Utjecaj ljekarničkih intervencija na učinkovitost liječenja varfarinom bolesnika starije životne dobi iz ruralnih područja

Falamić, Slaven

Doctoral thesis / Disertacija

2020

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:163:525803

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb



Sveučilište u Zagrebu

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Slaven Falamić

UTJECAJ LJEKARNIČKIH INTERVENCIJA NA UČINKOVITOST LIJEČENJA VARFARINOM BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI U RURALNIM PODRUČJIMA

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2020.



University of Zagreb

FACULTY OF PHARMACY AND BIOCHEMISTRY

Slaven Falamić

THE INFLUENCE OF PHARMACIST'S INTERVENTIONS ON THE EFFECTIVENESS OF WARFARIN TREATMENT IN ELDERLY PATIENTS FROM RURAL AREAS

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2020.



Sveučilište u Zagrebu

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Slaven Falamić

UTJECAJ LJEKARNIČKIH INTERVENCIJA NA UČINKOVITOST LIJEČENJA VARFARINOM BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI U RURALNIM PODRUČJIMA

DOKTORSKI RAD

Mentori:

Prof. dr. sc.Vesna Bačić Vrca

Nasl. izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić

Zagreb, 2020.



University of Zagreb

FACULTY OF PHARMACY AND BIOCHEMISTRY

Slaven Falamić

THE INFLUENCE OF PHARMACIST'S INTERVENTIONS ON THE EFFECTIVENESS OF WARFARIN TREATMENT IN ELDERLY PATIENTS FROM RURAL AREAS

DOCTORAL THESIS

Supervisors:

Professor Vesna Bačić Vrca, Ph.D.

Associate professor Srećko Marušić, Ph.D.

Zagreb, 2020.

Rad je predan na ocjenu Fakultetskom vijeću Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi stjecanja akademskog stupnja doktora znanosti iz područja biomedicine i zdravstva, polje farmacija, grana farmacija.

Ovaj je doktorski rad izrađen pod voditeljstvom prof. dr. sc. Vesne Bačić Vrca i nasl. izv. prof. dr. sc. Srećka Marušića u sklopu Sveučilišnoga poslijediplomskog doktorskog studija Farmaceutsko-biokemijske znanosti pri Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Rad je izrađen u ljekarni Branka Marušić u Donjem Miholjcu.

.

Dragim mentorima prof. dr. sc. Vesni Bačić Vrci i nasl. izv. prof. dr. sc. Srećku Marušiću hvala na svem strpljenju, trudu, poticanju i tješenju, savjetima i ispravcima, pohvalama i pokudama. Bez vas ne bi bilo ni početka ni kraja ovog puta.

Dragima doc. dr. sc. Maji Ortner-Hadžiabdić i dr. sc Marku Lucijaniću hvala na neizmjernoj pomoći u svim segmentima te vremenu i strpljenju koje ste imali za mene.

Mojim kolegicama iz ljekarne Branka Marušić, liječnicima Doma zdravlja i medicinsko-biokemijskom laboratoriju hvala na pomoći i razumijevanju. Zahvaljujem i kolegici Mateji Miletić na pomoći pri analizi dijela podataka i drugim kolegicama na njihovim savjetima. Bojani i Dijani hvala na tehničkom uređenju i lektoriranju.

Najdražima, mojoj obitelji, hvala što su me cijelo vrijeme bodrili i vjerovali u mene.

SAŽETAK

Zbog uskog terapijskog indeksa varfarina kao i potrebe za laboratorijskim praćenjem i brojnim interakcijama s lijekovima, liječenje je kompliciranо, a učinkovitost liječenja često suboptimalna. Bolesnici starije životne dobi u ruralnim područjima koji se liječe varfarinom čine ranjivu skupinu zbog kliničkih i socioekonomskih faktora koji ih obilježavaju. Utjecaj ljekarničkih intervencija na učinkovitost i sigurnost liječenja varfarinom ove skupine bolesnika slabo je istražena, pogotovo u području primarne zdravstvene zaštite.

S ciljem istraživanja provedena je randomizirana studija u javnoj ljekarni u Donjem Miholjcu u trajanju od 6 mjeseci uz mjesečno praćenje. Ukupno je 131 bolesnik završio studiju, 65 u intervencijskoj skupini i 66 u kontrolnoj skupini. Glavna mjera kvalitete liječenja bila je vrijeme provedeno u terapijskom rasponu (TTR – engl. *time in therapeutic range*). Praćena je i adherencija, pojavnost i vrsta nuspojava, varijabilnost u unosu vitamina K hranom i kvaliteta života svih sudionika studije. Edukacija i plan praćenja tijeka liječenja te intervencije prema nadležnim liječnicima zbog interakcija lijekova i korekcije doze varfarina poduzete su za ispitanike iz intervencijske skupine.

Srednja dob ispitanika bila je 73 godine, a na kraju studije intervencijska skupina ispitanika imala je značajno bolju kvalitetu liječenja od kontrolne skupine (TTR intervencije 93 % *vs.* TTR kontrolne skupine 31,2 % ($P < 0,001$). Faktori neovisno povezani s TTR višim od 65 % bili su ljekarnička intervencija ($P < 0,001$), manji broj promjena doza tijekom studije ($P = 0,005$), viša adherencija ($P < 0,001$) i manje varijabilnosti u unosu K vitamina hranom ($P = 0,010$). Kumulativna incidencija nuspojava bila je značajno niža za intervencijsku nego za kontrolnu skupinu ispitanika, šestomjesečna incidencija 29 % *vs*. 85 % $P < 0,001$, HR = 0,17. Faktori povezani s pojavom nuspojava bili su odsustvo ljekarničke intervencije, viši TTR, promjene doza varfarina u periodu praćenja, varijabilnost unosa K vitamina hranom te samački bračni status.

Ključne riječi: varfarin, starija životna dob, ruralni bolesnici, ljekarničke intervencije

SUMMARY

BackgroundVarfarin is the most widely proscribed anticoagulant in Croatia and around the world. It has a narrow therapeutic index, so there is a need for regular laboratory monitoring. Age related changes affect pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin making these patients a vulnerable group of warfarin patients. Beside many interactions with food and drugs, high adherence in needed and it is difficult to obtain high quality of the treatment. These patients often use many drugs and have much comorbidity. Elderly rural warfarin patients live in specific socioeconomic circumstances. They often experience barriers in accessing healthcare, have lower incomes and are socially isolated. Although newer oral anticoagulants are available, they can be a substantial economic burden for the patient. Even in developed countries, there are a small number of anticoagulation clinics and specialists in rural areas. Pharmacist role in optimization of warfarin therapy is well documented, but data on pharmacist's interventions impact on quality and safety of treatment in this subpopulation of patients is lacking, especially in the setting of public pharmacy.

MethodsTo evaluate the possible impact of a community pharmacist's interventions on safety and quality of warfarin therapy a double-blind randomized trial was conducted during six months in a public pharmacy in Donji Miholjac. Inclusion criteria were age older than 65 years, rural site of living and duration of warfarin therapy for at least 3 months before the study, with the expected duration for at least 6 months. The exclusion criteria was proscribing of a drug that according to Lexi®-interact base has an interaction X degree of clinical significance with warfarin. The study was registered at Clinicaltrials.gov under number NCT03212898. One hundred forty patients were randomized, 70 to the intervention and 70 to the control group. One hundred thirty one patients finished the study, 65 in the intervention and 66 in the control group. At the baseline, all relevant clinical and sociodemographic data were collected for each patient and during study period all the participants were followed up monthly. Participants from the control group received usual care managed by their general practitioner. Educational intervention was provided to the participants from the intervention group, a follow up plan with a form, a schedule for laboratory monitoring, INR values and dosing scheme, as well as most important messages provided during the education and a pillbox was given. Clinical interventions for warfarin dose change or pharmacotherapy changes to avoid drug interactions were provided to the

general practitioners of the participants from the intervention group. Every participant from the intervention group was educated on all aspects of warfarin therapy (indication for warfarin use, action mechanism, method of laboratory monitoring, meaning of INR value and therapeutic range definition, effect and importance of adherence, diet, drug interactions, alcohol consumption and changes in health status on the quality of anticoagulation and adverse drug reactions) at first visit. Drug interactions were checked for drugs with the interaction degree of clinical significance D and, if necessary, the general practitioner was contacted with a proposal for drug change or dose modification. Repeated education was provided at each follow up visit about main aspects of therapy (laboratory monitoring, diet, drug and disease interactions, adverse drug reactions and adherence). Beside repeated education for the intervention group and check for drug interactions during follow up visits other data that was collected for all the participants was: value of international randomized ratio, add-on therapy, number of dose changes, complexity of dosing scheme, weakly warfarin dose, adherence, changes in the intake of vitamin K by food and the incidence and type of adverse drug reactions. Complexity of the dosing schemes were categorized into 3 degrees (simple-one same dose of warfarin every day of the week, without splitting pills); intermediate—two different doses of warfarin in the week, one of which includes splitting of pills; complex-two different doses of warfarin in the week, both including splitting of pills. The number of pills taken by the patient was the measure of adherence. It was expressed as percentage of pills taken and calculated according to the dosing scheme, number of pills in the pillbox and remaining pills in the original pill package. The number of pills in the original package was recounted at first visit. Changes in the intake of vitamin K by food participants was assessed by asking whether patients had eaten more, less, or the usual amount of vitamin K–rich vegetables over week before the INR measurement. At the end of the study, quality of life was measured by the Croatian version of questionnaire Duke anticoagulation satisfaction scale. Main outcome measure was the time in therapeutic range, calculated by the Rosendaal linear interpolation of the international randomized ratio values method. Other outcome measures were patterns of the values of international randomized ratios, number of dose changes, complexity of dosing schemes, variability of vitamin K intake, quality of life and adherence, type and cumulative incidence of adverse drug reactions, number of drug interactions and acceptance of the interventions provided to general practitioners. P-values less than 0.05 were considered statistically significant. All analyses were performed using the MedCalc Statistical Software ver. 17,5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

ResultsMedian age of participants was 73 years (IQR 70 – 80), and the groups were similar regarding sex and age. There were 67 men and 64 women, and the average age in the intervention group was 74,5 (IQR 71 – 81) *vs.* 72 (IQR 68 – 79) in the control group, P = 0,053. The majority of participants were chronic warfarin users with 83 % taking warfarin for more than 5 years. Sociodemographic characteristics were specific for rural patients, 65 % of participants had only basic primary education, half were married and 46 % were widowed, with no statistical difference between groups, P = 0,426. Clinical characteristics were also similar. Main indication for warfarin treatment was atrial fibrillation, in 47 (71 %) participants from the control group *vs.* 50 (77 %) intervention group, P = 0,456. Pre study international normalized ratio was similar between groups, 2 (IQR 1,8 – 2,2) *vs.* 2,1 (1,9 – 2,3) for control and intervention, respectively; P = 0,065. At the end of the study, quality of treatment was significantly higher in the intervention higher in the intervention group (93 *vs.* 31,2 % for intervention and control, respectively; P < 0,001). The proportion of patients with TTR ≥ 65 % was also significantly higher in the intervention group (86,2 *vs.* 7,6 % for intervention and control, respectively; P < 0,001). Patterns of international randomized ratio values were different as well as the time in therapeutic range. The control group had 175 (28 %) values of international randomized ratio outside the therapeutic range *vs.* 52 (8 %) in the intervention group, P < 0,001, with the majority of values below the therapeutic range of 2 – 3. Factors independently associated with TTR ≥ 65 % were intervention (P < 0,001), less frequent dose change (P = 0,005), better adherence (P < 0,001) and less variable vitamin K intake (P = 0,010). Majority of secondary outcome measures were in favour of the intervention group. There were more dose changes in the control group; 44 (67 %) of the participants from the control group had one dose change during study period *vs.*18 (28 %) from the intervention group, P < 0,001. More complex dosing schemes were a characteristic of the control group, 29 (44 %) of the participants in the intervention had simple dosing scheme *vs.* 2 (3 %) in the control, P < 0,001. There was less variability in the intake of vitamin K in the intervention group than in the control group; 41 (62 %) participant in the control group reported a change in intake *vs.* 16 (25%) in the intervention P < 0,001. Adherence measured by number of pills taken was significantly higher in the intervention than in the control group (80,2 IQR (75,9 – 87) *vs.* 69 IQR (64,3 – 72,4) respectively, P < 0,001. Factors independently associated with adherence higher than 80% were pharmacist intervention P = 0,004 and lower HAS-BLED score P = 0,041, r^2 36,4 %. Number of drugs added to therapy and drug interactions of add-on therapy during study period did not significantly differ between groups. The cumulative

incidence of adverse drug reactions was significantly lower in the intervention group (6-months rate 29 % *vs*. 85 % for intervention and control, respectively; hazard ratio = 0,17, P < 0,001) than in the control group. All the reported adverse drug reactions were haemorrhagic and no ischemic events were recorded. Overall incidence was high, but the majority of the reactions were not serious. In total, 56 (85 %) patients in the control and 19 (29 %) patients in the intervention group, P < 0,001, experienced an adverse drug reaction. The most frequent reaction was skin bruising, which occurred in 70 % *vs.* 29 % of the participants in control and intervention group, P < 0,001. Factors associated with the development of adverse drug reactions related to warfarin (P < 0,05) were the absence of pharmaceutical intervention, higher time in therapeutic range, change of warfarin dose, changes in dietary vitamin K intake, and marital status other than married. Quality of life measured by the questionnaire at the end of the study was significantly better in the intervention than in the control group, with lower values indicating better quality 66 *vs.* 86,5, respectively, P < 0,001. There was statistically significant difference in all three domains, namely limitations, hassles and burden and psychological impacts between groups, in favour of the intervention group. Results of the multivariate logistic regression model showed only adverse drug reactions and pharmacist's intervention were identified as predictive factors (r^2 = 65,5 %, P < 0,001) with the experience of adverse drug reactions being the strongest predictor for lower satisfaction accounting for 52,7 % of variance of the overall model. The general practitioners accepted the pharmacist's interventions by high rate, regarding safety of treatment (avoiding drug interactions) and effectiveness of treatment (warfarin dose correction). There were seven interventions because of drug interactions, mainly nonsteroidal anti-inflammatory drugs that were discontinued or replaced by acetaminophen, 4/7 were accepted by the general practitioners. Of seven interventions because of subtherapuetic international randomized ratio 4/7 were accepted by the general practitioners are warfarin dose increased by approximately by 10 % of the weakly dose.

ConclusionThis study was the first to provide evidence of the benefits of pharmacist's interventions from primary care on the quality and safety of warfarin treatment in elderly rural patients.

Key words: warfarin, elderly age, rural, pharmacist's interventions

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1 Farmakokinetika i farmakodinamika varfarina 2

1.3 Farmakogenetika varfarina 4

1.4 Klinička upotreba varfarina i praćenje učinkovitosti liječenja 5

1.5 Vrijeme provedeno u terapijskom rasponu 8

1.6 Doziranje varfarina i nuspojave 9

1.8 Učinkovitost liječenja i čimbenici koji na nju utječu 13

1.9 Interakcije varfarina s lijekovima i dodacima prehrani 16

1.10 Specifična obilježja starijih ruralnih bolesnika liječenih varfarinom 19

1.11 Pregled literature o ljekarničkim intervencijama kod bolesnika na varfarinu .. 22

2. OBRAZLOŽENJE TEME 29

3. ISPITANICI I METODE 32

3.1 Dizajn studije 33

3.2 Ispitanici 33

3.3 Opis i tijek istraživanja 34

3.4 Statističke metode 40

4. REZULTATI 42

4.1 Osobine ispitanika na početku studije 43

4.2 Primarni ishod – vrijeme provedeno u terapijskom rasponu (TTR) 49

4.3 Sekundarni ishodi 53

5. RASPRAVA 68

6. ZAKLJUČCI 80

7. POPIS LITERATURE 83

8. PRILOZI 106

9. POPIS KRATICA 130

10. ŽIVOTOPIS 133

1. UVOD

1.1 Farmakokinetika i farmakodinamika varfarina

Otkriće varfarina zanimljiv je povijesni događaj u farmaciji. Naime, u Americi je 1920. godine opisan pomor stoke povezan s hranjenjem stoke sijenom bogatim biljkama *Melilotus officinalis* i *Melilotus alba,* u nas poznatih kao kokotac. Stoka je umirala od unutarnjeg krvarenja. Godine 1941. otkriven je dikumarol kao oksidirani produkt prirodnog kumarina iz biljke kokotac s farmakološkim djelovanjem antikoagulansa (1). Ideja korištenja dikumarola kao rodenticida (otrova za štakore) i pokušaj sintetiziranja potentnijeg otrova dovela je do sinteze varfarina 1948. godine. Ime je dobio od akronima otkrivatelja (Wisconsin Alumni Research Foundation) s nastavkom-arin kao oznaka kumarina.

