je 54% svih izmjerenih INR vrijednosti bilo unutar ciljnog terapijskog raspona. Čak 42% vrijednosti INR bilo je ispod terapijskog raspona. Ako ove vrijednosti sagledamo u kontekstu ispitanika, tijekom cijelog šestomjesečnog perioda svega je 19% ispitanika kontinuirano imalo

vrijednosti INR unutar terapijskog raspona. 11% ispitanika tijekom cijelog perioda istraživanja imalo je INR ispod minimalne ciljne vrijednosti, a najveći broj ispitanika, 70%, tek je povremeno imalo terapijski INR.

U studiji objavljenoj 2002. godine u SAD-u, koja je uključivala bolesnike starije životne dobi, od 541 zabilježene INR vrijednosti, 51% bilo je unutar raspona 2,0-3,0 (22).

Brazilska studija koja je provedena na 112 pacijenata starije životne dobi s dijagnozom atrijske fibrilacije, pokazala je da je 80% bolesnika imalo INR vrijednosti unutar terapijskog raspona pri administraciji doze 2-5 mg varfarina dnevno. Međutim, uključivani su samo pacijenti koji primaju antikoagulantnu terapiju duže od godinu dana i >6 mjeseci održavaju INR između 2 i 3 (19).

U prospektivnoj studiji objavljenoj 2000. godine u SAD-u, u kojoj je sudjelovalo 382 vanbolničkih pacijenata tijekom godine dana, 70% ispitanika održavalo je INR vrijednosti unutar terapijskog raspona. Međutim, pod terapijskim rasponom tolerirane su vrijednosti INR 1,8-3,2 (23).

Kod više od trećine ispitanika, tijekom ovog ispitivanja, uočeno je uvođenje novog lijeka u terapiju, koji s varfarinom stupa u potencijalno značajnu interakciju stupnja C ili D. Zabilježeno je 14 interaktanata rizika C kod 25% ispitanika, i 9 interaktanata rizika D kod 14% ispitanika. Interakcije kliničke značajnosti X nisu primijećene kod niti jednog ispitanika.

Usporedbom prosječnih INR vrijednosti u skupini bolesnika kojima je uveden interaktant potencijalnog kliničkog značaja C ili D sa skupinom bolesnika bez interaktanata, primjećeno je da je prvonavedena skupina imala zanemarivo veću prosječnu INR vrijednost.

Stabilna antikoagulacija može se ustvrditi ako bolesnik ima INR vrijednosti unutar terapijskog raspona više od 70% vremena liječenja (19). U našem istraživanju to znači

barem 4 od 6 ukupnih mjerenja, tj. mjeseci. Istraživanje pokazuje da je manje od polovice ispitanika, 48,2%, bilo na stabilnoj antikoagulativnoj terapiji, dok većina ispitanika nije adekvatno zaštićena od neželjenih tromboembolijskih događaja.

Intervencijska studija provedena na 107 pacijenata u dobi od 64-86 godina pokazala je da ako se uzimaju u obzir dob, spol, visina, unos alkohola, pušenje, konkomitantna terapija, anamneza srčanog zatajenja, status jetrenih enzima i vrijednosti INR pri određivanju doze varfarina, 60% pacijenata održava INR vrijednosti u ciljnom terapijskom rasponu (24). Rezultati upućuju da ukoliko se pomno prati i nadzire terapija varfarinom, rezultati u pogledu terapijskih vrijednosti INR-a mogu biti bolji, odnosno liječenje varfarinom uspješnije.

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, adherencija kroničnoj terapiji u razvijenim zemljama kreće se oko 50%, i slaba adherencija rezultira slabim ishodima liječenja i povećanim troškovima zdravstvene zaštite (25). No iako je neadherencija najčešće spominjani problem s uzimanjem terapije, sve je više dokaza da ona nije glavni razlog za neuspješnost liječenja i nepotpuno dostizanje kliničkih ciljeva. American College of Clinical Pharmacy (ACCP) sakupio je rezultate analiza terapije 11 804 pacijenata starije životne dobi i pokazalo se da neadekvatna terapija – preniska doza, krivi lijek ili potreban dodatni lijek u terapiji – čini više od polovice uočenih terapijskih problema (26).

Retrospektivna studija iz 2010. godine, provedena u New Yorku na 996 ispitanika dobi 19-99 godina, proučavala je utjecaj tri modela upravljanja antikoagulacijskom terapijom: uobičajenu zdravstvenu skrb, zdravstvenu skrb pod bliskim praćenjem pacijenata od strane medicinskih sestara i zdravstvenu skrb pod bliskim praćenjem pacijenata od strane farmaceuta. Pokazalo se da je aktivno uključivanje farmaceuta u upravljanje antikoagulacijskom terapijom rezultiralo smanjenjem hitnih prijema vezanih za antikoagulaciju kao i hospitalizacija, sa značajnim financijskim uštedama (27).