Varfarin postoji u obliku dva stereoizomera, S-varfarina i R-varfarina. Svaki stereoizomer ima različit antikoagulacijski potencijal, različit metabolizam, eliminaciju i interakcije s drugim lijekovima (2). Komercijalno dostupan varfarin racemična je smjesa dva stereoizomera s podjednakom količinom S i R-varfarina. U Hrvatskoj je trenutno dostupan samo jedan generik varfarina pod imenom Martefarin®, 100 tableta od 3 mg, proizvođača Orion Corporation, Orion Pharma, Espoo, Finska.

Apsorpcija varfarina gotovo je potpuna te iznosi 98 – 99 %. Apsorbirani lijek veže se za proteine plazme visokim afinitetom (99 %), volumen distribucije je 9,8 L, prosječno poluvrijeme eliminacije (t ½) je 37 h, a vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi je 2 – 8 h (3). Gotovo 90 % oralne doze izlučuje se bubrezima kao neaktivni metaboliti. S-varfarin predominatno se metabolizira putem CYP2C9, dok se R-varfarin metabolizira putem CYP3A4, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 i CYP2C19. S-varfarin je 3 – 5 puta jači inhibitor vitamin K epoksid reduktaze, ciljane molekule djelovanja varfarina (4). Produkti metabolizma prve faze S-varfarina su 6 i 7-hidroksivarfarin te dehidrovarfarin, dok su produkti metabolizma R-varfarina 4,6,7,8,10-hiroksivarfarin. Druga faza metabolizma još nije dovoljno dobro istražena, ali poznato je da nastaju sulfatni i glukuronil konjugati. Enzim uridin difosfat glukuronil transferaza UGT1A1 stvara 6-O-glukuronid, dok kod stvaranja 7-O-glukuronida može biti uključeno 5 različitih UGT1A. Eliminacija se predominantno odvija putem bubrega, ali je pokazano kako varfarin stupa u interakciju i s ABCB1 transporterom u jetri (5). Budući da se varfarin intenzivno metabolizira putem CYP enzimskog sustava, ima visok potencijal za stupanje u interakcije s drugim lijekovima.

Različito metaboliziranje stereoizomera rezultira razlikama u poluvremenu eliminacije. Volumeni distribucije slični su, t $1/2$ S-varfarina iznosi 21 – 43 h, dok kod R-varfarina on iznosi 37 – 89 h. Zabilježene su i razlike u eliminaciji varfarina između spolova, pri čemu žene eliminiraju varfarin sporije od muškaraca te su posljedično kod žena potrebne manje doze za postizanje kliničkog učinka (6).

Varfarin se gotovo potpuno metabolizira, a neaktivni metaboliti S-varfarina izlučuju se putem bubrega, stoga je utjecaj smanjenje bubrežne funkcije malen. Ipak je pokazano kako je kod bubrežne funkcije u bolesnika sa srednje i vrlo smanjenom bubrežnom funkcijom (procijenjenom glomerularnom filtracijom 30 – 59 ml/min/1,73 m^2 i < 30 ml/min/1,73 m^2) potrebna manja doza varfarina za postizanje terapijskog učinka (7).

Varfarin antikoagulacijsko djelovanje ostvaruje kao kompetitivni antagonist K vitamina te prema anatomsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova (ATK) spada u skupinu B (lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe), drugi nivo B01 (lijekovi s djelovanjem na mehanizam zgrušavanja krvi), skupina B01AA antagonisti vitamina K, šifre B01AA03.

Ciljana molekula djelovanja je vitamin K epoksid reduktaza kompleks (VKORC1). Faktori koagulacije II, VII, IX, X kao i protein C i S sintetiziraju se u jetri te su inaktivni do karboksilacije.

Za reakciju karboksilacije putem enzima γ-glutamil karboksilaze potreban je kisik, ugljični dioksid i reducirani oblik vitamina K, a karboksilacija se zbiva na glutamatnim reziduama 9-13 amino-terminalnog dijela. Varfarin inhibira VKORC1 inhibirajući tako pretvorbu oksidiranog K vitamin epoksida u aktivni reducirani K vitamin hidrokinon, koji je kofaktor u procesu karboksilacije faktora koagulacije (8).

Varfarin smanjuje količinu funkcionalnih faktora koagulacije sintetiziranih u jetri za 30 – 70 %, ali nema utjecaj na već sintetizirane i biološki aktivne faktore koagulacije II, VII, IX, X kao i proteine C i S. Faktori koagulacije imaju različit t1/2 u plazmi, faktori VIIa, IXa, Xa i IIa redom 6, 24, 36 i 50 h, dok je t1/2 proteina C i S 8 i 24 h.

Zbog ovih je razlika puno djelovanje varfarina odgođeno, dok se u potpunosti blokira karboksilacija faktora koagulacije s najdužim t1/2, a to je faktor II, što može trajati 4 – 5 dana. Stoga se do vremena punog djelovanja varfarina često paralelno koriste antikoagulansi koji brzo djeluju, npr. heparini ili rivaroksaban. Varfarin karakterizira uzak terapijski indeks, pri čemu je razlika terapijske i toksične koncentracije u plazmi mala te se u Australiji on smatra jednim od lijekova kod kojih se generička zamjena započete terapije ne preporučuje (9).

1.3 Farmakogenetika varfarina

Varfarin je jedan lijekova s najbolje istraženom farmakogenetikom, a rezultati tih istraživanja implementirani su i u smjernice o doziranju na temelju farmakogenetičkog profila prvi put u Sjedinjenim Američkim Državama 2010. Velika varijabilnost doza potrebnih da bi se ostvario klinički odgovor na terapiju varfarinom vodio je do istraživanja polimorfizama gena uključenih u farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka.

Istraživanja su pokazala kako je polimorfizam *VCORC1* najveći pojedinačan prediktor varijabilnosti doze te objašnjava oko 30 % varijabilnosti (10), dok zajednički promatrano polimorfizmi gena koji kodiraju za *CYP 2C9* uz polimorfizme *VCORC1* predviđaju 40 % varijabilnosti. Kada se uz genetičke varijabilnosti promatraju i faktori dobi, tjelesne mase, lijekova interaktanata te indikacije za liječenje varfarinom, može se predvidjeti 55 % varijacija doza (11). Algoritmi za predviđanje doze varfarina najtočnije predviđaju dozu kombinacijom genetičkih i kliničkih faktora (12). Manji doprinos varijabilnosti (1 %) otkriven je zbog polimorfizama *CYP 4F2* u azijskoj i europskoj populaciji (13).

Dva detektirana polimorfizma *VCORC1*, polimorfizma pojedinačnog nukleotida (SNP, (engl. *single nucleotide polimorphism*), najviše utječu varijabilnost doze. To su promjena citozina u timin na položaju 1173 introna 1(1173C > T) i najznačajnija promjena gvanina u adenin na položaju 1639 (1639 G > A) (14). Navedeni polimorfizmi uzrokuju smanjene doze potrebne za postizanje učinka varfarina oko 20 %. Iako su detektirani brojni drugi

polimorfizmi *VCORC1*, njihovo uključivanje u algoritme nije značajno doprinijelo predviđanju doze (10). Najčešći, divlji tip genotipa označava se sa *CYP2C9*1/*1* te fenotipski odgovara ekstenzivnom metabolizatoru. Tip *CYP2C9*2* (Arg144Cys) i *CYP2C9*3* (Ile359Leu) predstavljaju genotipe smanjenog metaboliziranja varfarina, tj. sporog metabolizatora (15). Kod homozigota *CYP 2C9*2/**2 aktivnosti enzima u usporedbi s divljim tipom iznosi 50 %, dok homozigoti *CYP 2C9*3/*3* imaju oko 90 % smanjenu aktivnost u odnosu na divlji tip enzima. Osim potrebe za smanjenom dozom varfarina, kod ovih genotipova oni se povezuju i s većim rizikom za nuspojave krvarenja (16). Heterozigoti za genotipove *1, *2 ili *3 alela *CYP2C9* predstavljaju intermedijarne fenotipove metabolizma (17). Metaanaliza Lindh i suradnika na podacima 39 studija i 7907 bolesnika potvrdila je prethodna istraživanja o utjecaju polimorfizama CYP2C9 na potrebnu dozu varfarina (18).

U usporedbi s genotipom *CYP2C9*1/*1*, u osoba nositelja genotipova *CYP2C9*1/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/ *2, CYP2C9*2/*3 i CYP2C9*3/*3* prosječno smanjenje doze potrebno za postizanje učinka iznosi: *CYP2C9*1/*2* 19,6 % (CI95 % 17,4 – 21,9), *CYP2C9*1/*3*, 33,7 % (CI95 % 29,4 – 38,1), *CYP2C9*2/ *2* 36 % (CI95 % 29,9 – 42,0), *CYP2C9*2/*3* te za *CYP2C9*3/*3* 56,7 % (CI95 % 49,1 – 64,3), i 78,1 % (CI95 % 72 – 84,3) (18). Istraživači su zaključili kako je utjecaj polimorfizma jači kod onih bolesnika koji ne uzimaju lijekove koji stupaju u interakciju s varfarinom.

Prisutnost alela *CYP2C9*2* i *CYP2C9*3 značajno se razlikuje među etničkim skupinama. U bijelaca se homozigoti sa CYP* 2C9*2 pojavljuju s učestalošću oko 20 %, u Afroamerikanaca s učestalošću oko 1 %, dok se u Azijata ne pojavljuju. Homozigoti za *CYP2C9*3* alel u bijelaca se pojavljuju s učestalošću oko 8,5 %, a u Japanaca i Kineza vrlo rijetko. Podaci iz Hrvatske objavljeni od Ganoci i suradnika (19) potvrđuju da je rasprostranjenost polimorfizama *CYP2C9* u hrvatskoj populaciji slična onoj u europskoj s frekvencijom alela *2 i *3 od 14,5 % i 7,6 %.

1.4 Klinička upotreba varfarina i praćenje učinkovitosti liječenja

Varfarin je Hrvatskoj odobren za nekoliko indikacija: liječenje i prevencija duboke venske tromboze i plućne embolije, sekundarna prevencija infarkta miokarda te prevencija tromboembolijskih komplikacija (moždani udar ili sistemska embolija) nakon infarkta miokarda, prevencija tromboembolijskih komplikacija (moždani udar ili sistemska embolija)

u bolesnika s atrijskim fibrilacijama, s bolešću srčanih zalistaka ili s umjetnim srčanim zaliscima (20).

Lijek se koristi i u pedijatrijskoj populaciji, starijoj dobi i ponekad u trudnoći kada koristi primjene nadmašuju rizike (primjerice, prevencije tromboembolije kod trudnica s umjetnim srčanim zaliscima) (21).

Uloga varfarina u prevenciji ishemijskog moždanog udara kod fibrilacije atrija, najčešće indikacije za liječenje, dokazana je velikom metaanalizom Harta i suradnika. Usporedbom učinkovitosti u sprečavanju moždanog udara u odnosu na antiagregacijsku terapiju na uzorku od 28 044 bolesnika varfarin se pokazao superiornim (64 % *vs*. 22 %), a smanjenje rizika RR (engl. *risk reduction*) iznosilo je 39 % (22). Novija istraživanja potvrdila su korisnost liječenja varfarinom i nakon ishemijskog moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrija u smanjenju kardiovaskularne smrtnosti (23).

Praćenje učinkovitosti liječenja provodi se mjerenjem protrombinskog vremena (PV) preračunatog u međunarodni normalizirani omjer (INR, engl. *international normalized ratio*).

Protrombinsko vrijeme korelira s redukcijom nekoliko faktora koagulacije (faktori II, VII i X). Test se izvodi dodavanjem kalcija i trombolastina u plazmu s citratom. Tromboplastin može imati različit intenzitet odgovora na redukciju faktora koagulacije. Kako bi se standardizirali tromboplastini različitih proizvođača, uveden je internacionalni indeks osjetljivosti (ISI). Godine 1982. usvojen je kalibracijski model kako bi se protrombinsko vrijeme dobiveno različitim tromboplastinima pomoću internacionalnog indeksa osjetljivosti preračunalo u vrijednost međunarodnog normaliziranog omjera INR formulom INR = (PV pacijenta/PV kontrole)^{ISI}. Time je postignuto da vrijednost međunarodnog normaliziranog omjera bude jednaka bez obzira na to koriste li se različiti tromboplastini ili ne (24).

Raspon ciljanih vrijednosti INR-a naziva se i terapijski raspon (TR, engl. *therapeutic range*). Za većinu oboljenja on je 2 – 3 s ciljem 2,5, dok je za umjetne srčane zaliske on 2,5 – 3,5 s ciljem 3,0 (25,26). Ciljane vrijednosti konzistentne su u svim postojećim smjernicama. Ipak, postoje podaci o azijskim bolesnicima kod kojih je na manjim uzorcima pronađeno da je raspon INR-a 1,8 – 2,4, niži nego preporučen, rezultirao dobrim ishodima i u smislu sigurnosti i učinkovitosti (27).

Ciljane vrijednosti dobivene su iz randomiziranih studija u kojima su bolesnici dodijeljeni u jedan od dva terapijska raspona: indirektnim usporedbama ishoda bolesnika različitih randomiziranih studija s različitim ciljanim terapijskom rasponom, s kontrolama bez terapije ili na terapiji uglavnom acetilsalicilatnom kiselinom, te opservacijskih studija i studija kontrola slučaja.

Najčešća indikacija za liječenje varfarinom jest fibrilacija atrija. Kod odluke o indiciranosti terapije varfarinom u bolesnika s fibrilacijom atrija koriste se kalkulatori za računanje rizika tromboembolije. Danas je preporučen CHA_2DS_2-VASc (28). Sprečavanje tromboembolije u bolesnika s fibrilacijom atrija najvažniji je terapijski prioritet. CHA_2DS_2-VASc predstavlja akronim kratica za srčano zatajenje (engl. *cardiac failure or dysfunction*), hipertenziju (engl. *hypertension*), dob (engl. *age≥75*), dijabetes (engl. *diabetes*), moždani udar (engl. *stroke*), vaskularnu bolest (engl. *vascular disease*) i spol (engl. *sex*). Prisustvo pojedinog obilježja donosi jedan bod, dok se dva boda dodjeljuje za moždani udar u anamnezi te za dob višu od 75 godina. Ako je uz prisutnost fibrilacije zbroj nula kod muškarca ili jedan kod žena, nema potrebe za antikoagulansom, dok se zbroj veći od jedan u muškaraca ili veći od dva u žena smatra indikacijom za primjenu antikoagulansa (29). Važno je primijetiti da su komponente ovih kalkulatora rizika promjenjive te da bolesnici s nižim brojem bodova uz napredovanje bolesti ili dosezanjem dobi postaju kandidati za antikoagulantnu terapiju. Zanimljivo je da je ženski spol faktor rizika za ishemijski moždani udar, ali samo u prisutnosti fibrilacije atrija i drugih faktora rizika, pogotovo za žene starije od 75 godina (30).

Ovaj kalkulator rizika zamijenio je zbog bolje prediktivnosti stariji CHADS te je definiran rizik ishemijskog moždanog udara ICS (engl. *ischemic stroke*) prema CHA_2DS_2-VASc zbroju. Rizici su prema broju bodova: 0 – mali rizik bez slučaja ICS u kohorti u godini dana, 1 - srednji rizik s 0,6 % incidencije u godini te visok rizik kod bodova viših od 1 s 3 % incidencije ICS-a u godini, dok je, primjerice, za najviši zbroj bodova od 9 godišnji rizik 18 % (31). Istraživanje na više od sedam milijuna bolesnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Sjedinjenim Američkim Državama potvrdilo je da se, bez obzira na to koristi li se pri odluci o terapiji varfarinom CHADS ili CHA_2DS_2-VASc kalkulator, varfarin ne prepisuje kad je indiciran, već ga dobija tek između 18,8 – 25,1 % bolesnika (32).

Ljekarnici mogu u bolesnika s fibrilacijom atrija činiti probir onih kod kojih bi terapija antikoagulansom bila indicirana, što je vrlo važno. Veliko istraživanje na 99 129 bolesnika u

Velikoj Britaniji govori tome u prilog. Od 99 129 bolesnika ljekarnici su identificirali 523 onih s mogućom indikacijom za primjenu antikoagulansa prema CHA_2DS_2-VASc skoru te je nakon liječničke obrade njih 202 dobilo antikoagulans koji prethodno, iako je to bilo potrebno, nisu imali u terapiji (33).

Glavni su pokazatelji učinkovitosti liječenja varfarinom broj nalaza INR-a u terapijskom rasponu za pojedinog bolesnika, vrijeme provedeno u terapijskom raponu (TTR), broj INR vrijednosti u rasponu u frakciji vremena (engl. *fractions of INR in range*), ishemijske i hemoragijske nuspojave, varijabilnosti INR vrijednosti te broj promjena doze kod bolesnika (34).

1.5 Vrijeme provedeno u terapijskom rasponu

Postoji nekoliko matematičkih metoda za iskazivanje vremena provedenog u terapijskom rasponu: računanje frakcije vrijednosti INR-a nekog bolesnika koje su u rasponu podijeljeno s ukupnim brojem mjerenja INR-a te frakcija INR-a u rasponu kada se u jednom trenutku vremena podijeli broj bolesnika s vrijednostima INR-a unutar raspona s ukupnim brojem mjerenja INR-a svih bolesnika ili linearnom interpolacijom.

U literaturi je najčešće korištena mjera učinkovitosti liječenja varfarinom vrijeme provedeno u terapijskom rasponu metodom linearne interpolacije po Rosendaalu (35). Metoda predviđa linearnu interpolaciju između mjerenja vrijednosti INR-a, a koje ne smiju biti dobivene u rasponu većem od 45 dana, te se računa postotak dana ili vremena koje je pojedini bolesnik proveo u terapijskom rasponu. Istraživanja su pokazala dobru korelaciju TTR-a i ishoda u bolesnika liječenih varfarinom. Viši TTR predstavlja bolju učinkovitost liječenja, dok niže vrijednosti TTR-a koreliraju s lošijim ishodima, najčešće većom pojavnošću ishemijskog moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrija, aritmijom koja je najčešća indikacija za liječenje varfarinom ili većim rizikom za nuspojave krvarenja te povećanom smrtnošću (36–40). U literaturi se ponekad nalaze podaci o centralnom TTR-u (cTTR engl. *TTR of a centre*) koji nije istovjetan individualnom TTR-u (iTTR engl. *individual TTR*). Naime, ponekad se kvaliteta liječenja izražava TTR-om nekog centra za liječenje (antikoagulacijske klinike, bolnice ili regionalnih centara) kao prosjek svih individualnih vrijednosti TTR-a bolesnika koji se liječe. Smatralo se kako je prednost cTTR-a uravnoteživanje vrijednosti TTR-a zbog velikog broja različitih bolesnika s različitim

komorbiditetima i obilježjima u odnosu na iTTR, ali je dokazano kako cTTR nema prediktivnu vrijednost kao iTTR u predviđanju glavnih ishoda liječnja – ishemijskog moždanog udara i najozbiljnijih nuspojava intrakranijalnog krvarenja (41).

Ciljane vrijednosti TTR-a su one najviše, stopostotne kada bolesnik ima sve vrijednosti INR-a unutar terapijskog raspona tijekom vremena. Zbog mnogih prepreka i brojnih faktora koji utječu na učinkovitost liječenja, vrijednosti TTR-a koje se postižu u stvarnom životu značajno su niže. Granicom prihvatljivosti TTR-a bio je smatran postotak TTR-a od 65 % vremena provedenog u terapijskom rasponu, što jamči veću učinkovitost varfarina u usporedbi s antiagregacijskim lijekovima (42), a prema najnovijim smjernicama iz 2016. kvalitetnim TTR-om smatra se postotak viši od 70 % (43). Ovako visokim vrijednostima TTR-a može se pohvaliti Švedska kao primjer visoko kvalitetnog liječenja varfarinom. Podaci iz Švedskog registra AuriculaA na uzorku 18 391 pacijenata iz 67 različtih centara izvještavaju o prosjeku od 76,2 % TTR-a (44). Vrijednosti TTR-a koji se postižu češće su suboptimalni, kao što pokazuju podaci iz američkog ORBIT-AF registra. U uzorku 5 210 bolesnika iz 155 centara postiže se samo 59 % vrijednosti INR-a unutar raspona s TTR-om 65 % ± 20 % ili 68 % (interkvartilni raspon [IQR] 53 % – 79 %) (45). Najnovija istraživanja iz Litve pokazuju lošu učinkovitost liječenja varfarinom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Podaci objavljeni 2019. iz devet centara primarne zdravstvene zaštite pokazuju postignuti TTR od samo 40 % (46). Registracijske studije za nove antikoagulanse ilustriraju suboptimalnu kvalitetu liječenja varfarinom u realnom svijetu i različitim regijama jer su kontrolne skupine u tim studijama bili bolesnici na varfarinu kojima je određen TTR. U ovim novijim studijama kontrolne skupine na varfarinu postizale su niske vrijednosti TTR-a; 64,9 % u studiji za edoksaban, 55 % u studiji za rivaroksaban, 62,2 % u studiji za apiksaban i 64 % u studiji za dabigatran (47). Kvaliteta liječenja varfarinom često se smanjuje tijekom vremena uzimanja. Jedna trećina bolesnika u prvih šest mjeseci mjeri INR manje od tri puta, a od bolesnika koji ga redovito mjere 41 % ima zadovoljavajući TTR te se kvaliteta smanjuje s vremenom uzimanja lijeka (48).

1.6 Doziranje varfarina i nuspojave

Doziranje varfarina individualno je te se prilagođava kliničkom odgovoru uz laboratorijsko praćenje učinka mjerenjem protrombinskog vremena preračunatog u INR.

Mnogi okolišni, genetički i klinički faktori utječu na doziranje varfarina, na primjer dob, rasa visina, težina, prehrana, lijekovi u terapiji, pridružena oboljenja, pušenje, adherencija, polimorfizmi *CYP2C9* i *VCORC1* (49). Razvijeni su algoritmi za doziranje varfarina koji u obzir uzimaju farmakogenetičke, kliničke podatke ili oboje, a koriste se pri uključivanju varfarina u terapiju ili za korekciju doze. Farmakogenetičke algoritme razumno je koristiti pri uključivanju varfarina u terapiju jer dobro predviđaju dozu potrebnu da bi se bolesnik u najkraćem vremenu doveo u terapijski raspon (50,51). U Hrvatskoj su Makar-Aušperger i suradnici (52) dokazali da se pri uvođenju terapije varfarinom kod bolesnika s fibrilacijom atrija, koristeći farmakogenetičko testiranje, postiže bolji TTR u odnosu na standardno doziranje prema kliničkim parametrima. Ovo je u suglasju s drugim objavljenim radovima s naglaskom da ljekarnici kao najdostupniji zdravstveni djelatnici, pogotovo u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, koristeći farmakogenetička testiranja i validirane protokole doziranja mogu pomoći u implementaciji testiranja kao i edukaciji bolesnika i propisivača, što rezultira bržim postizanjem terapijskog raspona i manje čestim prilagodbama doza (17). Standardni algoritmi doziranja pri uključivanju varfarina u terapiju najčešće koriste normogram titracije doze raspona 5 – 10 mg tijekom dva dana te potom prema vrijednostima INR-a (6). Pokazano je da su stariji bolesnici u riziku od prejake antikoagulacije čak i pri inicijalnim dozama od 5 mg (53). Napretkom tehnologije razvijaju se računalni programi čije korištenje u titraciji i odabiru doze varfarina liječnicima olakšava praćenje i titraciju uz visoku točnost (54). Veliko multicentrično randomizirano istraživanje iliustriralo je korisnost upotrebe računalnih programa PARMA i DAWN AC za kalkulaciju doze varfarina u 32 medicinska centra iz 13 zemalja. U istraživanje je bilo uključeno 13 219 bolesnika, dozu u 6503 određivalo je medicinsko osoblje, a kod njih 6716 korištena je pomoć računalnog programa. Broj nuspojava bio je manji pri korištenju računalnog programa nego pri standardnom određivanju doze ($P = 0,01$), a u grupi bolesnika s dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom bio je smanjen za 24 % ($P = 0,001$) te je TTR bio značajno bolji ($P < 0,001$) (55). Kasnija farmakoekonomska analiza ove studije dokazala je kako je korištenje ovih programa i farmakoekonomski isplativo, s ukupnom uštedom od 51 funte po bolesniku (56).

Korištenje algoritama za titraciju doze vrlo je važno pri započinjaju terapije varfarinom u starijih hospitaliziranih bolesnika zbog osjetljivosti na varfarin. Korištenje

algoritama u ovoj osjetljivoj skupini bolesnika pomaže u predviđanju doze, što rezultira brzim postizanjem ciljane vrijednosti INR-a uz mali broj supraterapijskih vrijednosti INR-a (57).

Empirijsko doziranje najčešće se koristi u bolesnika koji već uzimaju varfarin tako da im se korigira doza za 10 – 20 % tjedno. Postoje, također, i dostupni validirani algoritmi na internetu koji koriste kombinacije svih dostupnih faktora koji mogu utjecati na doziranje. Unatoč tome što neki razvijeni zdravstveni sustavi poput britanskog imaju definirane algoritme i protokole za titraciju varfarina, otkrivena je velika varijabilnost u doziranju kod uključivanja varfarina u liječenje (58).

Prema trenutno odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka varfarina ne postoje nuspojave koje se pojavljuju vrlo često. Česte nuspojave s incidencijom između (≥ 1/100 do <1 do 10 bolesnika) su krvarenja, mučnina, povraćanje i proljev. Ukupna stopa krvarenja iznosi oko 8 % godišnje za sve vrste krvarenja, koje uključuju manja (6 % godišnje), teška (1 % godišnje) i fatalna krvarenja (0,25 % godišnje).

Sustavni pregledni članak Roskell i suradnika na 47 studija pokazuje da je sveukupna incidencija velikih krvarenja 2,1 na 100 bolesnika godišnje (raspon 0,9 – 3,4 na 100), prema podacima randomiziranih kliničkih pokusa (RCT, engl. *randomized control trial*) i 2 na 100 bolesnika godišnje (raspon 0,2 – 7,6) u opservacijskim studijama, što je slično. Veća heterogenost u opservacijskim studijama može reflektirati veću varijabilnost skrbi u realnom životu (59).

Najčešći čimbenik rizika za intrakranijalno krvarenje neliječena je ili nekontrolirana hipertenzija. Ishemijski događaji koji se mogu dogoditi zbog neadekvatnog liječenja varfarinom (subdoziranosti, niskog TTR-a) u obliku ishemijskog moždanog udara ili tromboembolija u literaturi se također smatraju nuspojavama. Pojavnost nuspojava korelira s kvalitetom liječenja, točnije TTR-om, broju vrijednosti INR-a unutar raspona i varijabilnošću INR-a kao novijim boljim prediktorom smrtnosti, hospitalizacija, ishemije i krvarenja (60). Varfarin se prepoznaje kao jedan od lijekova s najvišim rizikom nuspojava krvarenja koje zahtijevaju hospitalizaciju (61), a cijena liječenja jedne nuspojave krvarenja na bazi četverodnevnog bolničkog liječenja procjenjuje se na 9906 američkih dolara (62). Liječenje nuspojava krvarenja ovisi o opsegu krvarenja, mjestu i laboratorijskim nalazima. Pri povišenom INR-u, ukoliko nema znakova krvarenja ili je krvarenje blaže, preporučuje se

preskočiti uzimanje doze varfarina. Vitamin K, koji se može primijeniti oralno ili parenteralno, djeluje sporo, oralnom primjenom promjena INR-a u roku 24 h, parenteralnom primjenom promjena INR-a u roku 4 – 6 h te se može dati kod blažih krvarenja kad je INR niži od 8 (63). Kod većih krvarenja, osim prekida terapije varfarinom i potpornih mjera, aplicira se svježe smrznuta plazma (FPP, engl. *fresh frozen plazma*) i koncentrat protrombinskog kompleksa (PCC, engl. *prothrombin complex concentrate*). U sistemskom preglednom članku razmatrana je korisnost primjene K vitamina u bolesnika s INR-om između 4,5 i 10 bez znakova krvarenja. Zaključeno je da davanje K vitamina u ovih bolesnika uzrokuje nesignifikantnu vjerojatnost da će stabilizirati INR (1,95; 95 % CI, 0,88 – 4,33) te nesignifikantan porast rizika od smrti, krvarenja ili tromboembolije, što pokazuje da bolesnici neće imati korist od primjene K vitamina uz standardnu metodu prekida uzimanja varfarina (64).

Kod bolesnika na varfarinu danas se koriste kalkulatori rizika pojave krvarenja, kao ATRIA (65) te najpoznatiji i najprihvaćeniji HAS-BLED (akronim od engl. *hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly 65 , drugs/alcohol concomitantly* - hipertenzija, abnormalna jetrena funkcija, moždani udar, krvarenje ili sklonost krvarenju u anamnezi, labilne vrijednosti INR-a, osobe starije od 65 godina, istodobna upotreba alkohola i drugih lijekova). Ovaj kalkulator predviđa jednogodišnji rizik velikog krvarenja. Svaki faktor rizika boduje se jednim bodom, a za svaki dodatni bod godišnji rizik nuspojave velikog krvarenja raste za 1,5 % (66). Postoji preklapanje elementa kalkulatora za rizik moždanog udara kod fibrilacije atrija (CHA_2DS_2-VASc) i HAS-BLED kalkulatora zbog faktora dobi i prethodnog moždanog udara, ali neizravno i drugih, što u praksi znači da većina bolesnika s visokim rizikom za moždani udar ima i povišen rizik krvarenja od antikoagulansa.

Ravnoteža koristi i rizika varfarina najbolja je unutar terapijskog raspona INR-a 2 – 3. Naime, većina tromboembolija i ishemijskih moždanih udara događa se izvan ovog najčešćeg terapijskog raspona (38,67,68). Rizik krvarenja eksponencijalno raste kod vrijednosti INR-a iznad 3,5, a rizik ishemije jednako se povećava kod subterapijskih vrijednosti INR-a. Metaanaliza na 55 789 bolesnika pokazala je da je incidencija moždanog udara ili sistemske embolije 1,66 % godišnje (95 % CI, 1,41 % – 1,91 %), a rizik velikih krvarenja od 1,4 – 3,4 % godišnje (69).

Strategije za smanjenje rizika nuspojava krvarenja usmjerene su na kontrolu popratnih bolesti i navika koje su rizične za krvarenje. Prvenstveno, nužno je dobro kontrolirati hipertenziju u bolesnika s fibrilacijoim atrija na varfarinu jer je ona usko povezana s intrakranijalnim krvarenjem (70). Nakon što se uspostavi normotenzija čak i u bolesnika koji su imali ovu nuspojavu, nužno je ponovno koristiti antikoagulacijsku terapiju jer to smanjuje pojavnost ishemijskog moždanog udara.

1.8 Učinkovitost liječenja i čimbenici koji na nju utječu

Učinkovitost liječenja varfarinom ovisi o brojnim kompleksnim faktorima, uključujući genetičke, kliničke i socioekonomske kao što su farmakogenetički profil, indikacija za liječenje i popratne bolesti, popratna terapija, funkcija jetre i bubrega, adherencija, dob, spol, stupanj obrazovanja i drugi (71,72).

Budući da kvaliteta liječenja ovisi o brojnim faktorima, starija istraživanja nisu točno mogla odrediti prediktore kvalitete. Primjerice, nakon jednogodišnjeg praćenja bolesnika prediktori stabilnog INR-a ostali su neidentificirani, ali moguće povezni sa starijom dobi, muškim spolom i odsustvom kroničnog srčanog zatajenja (73). Sada su dostupni kalkulatori koji predviđaju kvalitetu liječenja varfarinom, tzv. SAMe-TT_2R_2 (74), validirani na kohortama pacijenata, a mogu se koristiti i pri odlučivanju jesu li pacijenti pogodniji kandidati za direktne oralne antikoagulanse (DOAC, engl. *direct oral anticoagulant*) nego za varfarin. SAMe-TT_2R_2 je akronim od engleskih riječi za spol (engl. *sex*), dob višu od 60 godina (engl. *age*), hipertenziju, dijabetes, koronarnu bolest, infarkt miokarda, kronično srčano zatajenje, perifernu vaskularnu bolest, bolest bubrega ili jetre (engl. *medical history*), lijekove interaktante (engl. *treatment*), pušenje (engl. *tobacco use*) i rasu (engl. *race*). Svaki element nosi po jedan bod, osim pušenja i pripadnosti rase različite od bjelačke što nosi dva boda. Što je zbroj bodova viši, raste rizik krvarenja, krvožilnih incidenata i mortaliteta, a kalkulator dobro predviđa i sve nuspojave krvarenja (75). Ako je zbroj rezultata jednak ili viši od dva, prednost u odnosu na varfarin daje se DOAC-ima jer je predviđena kvaliteta liječenja varfarinom suboptimalna.

Adherencija

Adherencija se definira kao stupanj u kojem je ponašanje osobe u skladu s preporukama pružatelja medicinske skrbi u pogledu uzimanja terapije, pridržavanja dijete i promjena životnih navika (76). Različite metode mjerenja adherencije koriste se i susreću u literaturi, a svaka ima prednosti i nedostatke. Osim direktnih metoda, kao što je mjerenje broja primijenjenih tableta, češće se koristi indirektno mjerenje adherencije upitnicima – Morisky skala (MMAS, engl. *8-item Morisky Medication Adherence Scale*), vizualno analogna skala (VAS, engl. *Visual Analogue Scale*) i mjerenje adherencije brojem realiziranih recepata (MRA, engl. *Medication refill adherence*) (77).