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je mali udio ispitanika starije životne dobi koji su kontinuirano tijekom svih mjeseci istraživanja imali INR vrijednosti u terapijskom rasponu što je sukladno objavljenim rezultatima publiciranih studija u svijetu.

6. ZAKLJUČAK

Ovo prospektivno opservacijsko istraživanje pokazalo je da pacijenti liječeni u Hrvatskoj, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, nisu na uspješnoj terapiji varfarinom jer je manje od 70% izmjerenih vrijednosti INR bilo unutar ciljnog terapijskog raspona. Čak 28% ispitanika u tijeku šest mjeseci je samo jednom ili niti jednom imalo zahtijevane INR vrijednosti.

Također se pokazalo da se kontrola uvođenja drugih lijekova u terapiju vodi nedovoljno uspješno jer je kod 35% ispitanika bila prisutna potencijalna interakcija kliničke značajnosti C ili D.

Dobiveni rezultati mogli bi utjecati na poboljšanje kvalitete liječenja bolesnika na terapiji varfarinom te potaknuti ljekarnike na pružanje bolje skrbi za bolesnike na antikoagulacijskoj terapiji.

7. REFERENCIJE

1. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. British Journal of Haematology 2008;141:759-62.
2. PubChem Compound: Warfarin. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound?term=Warfarin. Accessed July 2, 2016.
3. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Hrvatska udruga poslodavaca u zdravstvu; 2016, str. 201.
4. Bulat M, Geber J, Lacković Z. ur. Medicinska farmakologija. Medicinska naklada Zagreb; 2001, str. 345.
5. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. ur. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada Zagreb; 2011, str. 594-7.
6. Armstrong L, Collazo S, Woods, B. Optimization of Warfarin (Coumadin) Therapy. Hospital formulary 1995;37(6):1-13.
7. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Martefarin 3 mg tablete.
   Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Martefarin-3-mg-tablete/10769/. Accessed March 21, 2016.
8. Gage BF, Fihn SD, White RH. Management and dosing of warfarin therapy. Am J Med 2000;109(6):481-8.
9. Kuruvilla M, Gurk-Turner C. A review of warfarin dosing and monitoring. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2001;14(3):305-6.
10. Bohaček N, Maretić Z, Radonić M i sur. Medicinski leksikon. Leksikografski zavod „Miroslav Krleža“; 1992, str. 727.

11. Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada Zagreb; 2010, str. 799-808.
12. Lexi-Comp Online. Available at: http://online.lexi.com/crlsq/servlet/crlonline. Accessed September 1, 2016.
13. Heck AM, Dewitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. Am J Health Syst Pharm 2000;57(13):1221-7.
14. Hirsch J, Fuster V, Ansell J et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. J Am Coll Cardiol 2003;41:1633-52.
15. Daly AK, Aithal GP. Genetic regulation of warfarin metabolism and response. Semin Vasc Med 2003;3(3):231-8.
16. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V i sur. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. Nature. 2004;427:537-41
17. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. ur. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada Zagreb; 2011, str. 1037-44.
18. Bulat M, Geber J, Lacković Z. ur. Medicinska farmakologija. Medicinska naklada Zagreb; 2001, str. 16-36.
19. Padua Mansur A, Takada JY, Avakian SD, Strunz CMC. Warfarin doses for anticoagulation therapy in elderly patients with chronic atrial fibrillation. Clinics 2012;67(6):543-6.
20. Jankel CA, McMillan JA, Martin BC. Effect of drug interactions on outcomes of patients receiving warfarin or theophylline. Am J Hosp Pharm 1994;51(5):661-6.
21. Robert-Ebadi H, Le Gal G, Righini M. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. Clin Interv Aging 2009;4:165-77.
22. Lackie CL, Garbarino KA, Pruetz JA. Warfarin therapy for atrial fibrillation in the elderly. Ann Pharmacother 2002;36(2):200-4.

23. Hylek EM, Chang YC, Skeates SJ i sur. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. Arch Intern Med 2000;160(11):1612-7.
24. Oates A, Jackson PR, Austin CA, Channer KS. A new regimen for starting warfarin therapy in out-patients. Br J Clin Pharmacol 1998;46(2):157-61.
25. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Accessed August 20, 2016.
26. American College of Clinical Pharmacy. Comprehensive Medication Management in Team-Based Care.
Available at: https://www.accp.com/docs/positions/misc/CMM%20Brief.pdf. Accessed September 1, 2016.
27. Rudd K, Dier J. Comparison of two different models of anticoagulation management services with usual medical care. Pharmacotherapy. 2010;30:330-8.