Adherencija značajno utječe na sve ishode liječenja te se danas smatra jednim od najvažnijih terapijskih problema (76). Dodatnu važnost adherencije u liječenju varfarinom potencira i potreba za redovitim laboratorijskim praćenjem, odabirom prehrane, promjenom doze s vremenom i različite sheme doziranja varfarina, pri čemu su doze nejednoliko raspoređene na dane u tjednu. Adherencija je pak s druge strane ovisna o socioekonomskim značajkama bolesnika, primjerice spolu, dobi ili razini obrazovanja, stupnju siromaštva, riziku za moždani udar, kognitivnoj funkciji (78,79). Bolja adherencija u uzimanju varfarina korelira i s drugim aspektima liječenja kao što su pridržavanje dijete i posjeti laboratoriju. Veća adherencija u primjeni lijeka rezultira i većom adherencijom prema ostalim aspektima liječenja (80).

Kod bolesnika na terapiji varfarinom adherencija korelira s ishodima. U istraživanju provedenom elektronskim praćenjem uzimanja varfarina otkriveno je da je čak 92 % bolesnika uzelo jednu nepropisnu dozu, 36 % propustilo je više od 20 % doza, a 4 % imalo je više od 10 % dodatnog uzimanja doze, što je utjecalo na ishode kvalitete i sigurnosti liječenja (81,82). Pacijenti koji dulje koriste varfarin pokazuju bolju adherenciju od pacijenata koji terapiju tek započinju (83). U istraživanju adherencije pomoću MEMS metode (engl. *medication event monitoring systems*), posebnim bočicama koje elektronski bilježe svako otvaranje, prediktori loše adherencije bili su stupanj obrazovanja, radni status, kognitivna funkcija i mentalno zdravlje (84).

Interakcije varfarina s bolestima i hranom

Bolesti koje značajno utječu na učinkovitost liječenja varfarinom bolesti su štitnjače, jetre, bubrega, infekcije te kronično srčano zatajenje (85).

Hipertireoza ili hipotireoza utječu na dozu varfarina potrebnu za ostvarivanje farmakološkog učinka u odnosu na eutirozno stanje. Pacijenti s hipotireozom slabije reagiraju na varfarin te im je potrebna veća doze varfarina u odnosu na eutirozne pacijente, vjerojatno zbog smanjenog katabolizma faktora koagulacije. U bolesnika s hipotireozom liječenih varfarinom primijećen je čak dvostruki porast potrebne doze varfarina (86).

Hipertireoza uzrokuje povećanu osjetljivost na varfarin te je potrebna manja doza za postizanje učinka nego kod eutiroze. U hipertireozi povećana je sinteza, ali i razgradnja faktora koagulacije ovisnih o K vitaminu. Budući da varfarin smanjuje karboksilaciju faktora koagulacije i smanjuje njihovu biološku aktivnost sinteza im se smanjuje a razgradnja je zbog hipertireoze povećana. Ova dva mehanizma dovode do povećane osjetljivosti na varfarin u odnosu na eutirozno stanje (86). U bolesnika s bolestima štitnjače koji uzimaju varfarin potrebno je često praćenje INR-a, kao i pažljivija titracija doze dok se pacijent liječenjem uvodi u eutiroidno stanje.

Bolesti jetre utječu na smanjenu sintezu faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K. Kod bolesti jetre interpretacija rezultata INR-a ograničena je te je potrebno pažljivo titrirati dozu i motriti na znakove krvarenja (87). Istraživanja na bolesnicima s terminalnom bolesti jetre prije transplantacije pokazala su kako nalaz INR-a u takvih bolesnika može imati bolju prognostičku vrijednost ukoliko se provede posebna kalibracija za nalaz INR-a. Takva kalibracija tromboplastina na plazmama bolesnika s cirozom pouzdanija je za tumačenje (88).

Varfarin je antikoagulacijski lijek izbora kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom, osobito u značajno smanjenoj funkciji sa stupnjem glomerularne filtracije nižom od 30 ml/min, kao i kod dijaliziranih pacijenata. U pacijenata s kroničnim bubrežnim zatajenjem potrebna je niža doza varfarina za postizanje kliničkog učinka; pri klirensu kreatinina 30 – 60 ml/min/1,73m^2 oko 10 % niža, a pri klirensu manjem od 30 ml/min/1,73m^2 20 % niže doze (89). Kronično bubrežno zatajenje povezano je s većim brojem nalaza INR-a izvan terapijskog raspona te povećanim rizikom krvarenja (7).

Kronično srčano zatajenje, točnije egzarcebacije ove bolesti uzrokuju povećanu osjetljivost na varfarin. Pretpostavljeni mehanizam ovog fenomena je kongestija i disfunkcija jetre, uz smanjenu oksigenaciju i sintezu faktora koagulacije (90). Kod bolesnika s pogoršanjem kroničnog srčanog zatajenja potrebno je pomnije praćenje vrijednosti INR-a kao i pažljivija titracija doze.

Interakcija varfarina s hranom odnosi se ponajviše na hranu kao izvor K vitamina o čijem unosu ovisi sinteza faktora koagulacije, a posljedično i doza potrebna za klinički učinak. Ključan je ujednačen unos K vitamina hranom kako se bi se osigurala stabilnost vrijednosti INR-a kao rezultat titracije doze varfarina prema unosu K vitamina hranom. Izvor K vitamina u hrani u obliku je filokinona, dok melakinone mogu sintetizirati bakterije crijevne flore. Preporučen dnevni unos za odrasle osobe iznosi oko 120 μg (91). Istraživanja su pokazala da povećanje unosa za 100 μg dnevno snizuje vrijednost INR-a za 0,2 jedinice (92). U randomiziranoj studiji Franca i suradnika kod bolesnika na dijeti siromašnoj K vitaminom tijekom četiri dana INR je porastao za 0,7 jedinica, dok je kod bolesnika na dijeti bogatoj vitaminom K zabilježen pad INR-a za 0,3 jedinice (93). Učinkovitost liječenja bolja je, a varijabilnosti izmjerenih vrijednosti INR-a manje u pacijenata koji su ujednačenim unošenjem vitamina K hranom (94). Zeleno lisnato povrće poput kelja, špinata, peršina i endivije najbogatiji je izvor K vitamina u uobičajenoj prehrani. Unos K vitamina definiran je kao relevantan faktor koji utječe na kvalitetu liječenja varfarinom te se za vrijeme terapije varfarinom mora procjenjivati i pratiti (93,95). Neka istraživanja dokazala su da u bolesnika s velikom varijabilnosti INR-a konzistentan unos K vitamina putem suplemenata u dozi od 100 i 150 μg dnevno može stabilizirati INR (96,97). Cochraneova metaanaliza iz 2014. godine u svom zaključku o utjecaju suplementacije K vitaminom na stabilnost INR-a pri liječenju varfarinom ističe dokazane učinke, ali i potrebu za provođenjem većih studija za dokaz korisnosti ove intervencije (98).

1.9 Interakcije varfarina s lijekovima i dodacima prehrani

Zbog svojih farmakokinetičkih svojstava varfarin ima velik potencijal za stupanje u interakcije s lijekovima te je jedan od lijekova s najviše istraženih i dokumentiranih interakcija. Osim potencijalnih interakcija, u literaturi se bilježi i mnogo klinički značajnih interakcija s lijekovima koje mogu imati učinak na promjenu zdravstvenog stanja pacijenta, pa čak i biti fatalne.

Interakcije lijekova prema mehanizmu dijele se na farmakokinetičke, kada lijek interaktant uzrokuje promjene u apsorpciji, distribuciji, metabolizmu ili eliminaciji drugog lijeka, te farmakodinamičke kada se interakcija događa na mjestu djelovanja izravno ili posredno.

Klinički značajne interakcije s lijekovima mnogobrojne su te su izravno povezane s rizikom krvarenja i lošijom kvalitetom liječenja, posebno u starijih pacijenata (99,100). Gotovo 50 % nuspojava krvarenja na varfarinu prijavljenih u Norveškoj povezano je s interakcijama lijekova (101). Posebno su ugroženi stariji bolesnici na varfarinu zbog uzimanja većeg broja lijekova. U američkom istraživanju na 17 661 bolesniku starije životne dobi 4,1 % hospitalizirano je zbog krvarenja uzrokovanog interakcijama lijekova s varfarinom (99). Za probir interakcija i analizu njihove kliničke značajnosti potrebno je koristiti relevantne baze podataka kao što su Lexicomp® ili Micromedex®, zbog mnogobrojnosti interakcija i aktualnosti podataka. Više istraživanja pokazalo je da različiti izvori informacija o interakcijama varfarina vrlo nesukladno klasificiraju interakcije i njihovu značajnost, što potencijalno može dovesti do kliničkih posljedica (102,103). Stariji izvori o interakcijama naglašavaju značajne interakcije s azolnim i makrolidnim antibioticima, kinolonima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima, statinima, amiodaronom, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i flurouracilom (104), dok se novijom pretragom na Lexicompu® nalazi 268 dokumentiranih interakcija. Od induktora koji povećavaju klirens varfarina, smanjujući mu koncentraciju u plazmi i učinkovitost, izdvajaju se rifampicin, barbiturati, stariji antiepileptici, karbamazepin i grizeofulvin (105). Istraživanje Smontare pokazuje visok stupanj interakcija s varfarinom u hrvatskih bolesnika, pri čemu gotovo 70 % bolesnika na terapiji njime uzima lijek koji stupa u klinički značajnu interakciju s varfarinom (106). Najčešći interaktanti s potencijalnom interakcijom stupnja C kliničke značajnosti prema Lexicompu® bili su simvastatin, ranitidin, fluvoksamin te fiksna kombinacija tramadola i paracetamola, dok su stupnja D bili amiodaron, metilfenobarbiton, tiamazol i ketoprofen. Razvojem novijih nesteroidnih protuupalnih lijekova, selektivnih inhibitora cikooksigenaze tipa 2, COX-2 (engl. *cyclooxignase 2*), njihovo se propisivanje povećalo zbog određenih prednosti u odnosu na klasične nesteroidne protuupalne lijekove. U svjetlu značajnosti interakcija novijih COX-2 inhibitora s varfarinom u odnosu na već poznate i česte interakcije klasičnih COX-1 (engl. c*yclooxigenase 1*) inhibitora i varfarina, nisu pronađene značajne razlike. Rizik krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava pokazao se sličan u bolesnika

starije životne dobi. U jednogodišnjem istraživanju od 98 821 bolesnika na varfarinu 361 bio je primljen u bolnicu zbog krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava. Prilagođena analiza pokazala je da je kod bolesnika koji su uzimali COX-2 inhibitore rizik krvarenja ukupno bio viši (OR, 1,9; CI95 % 1,4 – 3,7), za celekoksib (OR, 1,7; CI 95 % 1,2 – 3,6), za rofekosib (OR, 2,4; CI95 % 1,7 – 3,6) (107).

Istraživanja na većim uzorcima bolesnika pokazuju sukladne rezultate, kao istraživanje u Finskoj na 148 536 bolesnika na varfarinu (108). Dvije trećine ovih bolesnika imali su propisan interaktant, dok je 57 % u slobodnoj prodaji kupilo lijek koji potencijalno stupa u klinički značajnu interakciju s varfarinom. Najčešći propisani interaktanti bili su paracetamol, simvastatin, tramadol, levotiroksin, nesteroidni protuupalni lijekovi. Howard i suradnici na uzorku 256 bolesnika starijih od 65 godina otkrili su da njih polovica nakon otpusta iz bolnice u terapiji dobije lijek koji povećava rizik krvarenja. Najčešće su to antibiotici i antiagregacijski lijekovi, a 20 % bolesnika ima u terapiji više od jednog lijeka interaktanta, što ukazuje na potrebu redovitog nadzora terapije zbog izbjegavanja interakcija (109). Studija Lane i suradnika na više od 4 milijuna bolesnika identificirala je čak 110 192 bolesnika (42,6 %) kojima je propisan antimikrobni lijek visokog rizika interakcije s varfarinom (trimetoprim sa sulfametoksazolom, levofloksacin, ciprofloksacin, metronidazol ili flukonazol) (110).

Bezreceptni lijekovi predstavljaju opasnost kod bolesnika s varfarinom jer nisu pod kontrolom liječnika, pa je pri odabiru bezreceptnih lijekova u izbjegavanju interakcija ključan ljekarnik. Australska iskustva pokazuju da educirani ljekarnici mogu spriječiti značajne interakcije varfarina s OTC nesteroidnim protuupalnim lijekovima u bolesnika na varfarinu, čime se sprečava velik broj nuspojava (111). Značajna je i interakcija varfarina s paracetamolom koji je lijek izbora za bol i povišenu tjelesnu temperaturu u svim dobnim skupinama. Opasnost ove interakcije među prvima su 1998. prepoznali Hylek i suradnici studijom na bolesnicima iz primarne zdravstvene zaštite ispitujući uzroke povišenja INR-a. U ovom istraživanju identificirali su uzimanje paracetamola kao faktor rizika za povišenje INR-a ovisno o dozi. Ukupno tjedno uzimanje paracetamola u dozi od 9,1 g i više bilo je povezano sa desetorostrukim rizikom za INR viši od 6 (CI95 % 2,6 – 37,9) (112). Kasnija istraživanja potvrdila su značaj interakcije. Primijećeno je da kod uzimanja 4 g paracetamola dnevno u bolesnika na varfarinu INR raste brzo te je značajno povećan nakon tjedan dana uzimanja u odnosu na placebo P = 0,002, a porast INR-a nakon tjedan dana prosječno iznosi 1,20 ± 0,62

jedinica INR-a (113). Sličan efekt potvrđen je i kod uzimanja 2 g paracetamola dnevno. Stoga je u bolesnika na varfarinu nužno kontrolirati period uzimanja paracetamola, kao i dozu (114).

Postoje brojni dodaci prehrani koji sami pokazuju učinak na koagulaciju. Prema literaturi, ističu se oni koji u sustavu sadrže bijeli luk *(Allium sativum*), ginkgo *(Gingko biloba*), ginseng *(Panax ginseng*), đumbir (*Zingiber officinale)*, kinesku anđeliku *(Angelica sinensis)*, kamilicu *(Matricaria chamomilla)*, pasifloru *(Passiflora incarnata)*, zatim vitamin E, riblje ulje, polikonazol, glukozamin, likopen, taurin, selen, te brojni drugi (115). Upitna je klinička značajnost ovih interakcija jer je većina podataka o interakcijama proizašla iz *in vitro* modela ili prijavljenih slučajeva, a manji broj iz randomiziranih studija, i to uglavnom na vrlo malim uzorcima.

Različiti pregledni članci sistematiziraju relevantnost ovih interakcija, pri čemu se kao vrlo vjerojatni interaktanti prepoznaju brusnica *(Vaccinium macrocarpon)*, soja *(Glycine max Merr.)*, gospina trava *(Hypericum perforatum)* i crvena kadulja *(Salvia miltiorrhiza)* (116,117). Ove interakcije rezultiraju smanjenjem učinka varfarina, osim kod brusnice koja mu pojačava učinak.

Oprečni podaci postoje za interakciju ginkga i varfarina. Oni pokazuju kako u zdravih osoba koje su primjenjivale ginkgo i varfarin ginkgo ne utječe značajno na INR ili kinetiku varfarina (118), dok postoje prikazi slučajeva o interakciji te se istovremena upotreba ne preporučuje.

Uključivanje i isključivanje bilo kojeg lijeka u terapiji bolesnika s varfarinom treba pratiti zbog potencijanih interakcija s varfarinom te prema tome prilagoditi terapiju, izabrati drugi lijek ili pratiti INR zbog mogućih interakcija.

1.10 Specifična obilježja starijih ruralnih bolesnika liječenih varfarinom

Farmakodinamika i farmakokinetika lijekova izmijenjena je u osoba starije životne dobi, a stariji bolesnici vrlo često uzimaju veći broj lijekova, što ih čini rizičnom skupinom bolesnika (119,120). Najčešća indikacija za liječenje varfarinom je fibrilacija atrija čija se incidencija povećava s dobi, a upravo stariji bolesnici čine većinu onih koji uzimaju varfarin.

Ipak, dio bolesnika starije životne dobi s indikacijom za primjenu antikoagulansa ne uzima lijek, što predstavlja velik rizik za razvoj tromboembolije (121). Istraživanja na starijoj populaciji mnogo su puta dokazala korist primjene varfarina kad je indiciran, bez obzira na visoku dob, jer on značajno smanjuje dvogodišnji mortalitet (122). Posebno ranjivu skupinu čine stariji bolesnici u domovima za starije i nemoćne. Studija na uzorku 13 507 takvih bolesnika identificirala je 1767 onih s indikacijom za primjenu varfarina, od čega je samo polovica bolesnika u terapiji imala i varfarin (123) .

U starijoj dobi izražene su promjene koje utječu na farmakokinetiku lijeka. Najznačajnije su povećanje udjela masnog tkiva, smanjenje mišićne mase, smanjenje koncentracije albumina plazme, smanjenje funkcije bubrega i jetre. U usporedbi s mlađim bolesnicima oni starije dobi zahtijevaju manju dozu varfarina za postizanje kliničkog učinka, pri čemu je kod žena starije dobi u usporedbi s muškarcima potrebna niža doza (53). Fenomen se objašnjava smanjenim metabolizmom varfarina.

U starijoj dobi značajan je rizik od pada, što je dodatna opasnost za bolesnike na varfarinu zbog komplikacija i povezanosti s intrakranijalnim krvarenjem (124). U velikoj kohorti 7156 starijih bolesnika na varfarinu incidencija pada je niska i iznosi 1,1 %. Također, pad je povezan i s povišenim rizikom od tromboembolije ($P = 0,01$) i sveukupnom smrtnošću ($P < 0,001$), velikim krvarenjem (HR 3,32 [1,23 – 8,91]; $P = 0,02$), ali ne i hemoragijskim moždanim udarom (125).

Pacijenti starije dobi u češćem su riziku prekomjerene antikoagulacije. U godišnjem praćenju bolesnika dobi 80 – 89 godina četvrtina ima vrijednosti INR-a iznad 5 (126). Porast opasnih nuspojava intrakranijalnih krvarenja bilježi se nakon 85. godine života. Važan zaključak ovog istraživanja bio je da vrijednosti INR-a ispod 2 kao subterapijske i teoretski manje rizične za intrakranijalno krvarenje nisu bile protektivni faktor za ovu nuspojavu te je i u ovako starih bolesnika potrebno održavati INR u rasponu 2 – 3 (127). Adherencija je u starijih bolesnika smanjena te direktno ovisi o stupnju educiranosti bolesnika o njegovu liječenju varfarinom. Bolje educirani bolesnici ujedno su i adherentniji (128).

Ruralno područje ovisno o razvijenosti države može predstavljati barijeru za pružanje kvalitetne zdravstvene skrbi i usluga kliničkog farmaceuta, što su utvrdili Patterson i suradnici na uzorku bolesnika većem od 3 milijuna (129). Bolesnici na varfarinu zahtijevaju čest posjet

laboratoriju i liječniku, što u uvjetima ruralnog života može biti otežano. Čak i u ekonomski razvijenim državama urbani bolesnici s fibrilacijom atrija češće primaju varfarin od onih iz ruralnih područja, premda su rizici od moždanog udara slični za obje skupine bolesnika (130). Velika studija provedena na 56 490 bolesnika starije životne dobi pokazala je da postoji gubitak praćenja u ovakvih bolesnika te da ne obavljaju redovito laboratorijsko mjerenje INR-a. Rizik od gubitka praćenja bolesnika bio je povezan s rasom, siromaštvom, demencijom, depresijom i udaljenošću od mjesta pružanja zdravstvene skrbi (131). U kineskom istraživanju na starijim ruralnim bolesnicima otkrivena je incidencija atrijske fibrilacije od 2,3 %, a tek 38,9 % koristilo je neki antitrombotik te samo 5,9 % varfarin, iako je 98,4 % bolesnika imalo CHA_2DS_2-VASc zbroj veći od jedan. Dominantni uzroci prema istraživačima bili su odgađanje rane detekcije fibrilacije atrija i nepoznavanje rizika moždanog udara (132). Retrospektivne studije provedene u Kanadi pokazale su kako su ishodi liječenja i korištenje varfarina između urbanih i ruralnih bolesnika usporedivi (133). Ljekarnici mogu biti ona karika u zdravstvenom sustavu pomoću koje se barijere u pružanju skrbi bolesnicima na terapiji varfarinom mogu premostiti. Nove tehnologije, telemedicina, korištenje aplikacija i interneta ili telefonskih poziva može pomoći u pružanju zdravstvene skrbi izoliranom ruralnom stanovništvu. Primjer za to svakako je studija Zhanga i suradnika o korištenju *chat* platforme u praćenju ruralnih kineskih bolesnika na varfarinu i titraciji doze, čime su postigli kvalitetan TTR od 73,1 ± 14,3 % bez većih tromboembolijskih ili hemoragijskih nuspojava u bolesnika (134).

1.11 Pregled literature o ljekarničkim intervencijama kod bolesnika na varfarinu

Ljekarnici sudjeluju u optimizaciji terapije varfarinom u različitim modelima skrbi putem razvijenih protokola za praćenje bolesnika unutar antikoagulacijskih klinika i izvan njih. Takve klinike ustrojavaju se za ležeće bolesnike (eng. *inpatient*) i one izvan bolnica (eng. *outpatient*). Za izvanbolničke bolesnike usluge ove vrste mogu pružati klinike u sklopu bolnica ili izvan njih, na primjer u sklopu primarne zdravstvene zaštite ili čak posebne ljekarne. Rad takvih klinika dotiče sve faze liječenja varfarinom – uvođenje varfarina ili praćenje kroničnih bolesnika, mjerenje INR-a, titraciju doze, recentnije i farmakogenetičke nalaze, analizu interakcija, edukaciju bolesnika i ostalo. Intervencije ljekarnika sežu od edukacijskih do kliničkih i vrlo često su sveobuhvatne, što je nužno zbog brojnih faktora koji utječu na kvalitetu liječenja. Brojne publikacije izvještavaju o pozitivnim učincima ljekarničkih intervencija u farmakoekonomskom smislu, humanističkom kroz povećanu kvalitetu života bolesnika i kliničkom kroz poboljšanje učinkovitosti i sigurnosti liječenja. U praksi najjednostavnija intervencija, ona edukacijska, ima utjecaj na poboljšanje kvalitete liječenja. Clarkesmith i suradnici dokazali su u randomiziranom TREAT istraživanju kako edukacija bolesnika koji započinju korištenje varfarina ima pozitivan utjecaj na kvalitetu u prvih šest mjeseci liječenja. U usporedbi sa standardnom skrbi, edukacija od strane ljekarnika rezultirala je višim TTR-om (76,2 % *vs.* 71,3 %) i povećanjem znanja bolesnika, ali se prednost izgubila nakon godinu dana, što pokazuje potrebu za kontinuiranom edukacijom bolesnika na varfarinu (135). Slično je potvrđeno usporedbom kohorte od 156 bolesnika sa i bez intervencije ljekarnika. Vrijednost TTR-a bila je značajno viša u intervencijskoj skupini (63,4 % ± 18,9 % *vs.* 52,5 % ± 18,2 %; P = 0,006) (136). Edukacija potpomognuta novim tehnologijama kao što su videosnimke skraćuje trajanje edukacije bolesnika, a ishodi edukacije su dobri (137). Program edukacije u randomiziranom istraživanju Pernoda i suradnika u vremenu praćenja od tri mjeseca rezultirao je sa četverostruko manjom incidencijom nuspojava u intervencijskoj skupini bolesnika. Korištenje POCT (engl. *point of care testing*) uređaja za praćenje INR-a iz kapilarne krvi iz prsta slično je kao korištenje glukometra u kontroli dijabetesa te je rutinsko u mnogim zdravstvenim sustavima. Korištenje POCT-a dobro educiranom bolesniku omogućuje i samopraćenje INR-a, pa čak i uspješnu titraciju varfarina s dobrim kliničkim ishodima, što potvrđuju i metaanalize (138). Edukaciju

bolesnika o samopraćenju INR-a POCT-om i titraciji doze provode ljekarnici, što rezultira boljim kliničkim ishodima, farmakoekonomski je isplativo, a pozitivno utječe i na kvalitetu života bolesnika (139,140). Točnost POCT-a dokazana je brojnim publikacijama u smislu preciznosti i točnosti u usporedbi s validiranim laboratorijskim metodama (141–144), osim u područjima viših vrijednosti INR-a iznad 3,5 (145). Randomizirano istraživanje iz Švedske potvrdilo je da korištenje POCT-a omogućuje jednako kvalitetno liječenje izraženo kao TTR u odnosu na standardno laboratorijsko praćenje, uz uštedu od 624 švedskih kruna godišnje po bolesniku (146).

Antikoagulacijske klinike vode gotovo isključivo ljekarnici ili ljekarnici u suradnji s liječnicima i medicinskim sestrama kao kolaborativnu praksu. To zahtijeva posebnu edukaciju i akreditaciju, stoga ih uglavnom vode klinički farmaceuti uz uvjet kontinuiranog stručnog usavršavanja i formalizirane edukacije i treninga. Zanimljiv rad Chana i suradnika pokazao je potrebu za standardizacijom procesa u liječenju izvanbolničkih bolesnika na varfarinu u Americi. Analizirajući 9113 bolesnika s fibrilacijom atrija koji su se liječili u 20 različitih centara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, zaključili su kako je samo polovica bolesnika s indikacijom za varfarin njime i liječena, a varijacije u liječenju sezale su od 25 – 80 % (147). Nadzor nad kvalitetom rada antikoagulacijskih klinika vrlo je složen te obuhvaća mjerenje mnogo parametara kako bi kvaliteta bila optimalna, a analiza omogućila identifikaciju problema i poboljšanje. Rose i suradnici publicirali su vrijedan rad o kontroli kvalitete antikoagulacijskih klinika za ratne veterane u Americi. Nakon otkrića lošeg prosjeka TTR-a u više od 100 klinika (prosjek TTR-a 58 %) uvedeni su dodatni indikatori kvalitete za otkrivanje uzroka loše kvalitete i njihovo poboljšanje – vrijeme do terapijskog INR-a nakon INR-a izvan terapijskog raspona, broj bolesnika za koje je nastupio prekid, tj. gubitak praćenja, prosjek INR-a svih bolesnika jedne klinike, što je rezultiralo poboljšanjem TTR-a (148). Wilson i suradnici uspoređivali su kvalitetu i sigurnost liječenja varfarinom između antikoagulacijskih klinika i liječnika obiteljske medicine u randomiziranom istraživanju u Kanadi. Vrijednosti TTR-a bolesnika iz antikoagulacijskih klinika u odnosu na kontrole bile su značajno bolje (82 % *vs.*76 %, P = 0,034). Visoke vrijednosti INR-a češće su se pojavljivale u bolesnika liječenih kod obiteljskih liječnika (40 % *vs*. 30 % P = 0,005), a u incidenciji nuspojava nije bilo značajne razlike (149). Ustrojavanje antikoagulacijskih klinika nedvojbeno donosi dobrobit bolesnicima i zdravstvenom sustavu zbog povećane kvalitete i veće sigurnosti liječenja (150).

Uloge ljekarnika u optimalizaciji terapije varfarinom bolničkih bolesnika (inpatient)

Postoji velik broj publikacija na ovu temu s različitih aspekata i ishoda – učinkovitosti liječenja, sigurnosti s obzirom na nuspojave, kvaliteti života bolesnika, adherenciji.

Uključenje ljekarnika u proces liječenja varfarinom za bolničke bolesnike rezultira bržim postizanjem ciljanih vrijednosti INR-a, manjom varijabilnošću INR-a, boljim predviđanjem potrebne doze, kraćom hospitalizacijom, smanjenom incidencijom nuspojava kao i poboljšanom kvalitetom života bolesnika te je farmakoekonomski isplativo (51,57,159–162,151–158). Jedno od najvećih takvih istraživanja proveli su Bond i suradnici na 717 396 bolesnika iz 955 američkih bolnica. Istraživači su izračunali da su bolnice u kojima ljekarnik nije bio uključen u proces liječenja hospitaliziranih bolesnika s varfarinom u jednoj godini imale 2786 više smrtnih slučajeva, 429 bolesnika više s nuspojavama krvarenja te 8991 transfuziju krvi više zbog krvarenja (163). Korištenje POCT-a u bolnicama također je pokazalo korisnost u smislu povećanja broja nalaza INR-a unutar raspona te se standardno koristi (164). Mali broj studija ne nalazi značajnu razliku u standardnoj skrbi bolesnika i onoj koja uključuje antikoagulacijsku kliniku za bolničke bolesnike; razlika u korist antikoagulacijske klinike nađena je za smanjen broj interakcija te manji broj supraterapijskih vrijednosti INR-a (165).

Veliki izazovi i problemi u transferu skrbi iz bolnica u primarnu zdravstvenu zaštitu potvrđeni su u istraživanjima; čak trećina od 2 691 bolesnika koji po otpustu imaju indikaciju za varfarin ne dobija lijek, a oni s propisanim lijekom podižu ga u prosjeku 3 mjeseca nakon otpusta i uzimaju jednu godinu (166). Savjetovanje od strane ljekarnika prilikom otpusta smanjuje reshopitalizacije bolesnika na varfarinu. Istraživanje Brunettija i suradnika na dvije skupine po 203 bolesnika (standardna skrb i dodatno savjetovanje ljekarnika pri otpustu) dokazalo je smanjenje rizika hospitalizacije za 19 %, što ima velik farmakoekonomski značaj (167).

Uloge ljekarnika u optimalizaciji terapije varfarinom izvanbolničkih bolesnika (outpatient) i bolesnika iz ruralnih područja

Transfer skrbi iz bolnice u primarnu zdravstvenu zaštitu vrlo je važan kod bolesnika na varfarinu zbog specifičnosti liječenja, čestog praćenja bolesnika i nerijetko doživotnog uzimanja lijeka. U literaturi opisani modeli sežu od samoedukacije bolesnika (168) do potpunog vođenja terapije varfarinom od strane ljekarnika ili kliničkog farmaceuta (169,170), uz mjerenje INR-a POCT-om i titriranja doze varfarina. POCT testiranje praktično je za korištenje izvan bolnica, a rezultira boljim ishodima i poboljšanjem TTR-a u bolesnika (171). POCT testiranje pokazalo se posebno korisnim u populaciji starijih i ruralnih bolesnika na varfarinu zbog nedostupnosti laboratorija te ga u Australiji uspješno koriste ljekarnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u tim područjima kao i u Kanadi (170,172). Percepcija bolesnika o mogućnosti da prate uspješnost terapije varfarinom mjerenjem INR-a u ljekarnama primarne zdravstvene zaštite pozitivna je (173).

Walraven i suradnici objavili su veliku analizu o kvaliteti liječenja varfarinom iz različitih studija, uključujući podatke na 50 208 bolesnika. Njihova analiza pokazala je vrijednosti TTR-a u ukupnom uzorku bila 63,6 % (CI95 % 61,6 – 65,6). Metaregresijski model pokazao je kako je prediktor za lošiju kvalitetu TTR-a u studijama bilo mjesto studije, točnije prakse primarne zdravstvene zaštite u odnosu na antikoagulacijske klinike i klinička istraživanja (174). Zaključili su kako je nužno prenijeti prakse antikoagulacijskih klinika u primarnu zdravstvenu zaštitu.

Australski ljekarnici imaju izvrsno razvijene usluge ljekarnika u optimizaciji terapije varfarinom čak i kod ruralnih bolesnika, a antikoagulacijske klinike za bolesnike izvan bolnica, prema novijoj literaturi, ustrojavaju se i u ekonomski manje razvijenim zemljama s dobrim učincima, primjerice u Brazilu (175).

Australska iskustva u kolaborativnom modelu skrbi (ljekarnik i liječnik) nakon otpusta pokazala su smanjenje nuspojava i povećanu ustrajnost uzimanja terapija kod bolesnika na varfarinu (176). Starijim bolesnicima na varfarinu dostupna je usluga pregleda terapije u kući od strane ljekarnika. U kohorti takvih ratnih veterana njih 816 primilo je intervenciju te je uspoređeno sa 16 320 kontrola standardne skrbi liječnika, prosječne dobi 81,5 godina. Rizik hospitalizacija i krvarenja između 2. i 6. mjeseca intervencije u intervencijskoj grupi smanjen

je za 79 % (177), ali se efekt kasnije izgubio. Novi Zeland također ima program ljekarničke skrbi za bolesnike na varfarinu u kolaborativnom modelu s liječnicima obiteljske medicine, s odličnim iskustvima bolesnika, liječnika i ljekarnika, što podupire širenje usluge (178).

Sličan program uspostavljen je u Velikoj Britaniji u najvećem ljekarničkom lancu Boots, pod nazivom *Community Pharmacy Anticoagulation Management Service (CPAMs)*. Rezultat sedmogodišnjeg rada na uzorku 2341 bolesnika bio je konzistentno postizanje ciljanih INR vrijednosti i TTR prosjeka 72,5 %, uz iskazano zadovoljstvo pruženom uslugom od strane uključenih bolesnika (179). U Velikoj Britaniji antikoagulacijske klinike za izvanbolničke bolesnike postoje više od petnaest godina. Već su rana istraživanja potvrdila njihov pozitivan učinak na sigurnost i kvalitetu liječenja. Primjerice, još 2004. godine objavljen je rad na uzorku bolesnika starije životne dobi. Tijekom 21 mjeseca praćeno je 402 bolesnika koji su zbog fibrilacije atrija počinjali terapiju varfarinom, prosječne dobi 72 godine. Postignut je prosječan TTR od 66 %, s prosječnim INR-om od 2,4. Godišnja incidencija nuspojava iznosila je 1,7 % (CI95 % 0,4 % – 3,0 %) za velika krvarenja, 16,6 % (CI95 % 13,0 % – 20,2 %) za manja krvarenja, 1,2 % (CI95 % 0,1 % – 2,3 %) za ishemijski moždani udar i 0,3 % (CI95 % 0,2 % – 0,8 %) za tranzitorne ishemijske atake, slično kao u kliničkim ispitivanjima (180).

Dobre rezultate u optimizaciji terapije varfarinom pokazali su klinički farmaceuti konzultirajući bolesnike telefonskim putem. Na uzorku od 6645 bolesnika podijeljenjih u dvije jednake grupe, grupa koja je telefonskim putem primila edukaciju i intervenciju kliničkog farmaceuta u usporedbi sa standardnom liječničkom skrbi imala je 39 % manju šansu za komplikaciju, uz bolju kontrolu INR-a (181). Slično su potvrdili Sudas Na Ayutthaya i suradnici randomiziranim istraživanjem nakon otpusta iz bolnice; kontrolnim telefonskim pozivima od strane kliničkog farmaceuta u usporedbi sa standardnom skrbi postignut je bolji TTR (49,8 ± 34,3 *vs.* 28,0 ± 27,5, P = 0,017), više INR vrijednosti unutar raspona, ali bez razlika u incidenciji nuspojava (182).

Stariji bolesnici na varfarinu imaju veće probleme kod postizanja kvalitetnog liječenja nego mlađi bolesnici. U uzorku 168 bolesnika starijih od 80 godina Tan i suradnici zabilježili su česte psihosocijalne komplikacije kao konzumiranje alkohola, preskakanje doza, utjecaj kognitivnog propadanja, velik broj interaktanata te veći broj nuspojava (183). Istraživači su zaključili da je kod ovakvih ranjivih bolesnika potrebno pojačati resurse u primarnoj

zdravstvenoj zaštiti kao što su korištenje POCT-a te uvesti kućne posjete ljekarnika kako bi se optimiziralo liječenje. Slično su potvrdili i drugi istraživači na uzorku 1521 bolesnika starijih od 75 godina. Ljekarničke intervencije u usporedbi sa standardnom skrbi rezultirale su manjim brojem tromboembolijskih nuspojava, ali povećanim brojem manjih krvarenja (157). Kod bolesnika koji su prelazili na standardnu skrb liječnika nakon skrbi u antikoagulacijskim klinikama koju vode ljekarnici došlo je do pogoršanja kvalitete; 76 % svih nalaza INR-a prije transfera bilo je u željenom rasponu, u usporedbi sa 48 % nakon transfera ($P < 0,001$, $\chi 2$ test) te je smanjeno zadovoljstvo bolesnika (184). Direktni oralni antikoagulansi sve se više upotrebljavaju kao zamjena varfarinu zbog nekih svojih prednosti, ali trenutno zahtijevaju i visoku doplatu, što predstavlja barijeru bolesniku. Čak i u Švedskoj DOAC-e najčešće koriste visokoobrazovani bolesnici s visokim primanjima, a vjerojatnost da ruralni bolesnik započne terapiju DOAC-om u odnosu na urbane dvostruko je niža (185). Vrlo je malo podataka o starijim ruralnim bolesnicima na varfarinu u smislu ljekarničkih intervencija te nema randomiziranih studija. Manji i suradnici publicirali su rezultate iz antikoagulacijske klinike u sklopu bolnice za izvanbolničke bolesnike u ruralnom području Kenije u obliku retrospektivne studije. Uključeno je 178 bolesnika, a prosječan TTR bio je 64,6 %. Godišnje stope većih krvarenja i tromboembolijskih događaja bile su 1,25 % i 5 %. Istraživači su zaključili kako njihova klinika postiže slične rezultate kao i objavljeni podaci iz drugih klinika, uz neke posebnosti, kao što je relativno visok broj osoba zaraženih virusom HIV-a (HIV engl. *human immunodeficiency virus*), što je lokalna značajka (186).

Metaanalize koje su istraživale utjecaj ljekarničkih intervencija i modela skrbi kod bolesnika na varfarinu uglavnom su dokazale dobrobiti. Zhou i suradnici 2016. objavili su sistemski pregledni članak i metaanalizu sa zaključkom da su nejasni učinci intervencija na kvalitetu liječenja, sigurnost i smrtnost, ali da one povećavaju zadovoljstvo bolesnika te trebaju biti dodatno testirane i validirane u budućnosti (187). Entezari-Maleki i suradnici u drugoj metaanalizi na temelju randomiziranih studija zaključili su da između ljekarničkih antikoagulacijskih klinika i uobičajene skrbi nema razlike, a opservacijske studije dokazale su superiornost ljekarničkih antikoagulacijskih klinika u smislu bolje kvalitete i sigurnosti liječenja (188). Manzoor i suradnici, analizirajući samo učinke antikoagulacijskih klinika na razini primarne zdravstvene zaštite, zaključuju da ljekarnici u usporedbi sa standardnim modelima skrbi postižu bolju kvalitetu liječenja, manji broj nuspojava i krvarenja u bolesnika, te uštede u zdravstvenom sustavu (189). Niznik i suradnici proučavali su utjecaj intervencija

kliničkih farmaceuta na ishode u bolesnika s kroničnim bolestima telemedicinom, što je uključivalo i antikoagulirane bolesnike. Najviše studija iz ove analize odnosilo se na intervencije putem telefonskih poziva kao najčešći oblik pružanja skrbi na daljinu. Rezultati ove metaanalize 34 studije iz primarne zdravstvene zaštite potvrđuju ukupno pozitivan utjecaj na ishode liječenja i adherenciju u bolesnika (190).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Varfarin je prepoznat kao lijek povezan s moguće fatalnim komplikacijama te zahtijeva posebno praćenje tijekom liječenja (191). Zbog mnogih faktora koji utječu na učinkovitost i sigurnost liječenja varfarinom, potrebna je suradnja svih dionika u pružanju zdravstvene skrbi bolesnicima na varfarinu. Posebice su rizične skupine starijih bolesnika, a subpopulacija takvih bolesnika u ruralnim područjima ima dodatne prepreke u ostvarivanju zdravstvene zaštite zbog socioekonomskih okolnosti. U Sjedinjenim Američkim Državama godišnje se izda 31 milijun recepata za varfarin, a u četverogodišnjem periodu od 1999. – 2003. zbog komplikacija krvarenja u hitnu službu javilo se prosječno godišnje 29 000 bolesnika (192).

Varfarin je najčešće korišten antikoagulacijski lijek u Hrvatskoj. Prema izvješću Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode o potrošnji lijekova za 2018. godinu za izvanbolničku potrošnju, varfarin se nalazi u 50 najkorištenijih lijekova s 8,93 definiranih dnevnih doza/1000 stanovnika na dan, a također je i na listi ukupno najkorištenijih lijekova u izvanbolničkoj potrošnji sa 8,86 definiranih dnevnih doza/1000 stavnika na dan (193). Demografski trendovi koje bilježi Hrvatska pokazuju da je broj osoba starije životne dobi sve veći, a prisutna je i depopulacija ruralnih područja, pri čemu se u ruralnim područjima povećava broj bolesnika starije životne dobi. Zbog porasta broja starijeg stanovništva očekivan je porast propisivanja antikoagulansa, pa i varfarina, jer se s dobi povećava incidencija fibrilacije atrija kao najčešće indikacije za liječenje varfarinom. Ljekarnici kao najdostupniji zdravstveni djelatnici mogu biti karika u zdravstvenom sustavu koja bi subpopulaciji starijih ruralnih bolesnika na varfarinu pomogla u osiguravanju sigurnijeg i učinkovitijeg liječenja. Mnogo je objavljene literature o ljekarničkim intervencijama koja poboljšava kvalitetu liječenja varfarinom, no do sada nema provedenih randomiziranih istraživanja o ovoj problematici na subpopulaciji starijih ruralnih bolesnika.

Svrha ovog istraživanja bila je pridonijeti učinkovitosti i sigurnosti liječenja varfarinom ranjive skupine bolesnika starije životne dobi iz ruralnih područja.

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati hipotezu o mogućem utjecaju seta ljekarničkih intervencija na učinkovitost i sigurnost liječenja varfarinom u ranjive skupine bolesnika starije životne dobi iz ruralnih područja.

Primarni cilj istraživanja bio je ispitati utjecaj ljekarničkih intervencija na učinkovitost liječenja varfarinom mjerenjem vremena provedenog u terapijskom rasponu (TTR) tijekom perioda od 6 mjeseci.

Sekundarni ciljevi istraživanja bili su:

- istražiti čimbenike koji utječu na učinkovitost liječenja;
- utvrditi pojavnost interakcija varfarina s drugim lijekovima, te njihov utjecaj na sigurnost i učinkovitost liječenja;
- pratiti sigurnost liječenja brojanjem nuspojava prijavljenih istraživaču (od strane pacijenata ili liječnika), drugih neželjenih štetnih događaja i komplikacija koje zahtijevaju dodatno liječenje ili pretrage, usporediti podatke o sigurnosti liječenja između ispitne i kontrolne skupine te istražiti faktore koji utječu na sigurnost liječenja;
- mjeriti kvalitetu života sudionika studije hrvatskom verzijom upitnika DASS (*Duke anticoagulation satisfatcion scale*), usporediti kvalitetu života između ispitne i kontrolne skupine te istražiti faktore koji utječu na kvalitetu života;
- mjeriti stupanj prihvaćenosti ljekarničkih intervencija od strane liječnika pri izbjegavanju interakcija lijekova ili korekciji doze u odnosu na vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR) izvan terapijskog raspona;
- mjeriti adherenciju brojem primijenjenih tableta tijekom studije, usporediti podatke o adherenciji između ispitne i kontrolne skupine te istražiti faktore koji na nju utječu;
- utvrditi utječu li promjene u unosu K vitamina hranom na uspješnost liječenja.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Dizajn studije

Studija je dizajnirana kao randomizirano, prospektivno, dvostruko slijepo istraživanje s dvjema paralelnim skupinama sa svrhom ispitivanja učinka ljekarničkih intervencija na učinkovitost liječenja varfarinom u bolesnika starije životne dobi iz ruralnih područja.

Dvostruko slijepo istraživanje podrazumijevalo je da ispitanici i njihovi liječnici obiteljske medicine nisu znali u koju ispitnu skupinu spada bolesnik. Ljekarnik koji je bio odgovoran za pružanje intervencije i praćenje bolesnika morao je zbog prirode intervencija biti demaskiran. Istraživanje je provedeno u ljekarni Branka Marušić u Donjem Miholjcu od svibnja 2015. do siječnja 2017. Studija je registrirana na Clinicaltrials.gov pod brojem NCT03212898 i u skladu je s CONSORT smjernicama.

3.2 Ispitanici

Ispitanici su regrutirani u mjestu istraživanja. U istraživanje su bili uključeni svi koji su na to pristali i zadovoljili kriterije uključivanja. Studiju je od uključenih 140 ispitanika završio 131 ispitanik, 65 u ispitnoj skupini te 66 u kontrolnoj skupini.

Podobnost za sudjelovanje u istraživanju bila je određena sljedećim kriterijima:

Uključujući kriteriji:

- dob viša od 65 godina;
- prethodno uzimanje varfarina minimalno tri mjeseca prije uključivanja u studiju s predviđenim trajanjem liječenja varfarinom od minimalno 6 mjeseci;
- ruralno mjesto življenja definirano prema OECD kriterijima (194).

Isključujući kriterij:

- liječenje lijekom koji prema Lexicomp-interact bazi o interakcijama stupa u klinički značajnu interakciju stupnja X s varfarinom (kontraindicirana istodobna primjena).

Ispitanici su bili upućeni u detalje protokola studije te su potpisali informirani pristanak. Sudjelovali su samo ispitanici sposobni za dolazak na mjesto istraživanja. Protokol studije odobrilo je Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu prema rješenju broj 251-62-03-1528 od 20. travnja 2015.

3.3 Opis i tijek istraživanja

Ispitanici koji su odlučili sudjelovati u istraživanju i potpisali informirani pristanak randomizirani su pomoću računalnog programa (www.randomization.com) u ispitnu ili kontrolnu skupinu. Kako bi se ostvarili zadani ciljevi, provedeni su sljedeći postupci:

- organizirana je randomizirana dvostruko slijepa studija na ispitanicima starije životne dobi iz ruralnih područja, pri čemu su ispitanici praćeni tijekom perioda od šest mjeseci;

- ispitanici obje skupine praćeni su prospektivno jednom mjesečno od uključivanja do završetka studije;

- statističkom analizom po završeku studije uspoređeni su ishodi učinkovitosti i sigurnosti liječenja među skupinama.

Na početku studije s ispitanicima je obavljen razgovor te su prikupljeni sociodemografski, socijalni i klinički podaci. Podaci su prikupljeni iz razgovora, iz informacija ljekarničkog programa i od nadležnih liječnika obiteljske medicine te su uneseni u bazu podataka istraživanja. Za svakog ispitanika prikupljeni su podaci o: indikaciji za liječenje varfarinom i ostalim oboljenjima, ukupnoj farmakoterapiji, broju lijekova u terapiji, zadnjoj vrijednosti INR-a, bračnom stanju i razini obrazovanosti. Iz dobivenih podataka izračunate su CHA_2DS_2-VASc i HAS-BLED vrijednosti.

Tijekom studije prikupljani su podaci o vrijednosti INR-a, lijekovima dodanim u terapiju, broju promjena doza, složenosti sheme doziranja, ukupnoj tjednoj dozi varfarina, mjerena je adherentnost brojem uzetih tableta, te incidencija i težina nuspojava. Na kraju su svi ispitanici ispunili upitnik kvalitete života DASS na hrvatskom jeziku.

Računanje vremena provedenog u terapijskom rasponu (TTR-a) i izvan raspona

Vrijeme provedeno u terapijskom rasponu (TTR) računato je metodom linearne interpolacije po Rosendaal iz mjerenja INR-a (35). Sve prikupljene vrijednosti INR-a uzete su obzir jer su sve zadovoljile uvjet za linearnost metode koja zahtijeva da razmak između mjerenja ne smije biti dulji od 45 dana. Ciljana vrijednost TTR-a postavljena je na 65 % kao najniža granica prihvatljivosti učinkovitog liječenja. Pri ovom TTR-u varfarin se pokazao superiornim u sprečavanju moždanog udara osoba s fibrilacijom atrija u odnosu na antiagregacijske lijekove (42). Mjerena su i vremena izvan terapijskog raspona. Vrijeme ispod terapijskog raspona (engl. *time under therapeutic range* TUR) i vrijeme iznad terapijskog raspona (engl. *time above therapeutic range* TAR) također su računati istom metodom kao i TTR. Računato je i vrijeme u proširenom terapijskom rasponu (terapijski raspon ± 0,3 jedinice).

Pregled terapije lijekovima i sprečavanje potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova

Ljekarnik-istraživač je specijalist kliničke farmacije s kompetencijama za izvođenje ovog postupka. Cilj pregleda terapije bio je izbjegavanje interakcija lijekova s varfarinom. Ako bi ljekarnik uočio interakcije, kontaktirao je nadležnog liječnika obiteljske medicine te, ukoliko je bilo potrebno, predložio promjenu terapije ili promjenu doze lijeka. Bilježen je stupanj prihvaćenosti intervencije od strane liječnika obiteljske medicine. Ispitanici su bili poučeni da kontaktiraju ljekarnika telefonski ili da dođu u ljekarnu svaki put kada bi u terapiju bio uveden novi lijek. Interakcije lijekova probirane su mrežnom računalnom bazom Lexi®-Interact, koja procjenjuje kliničku značajnost interakcija lijekova i dodjeljuje kategorije rizika označene slovima A, B, C, D, X. U tablici 1, preuzetoj s baze, prikazane su kategorije rizika, akcije koje je potrebno poduzeti te opis dostupnih podataka. Baza se redovito dograđuje novim podacima te joj se pristupa mrežno. Baza je ocijenjena jednom na najboljih u pogledu kvalitete i izvedbe (195).

Tablica 1. Opis stupnjeva kliničke značajnosti interakcija lijekova prema Lexi®-Interact bazi

KATEGORIJA RIZIKA	AKCIJE KOJE JE POTREBNO PODUZETI	OPIS
A	*Nema interakcije*	Dosad dostupni podaci još nisu dokazali postojanje interakcije između lijekova.
B	*Nije potrebno poduzimati akcije*	Podaci pokazuju kako lijekovi mogu stupati u interakcije, ali postoji malo dokaza da bi interakcija imala posljedice u kliničkoj slici bolesnika.
C	*Praćenje terapije*	Podaci pokazuju da lijekovi stupaju u klinički značajnu interakciju. Dobrobit istodobne primjene obično nadmašuje rizike. Zbog potencijalno negativnih efekata potrebno je implementirati plan praćenja, a u malog broja bolesnika moguća je potreba prilagodbe doze.
D	*Razmotriti prilagodbu terapije*	Podaci pokazuju da lijekovi stupaju u klinički značajnu interakciju. Potrebno je utvrditi omjer koristi i rizika istovremene primjene lijekova uz akcije za ostvarivanje dobrobiti terapije i minimalizacije toksičnosti. Razmotriti aktivno praćenje terapije, promjene doze ili izbor alternativnog lijeka.
X	*Izbjegavati istodobnu primjenu lijekova*	Podaci pokazuju da lijekovi stupaju u klinički značajnu interakciju. Rizik zbog istodobne primjene nadmašuje koristi. Ove se kombinacije smatraju kontraindiciranima.

Zbog brojnosti interakcija varfarina s drugim lijekovima, uzimajući u obzir kliničku značajnost interakcija, u analizu su uključene samo interakcije varfarina s drugim lijekovima koje su prema Lexi®-Interact bazi ocijenjenje stupnjem kliničke značajnosti D. Stupanj interakcije X bio je isključujući kriterij, a niži stupnjevi interakcije ne zahtijevaju posebne intervencije, osim praćenja.

Mjerenje složenosti sheme doziranja

Složenost sheme doziranja kategorizirana je u tri kategorije. Prva kategorija, jednostavna shema, obuhvaćala je ispitanike koji su imali samo jednu jednaku dozu varfarina svaki dan u tjednu, bez lomljenja tablete. Druga kategorija, srednje složena shema, obuhvaćala je ispitanike s dvjema različitim dozama varfarina u tjednu, od kojih jedna uključuje lomljenje tableta. Treća kategorija, složena shema obuhvaćala je ispitanike koji su u tjednu imali dvije različite doze varfarina, a obje su uključivale lomljenje tableta. Ispitanici su razvrstani u onu kategoriju u kojoj su provodili najdulji period tijekom studije. Bilježen je i broj promjena doza.

Mjerenje promjena u unosu K vitamina hranom

Mjerenje promjena u unosu K vitamina određivana je semikvalitativno slično kao kod Franca i suradnika (93). Zbog starije životne dobi nije se očekivalo da bi ispitanici mogli tijekom razdoblja studije svakodnevno voditi bilješke o prehrani. Stoga je svaki ispitanik prema sjećanju usporedio promjenu u prosječnom unosu hrane bogate K vitaminom tjedan dana prije mjerenja INR-a. Ispitanici su opisali unos hrane bogate K vitaminom tipične za hrvatsko podneblje kao što su kelj, raštika, špinat, peršin, endivija, kupus i slično zeleno povrće. Ako bi se ispitanik izjasnio da je unos prije mjerenja INR-a bio drukčiji nego uobičajeno, to bi se bilježilo kao promjena u unosu.

Mjerenje adherencije

Adherencija je bila mjerena kao postotak primijenjenih tableta varfarina. Postotak je dobiven kao broj tableta koje nedostaju podijeljen s brojem tableta koje je ispitanik trebao uzeti prema shemi doziranja. Broj tableta koje su nedostajale prebrojane su iz dozatora, kao i iz originalnog pakiranja lijeka pri svakom mjerenju mjesečno za ispitnu skupinu. Za kontrolnu skupinu mjerenje je izvršeno prebrojavanjem tableta koje nedostaju iz originalnog pakiranja.

Edukacija ispitanika

Edukacija je prilagođena sažetku opisa svojstava lijeka i uputama o lijeku za Martefarin® (Orion Corporation, Orion Pharma, Espoo, Finska). Prva edukacija trajala je 45 minuta. Svaki ispitanik iz intervencijske skupine bio je educiran o: indikaciji za uzimanje lijeka, mehanizmu djelovanja lijeka, metodi laboratorijskog praćenja učinkovitosti, značenju INR-a i njegove vrijednosti te terapijskog raspona, važnosti i utjecaju adherencije, prehrani, interakciji lijekova, konzumaciji alkohola i promjenama u zdravstvenom stanju koje mogu utjecati na učinkovitost i sigurnost liječenja varfarinom.

Nakon prve edukacije ispitanicima je dan plan praćenja tijeka liječenja koji je sadržavao podatke o bolesniku, raspored uzimanja varfarina po danima u tjednu, raspored vađenja krvi za nalaz INR-a, vrijednost INR-a, napomene te najvažnije poruke iz edukacije (primjer kartice praćenja ispitanika u prilogu). Ponovljene edukacije tijekom kontrolnih posjeta trajale su 20 minuta i obuhvaćale su teme o važnosti i utjecaju adherencije, prehrane, interakcija lijekova, konzumacije alkohola i promjena u zdravstvenom stanju na učinkovitost i sigurnost liječenja varfarinom te važnosti laboratorijskog praćenja.

Korekcije doze varfarina zbog vrijednosti INR-a izvan raspona

Vrijednosti INR-a uspoređivane su pri kontrolnim posjetima s prethodnim te su provjerene sheme doziranja. Ako su vrijednosti bile izvan raspona, kontaktiran je nadležni liječnik te su predložene korekcije doze sukladno osmoj verziji smjernica američke udruge torakalnih liječnika o antagonistima vitamina K (8). Ako je kontrola INR-a obavljena izvan datuma dogovorenog mjesečnog kontrolnog posjeta, ispitanici su kontaktirani telefonski kako bi se evidentirale promjene u nalazu i shemi doziranja te bi se po potrebi kontaktirao liječnik.

Praćenje nuspojava

Pri svakom kontrolnom posjetu u svrhu otkrivanja nuspojava ispitanici su pitani o pojavi novog ili pogoršanju postojećeg simptoma ili znaka te o neplaniranom posjetu liječniku, hitnoj službi ili bolnici. Ako ispitanici nisu fizički mogli doći na kontrolni pregled, kontaktirani su telefonom. Ako se pojavio događaj, kontaktiran je nadležni liječnik kako bi se prikupili mogući laboratorijski podaci, informacije iz otpusnog pisma ili drugi relevantni medicinski podaci. Za svaku sumnju u nuspojavu stvoren je zapis na temelju intervjua te

dostupnih podataka dobivenih od liječnika. Svaki slučaj diskutiran je između istraživača. Vjerojatnost za nuspojavu kategorizirana je prema Naranjo algoritmu (196) koji se sastoji od deset pitanja s različitim bodovima (-1, 0, +1, ili +2). Ako je zbroj prema Naranjo algoritmu bio ≤ 0, nuspojava se smatrala dvojbenom, ako je bio 1 – 4, nuspojava se smatrala mogućom, 5 – 9 vjerojatnom, a ako je bio veći od 9, sigurnom. Bilježene su vrste nuspojava, uzročno-posljedična povezanost s lijekom, incidencija i vrijeme do pojave nuspojave. Težina nuspojava krvarenja karakterizirana je prema Mehran i suradnicima (197); tip 0 – bez dokaza o krvarenju, tip 1 – krvarenje koje ne zahtijeva medicinsku intervenciju, tip 2 – krvarenje koje zahtijeva medicinsku intervenciju, ali ne dostiže kriterije za teško krvarenje, te tipovi 3, 4 i 5 koji obuhvaćaju teža krvarenja s kliničkim, laboratorijskim ili radiološkim dokazima krvarenja te padom u hemoglobinu, potrebom za transfuzijom, kiruškom intervencijom ili fatalno krvarenje.

Mjerenje kvalitete života

Kvaliteta života mjerena je na kraju studije. Ispitanici su ispunili hrvatsku verziju DASS upitnika (engl. *Duke anticoagulation satisfaction scale*) koji su razvili Samsa i suradnici (198), a već je osim na engleskom korišten i validiran na portugalskom i drugim jezicima (155,199). Za potrebe ovog istraživanja po prvi je puta upitnik preveden na hrvatski jezik te prilagođen metodom dvostrukog prijevođenja uz dozvolu autora prof.dr.sc. Samse. Upitnik je prvo preveden na hrvatski jezik od strane prevoditelja. Zatim je drugi neovisni prevoditelj preveo hrvatsku verziju nazad na engleski jezik. Treći neovisni prevoditelj usporedio je sličnost originalne verzije i engleskog prijevoda hrvatske verzije. Također je provedeno i jezično i terminološko usklađivanje uz pomoć fokus grupe koja se sastojala od 5 farmaceuta kojima je upitnik bio upućen na komentiranje. Hrvatska verzija upitnika nalazi se u prilogu.

Upitnik se sastoji od 25 pitanja koja proučavaju pozitivne učinke (povjerenje, smirenost, zadovoljstvo) te negativne učinke antikoagulacijske terapije (ograničenja, gnjavažu i teret). Upitnik se može podijeliti u tri cjeline s obzirom na cilj pojedinih pitanja: a) pitanja koja proučavaju bolesnikova ograničenja terapije (pitanja 1 – 9), b) pitanja koja proučavaju bolesnikov doživljaj antikoagulacijske terapije gnjavažom i teretom (pitanja 10 – 17), te c) pitanja koja proučavaju pozitivne psihološke učinke antikoagulacijske terapije (pitanja 18 – 25). (Odnose se na uvjerenje da zbog antikoagulacijske terapije neće doći do pretjeranog

zgrušavanja krvi i po život opasnih stanja). Svako pitanje ima sedam mogućih odgovora na principu Likertove skale 1 – 7 (vrlo malo, malo, donekle, umjereno, prilično, jako i izuzetno). Niži odgovor i manji broj bodova upućuje na bolju kvalitetu života. Zadovoljstvo mjereno DASS upitnikom moglo je varirati 25 – 175 bodova. Iz rezultata upitnika određena je njegova faktorska struktura.

Kontrolna skupina

Ispitanici iz kontrolne skupine imali su samo standardnu liječničku skrb. Nakon mjerenja INR-a, ispitanici su sami s liječnikom komunicirali vrijednosti nalaza i eventualnu promjenu doze. Svaki pojedini liječnik samostalno je određivao učestalost praćenja INR-a. Kod kontrolnog pregleda bilježena je kompleksnost sheme doziranja, vrijednost INR-a, promjene u unosu K vitamina, adherencija, te je ispitivana pojavnost nuspojava.

Razlike u postupanju između intervencijske i kontrolne skupine ispitanika tijekom studije prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Postupanje s ispitanicima tijekom studije

	INTERVENCIJSKA SKUPINA	KONTROLNA SKUPINA
POČETAK STUDIJE	Prikupljanje kliničkih i sociodemografskih podataka, pregled terapije lijekovima, edukacija, plan praćenja, dozator, eventualne intervencije prema liječniku zbog interakcija s varfarinom u kroničnoj terapiji	Prikupljanje kliničkih i sociodemografskih podataka
KONTROLNI POSJET	Ponovljena edukacija, eventualna intervencija prema liječniku zbog interakcija ili korekcije doze, mjerenje adherencije, promjene u unosu K vitamina, provjera nalaza INR-a i sheme doziranja, provjera nuspojava i mjerenje kvalitete života na kraju studije	Mjerenje adherencije, promjene u unosu K vitamina, provjera nalaza INR-a i sheme doziranja, provjera nuspojava i mjerenje kvalitete života na kraju studije

3.4 Statističke metode

Prema statističkom izračunu uz pretpostavku razlike od 10 % u TTR–u između skupina, standardne devijacije prosječnih vrijednosti TTR–a između skupina od 0,25 %, snage od 80 % α-vrijednosti od 0,05 za studiju je potreban uzorak od minimalno 130 ispitanika.

Prikupljeni su podaci analizirani statističkim programom MedCalc Statistical Software ver. 17,5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). Normalnost razdiobe podataka analizirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom.

U slučaju normalne razdiobe numerički podaci prikazani su kao prosjek sa standardnom devijacijom, a u slučaju da je razdioba podataka značajno odstupala od normalne, medijanom i interkavrtilnim rasponom. Kategorijski podaci prikazani su kao omjer i postotak.

Razlike između grupa pri normalnoj razdiobi numeričkih podataka testirane su T-testom ili, u slučaju odstupanja od normalne razdiobe, Mann-Whitneyjevim testom. Razlike između grupa za kategorijske varijable testirane su X^2 (hi kvadrat) / Fisherovim testom za kategorijske varijable. Za testiranje razlika između skupina i serijskih mjerenja unutar iste skupine korištena su univarijatna i multivarijatna ANOVA za ponovljena mjerenja.

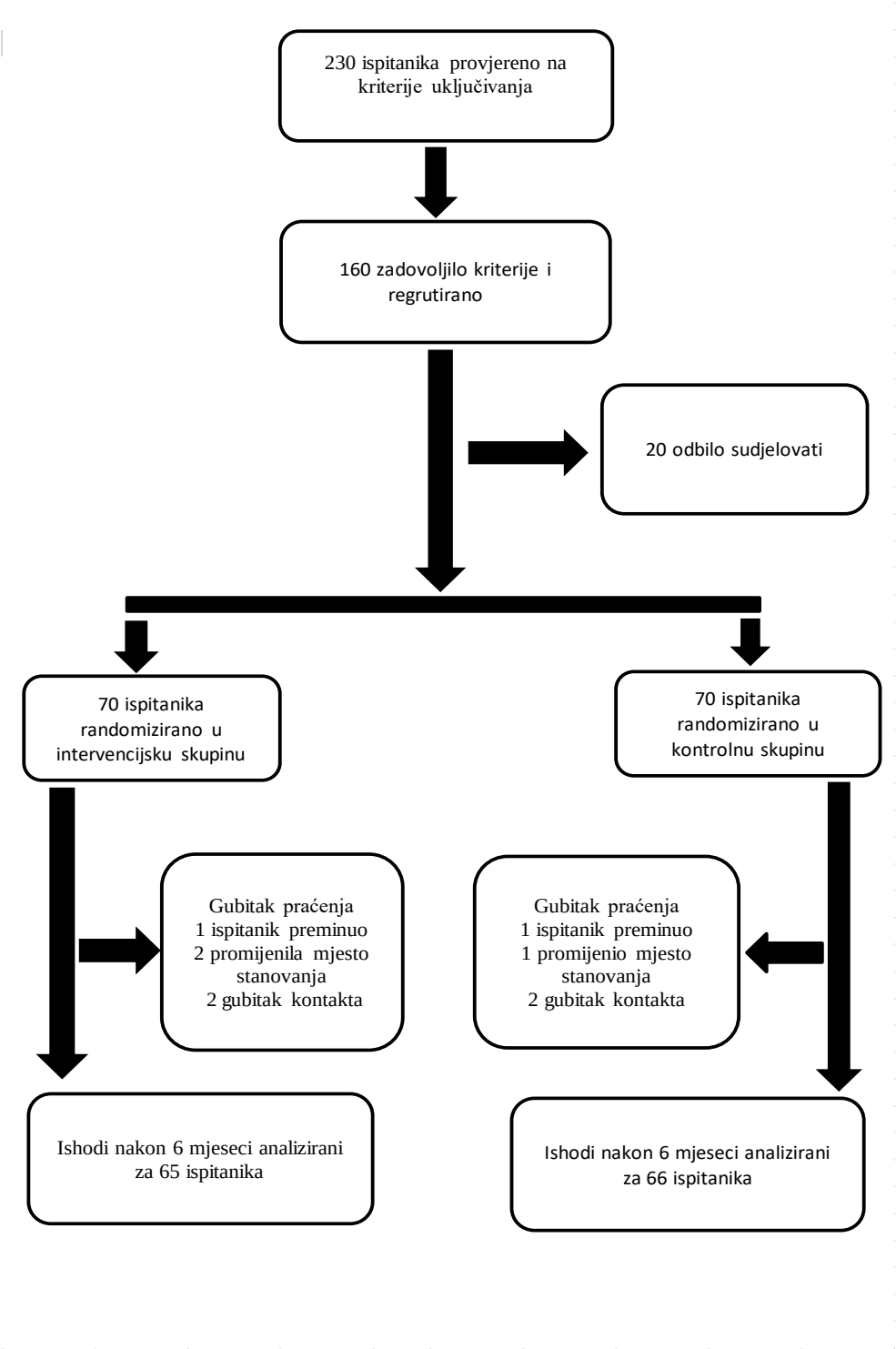
Multivarijatna analiza u svrhu određivanja prediktivnih varijabli za bolju kvalitetu liječenja, pojavnost nuspojava, adherenciju i kvalitetu života izvršena je logističkom regresijom. Vrijeme do pojave nuspojava izračunato je kao kumulativna incidencija prema metodi Kaplan Meier, a razlika između skupina testirana je Cox-Mantel verzijom log-rank testa (200).

S obzirom na to da nema razloga tvrditi da razlika, ukoliko postoji, može biti samo u jednom smjeru, primijenjeni su dvosmjerni testovi koji su se smatrali statistički značajnima ako je $P < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1 Osobine ispitanika na početku studije

Nakon probira ukupno je 160 ispitanika odgovaralo kriterijima uključivanja. Njih 20 odbilo je sudjelovati bez izraženog razloga nesudjelovanja. Ukupno 140 ispitanika randomizirano je te su intervencijska i kontrolna skupina sadržavale po 70 ispitanika. U periodu praćenja iz intervencijske skupine izgubljeno je petero ispitanika - jedan je preminuo od nepoznatog uzroka, dvoje se odselilo, a za dvoje je izgubljen kontakt. U periodu praćenja iz kontrolne skupine izgubljena su četiri ispitanika - jedan je preminuo od nepoznatog uzroka, jedan se odselio, a za dvoje je izgubljen kontakt. Ukupno je istraživanje dovršio 131 ispitanik, 65 u intervencijskoj i 66 u kontrolnoj skupini. Analiza ishoda učinjena je za ispitanike koji su dovršili studiju (*per protocol*). Grafikon randomizacije (CONSORT dijagram) i tijeka studije prikazan je na slici 1.



Slika 1. CONSORT dijagram studije

U istraživanju je sudjelovalo 67 muškaraca i 64 žene medijana starosti 73 godine (IQR 70 – 80). Nije bilo razlike u dobi između skupina - medijan dobi kontrolne skupine bio je 72 (IQR 68 – 79) u odnosu na intervencijsku skupinu 74,5 (IQR 71 – 81) (P = 0,053). Sociodemografska obilježja bila su slična u obje skupine. Većinu ispitanika činili su oni koji varfarin uzimaju dulje od 5 godina (83 %), bez značajne razlike između intervencijske i kontrolne skupine, 58 ispitanika u kontrolnoj skupini (88 %) *vs*. 51 ispitanika u intervencijskoj skupini (79 %) (P = 0,149).

Većina je imala samo osnovnoškolsko obrazovanje (65 %), a njih 30 % i srednjoškolsko obrazovanje. U kontrolnoj skupini bilo je 45 (68 %) ispitanika s osnovnoškolskim obrazovanjem *vs.* 40 (62 %), u intervencijskoj skupini bez značajne razlike (P = 0,426). Većina je bila u braku, njih 65 (50 %), a 60 (46 %) bilo je udovaca i udovica. Skupine se nisu bitno razlikovale po sociodemografskim obilježjima, kao što je prikazano u tablici 3. Sociodemografska obilježja karakteristična su za starije ruralno stanovništvo.

Tablica 3. Sociodemografska obilježja ispitanika

OBILJEŽJA	Kontrolna skupina (N = 66)	Intervencijska skupina (N = 65)	P vrijednost*
Broj ispitanika	66 (50,4 %)	65 IQR (49,6 %)	-
Dob (godine)	74,5 IQR (71 – 81)	72 IQR (68 – 79)	0,053
Spol			
Muški	34/66 (51,5 %)	33/65 (50,8 %)	0,932
Ženski	32/66 (48,5 %)	32/65 (49,2 %)	
Bračno stanje			
U braku	36/66 (54,5 %)	29/65 (44,6 %)	0,432
Samac/Neudana	2/66 (3 %)	4/65 (6,2 %)	
Udovac/Udovica	28/66 (42,4 %)	32/65 (49,2 %)	
Period uzimanja varfarina prije početka studije			
1 – 3 godine	1/66 (1,5 %)	1/65 (1,5 %)	0,326
3 – 5 godina	7/66 (10,6 %)	13/65 (20 %)	
Više od 5 godina	58/66 (87,9 %)	51/65 (78,5 %)	
Obrazovanje			
Bez formalnog obrazovanja	2/66 (3 %)	1/65 (1,5 %)	0,260
Osnovnoškolsko obrazovanje	45/66 (68,2 %)	40/65 (61,5 %)	
Srednjoškolsko obrazovanje	15/66 (22,7 %)	22/65 (33,8 %)	
Viša škola	3/66 (4,5 %)	0/65 (0 %)	
Fakultet	1/66 (1,5 %)	2/65 (3,1 %)	

*Statistički značajno na razini $P < 0,05$. Korišteni su Mann Whitney U test, X^2 test ili Fischerov test. IQR - medijan interkvartilnog raspona s pripadajućim vrijednostima 95 % intervala pouzdanosti (eng. *confidence interval*, CI)

Klinička obilježja ispitanika na početku studije nisu se bitno razlikovala. Najčešća indikacija za liječenje varfarinom bila je fibrilacija atrija u obje skupine, 47 (71 %) u kontrolnoj te 50 (77 %) u ispitnoj skupini. Izračunati rizici za moždani udar i rizik krvarenja bili su slični. Rizik za moždani udar (CHA_2DS_2-VASc) imao je vrijednost medijana 5 (IQR 4 – 5) za obje skupine P = 0,533, a HAS-BLED za rizik krvarenja vrijednost medijana 3 (IQR 3 – 3) za obje skupine P = 0,838. Broj lijekova i dijagnoza u terapiji karakteriziraju osobe starije životne dobi s politerapijom. Kliničke karakteristike prikazane su u tablici 4.

Tablica 4. Klinička obilježja ispitanika na početku studije

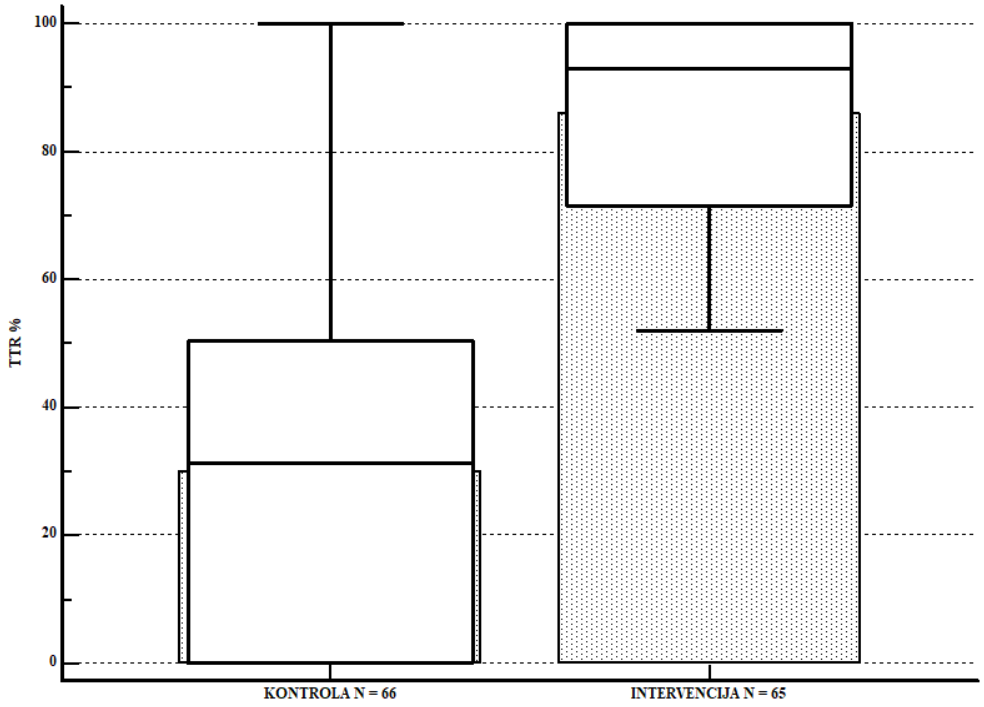
OBILJEŽJA	Kontrolna skupina (N = 66)	Intervencijska skupina (N = 65)	P vrijednost*
CHA_2DS_2-VASc	5 IQR (4 – 5)	5 IQR (4 – 5)	0,533
HAS-BLED	3 IQR (3 – 3)	3 IQR (3 – 3)	0,838
Interakcije s varfarinom u početnoj terapiji			
C stupanj značajnosti	4 IQR (2 – 5)	3 IQR (1 – 5)	0,430
D stupanj značajnosti	0 IQR (0 – 1)	1 IQR (0 – 1)	0,062
Posljedni nalaz INR-a prije uključivanja u studiju	2 IQR(1,8 – 2,2)	2.1 IQR (1,9 – 2,3)	0,065
Ukupan broj lijekova u terapiji (N)	6 IQR (5 – 7)	6 IQR (5 – 8)	0,187
Broj dijagnoza (N)	4 IQR (4 – 5)	5 IQR (3 – 5)	0,408
Indikacija za uzimanje varfarina			
Fibrilacija atrija (I48, I47)	47/66 (71 %)	50/65 (77 %)	0,456
Ostale dijagnoze	19/66 (29 %)	15/65 (23 %)	
Farmakoterapija			
Statini N (%)	20 (30)	32 (49)	0,088
ACE inbitori i kombinacije ACE + diuretik N (%)	44 (67)	37 (56)	
Diuretik N (%)	49 (74)	29 (45)	
Anksiolitici N (%)	11 (17)	25(38)	
ARB klokatori i kombinacije ARB + diuretik N (%)	8 (12)	8 (12)	
Beta blokatori N (%)	34 (52)	43 (66)	
Kalcijevi blokatori N (%)	13 (20)	23 (35)	

*Statistički značajno na razini $P < 0,05$. Korišteni su Mann Whitney U test, X^2 test ili Fischerov test.

IQR- medijan interkvartilnog raspona s pripadajućim vrijednostima 95 % intervala pouzdanosti (eng. *confidence interval*, CI)

4.2 Primarni ishod – vrijeme provedeno u terapijskom rasponu (TTR)

Primarni ishod na kraju studije izračunat je za 131 ispitanika prema vrijednostima INR-a. Svi su sukladno indikacijama imali definirani terapijski raspon INR-a 2 – 3. Ispitanici intervencijske skupine imali su značajno viši TTR u odnosu na one iz kontrolne skupine; 93 % IQR(71,7 – 100) *vs.* 31,2 % IQR (0 – 50,2) (P < 0,001). S obzirom na minimalni prihvatljiv TTR od 65 %, intervencijska skupina imala je izuzetnu kvalitetu liječenja za razliku od kontrolne skupine. Vrijednosti INR-a u periodu praćenja suklado vremenu provedenom u terapijskom rasponu bile su bolje u intervencijskoj skupini. Kontrolna skupina u odnosu na intervencijsku skupinu u periodu praćenja bilježila je 175 (28 %) vrijednosti INR-a izvan raspona, dok je intervencijska skupina imala 52 vrijednosti izvan raspona (8 %), P < 0,001. Box i whisker dijagram TTR-a prikazan je na slici 3.



Slika 2. Box i wisker dijagram TTR-a po skupinama ispitanika

Skupine su se razlikovale i u vremenu provedenom ispod terapijskog raspona (TUT),

ali se nisu razlikovale u vremenu provedenom iznad terapijskog raspona (TAR) jer je zabilježen vrlo mali broj supraterapijskih vrijednosti INR-a. Razlika među skupinama u TUT-u pokazala je da je kontrolna skupina značajno više bila ispod terapijskog raspona nego intervencijska, sa 65,5 % vremena IQR (44,5 – 100) *vs.* 1,4 % IQR (0 – 23,1) (P < 0,001). Skupine se nisu značajno razlikovale ni u vremenu provedenom u proširenom terapijskom rasponu (TTR ± 0,3 jedinice). Detalji o razlikama između skupina u primarnom ishodu prikazani su u tablici 5.

Tablica 5. Primarni ishod studije za pojedine skupine ispitanika

OBILJEŽJA	Kontrolna skupina (N = 66)	Intervencijska skupina (N = 65)	P vrijednost*
TTR (vrijeme provedeno u terapijskom rasponu) (%)	31,2 IQR (0 – 50,2)	93 IQR (71,7 – 100)	< 0,001*
95 % interval TTR-a	0 – 87,42	53,8 – 100	< 0,001*
TUR (vrijeme provedeno ispod terapijskog raspona) (%)	65,5 IQR (44,5 – 100)	1,4 IQR (0 – 23,1)	< 0,001*
TAR (vrijeme provedeno iznad terapijskog raspona) (%)	0 IQR (0 – 0)	0 IQR (0 – 0)	0,987
Udio bolesnika s TTR ≥ 65 % N (%)	5 (8)	56 (86)	< 0,001*
Udio bolesnika s TTR ≥ 60 % N (%)	7 (11)	63 (97)	< 0,001*
Prošireni TTR (raspon ± 0,3)	100 IQR (81,8 – 100)	100 IQR (100 – 100)	0,068

*Statistički značajno na razini P < 0,05. Korišteni su Mann Whitney U test, X^2 test ili Fischerov test. IQR - medijan interkvartilnog raspona s pripadajućim vrijednostima 95 % intervala pouzdanosti (eng. *confidence interval*, CI)

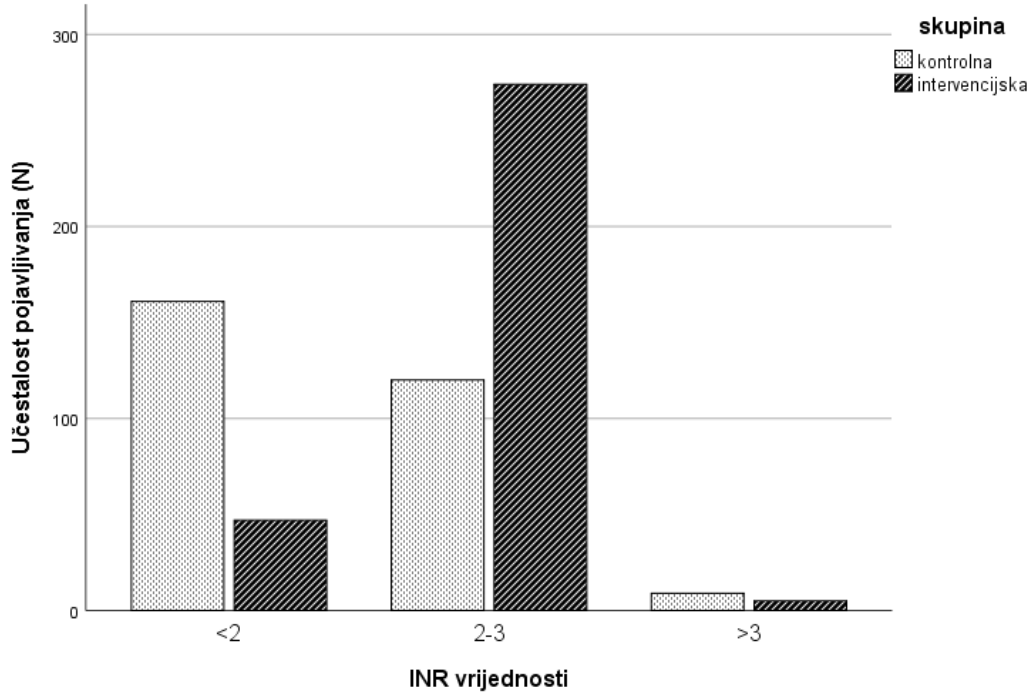
Udio ispitanika koji su imali zadovoljavajući TTR viši od 65 % značajno se razlikovao za skupine. U intervencijskoj skupini 86 % ispitanika postizalo je zadovoljavajuću kvalitetu liječenja u odnosu na samo 8 % onih u kontrolnoj skupini (P < 0,001).

Suklado rezultatima o vremenu u terapijskom rasponu, obilježja vrijednosti INR-a među skupinama bile su različite, što je prikazano u tablici 6. i na slici 3.

Tablica 6. Karakteristike vrijednosti INR-a po skupinama ispitanika

OBILJEŽJA	Kontrolna skupina (N = 66)	Intervencijska skupina (N = 65)	P vrijednost*
Prosječan INR	1,96 IQR (1,8 – 2,12)	2,20 IQR (2,0 – 2,43)	< 0,001*
Ukupni raspon vrijednosti INR-a	1,0 – 4,0	1,5 – 4,0	0,623
Broj vrijednosti INR-a ispod 2 N (%)	167 (56)	40 (12)	< 0,001*
Broj vrijednosti INR-a unutar raspona N (%)	124 (41)	273 (84)	< 0,001*
Broj vrijednosti INR-a iznad raspona N (%)	8 (3)	12 (4)	0,519

*Statistički značajno na razini P < 0,05. Korišteni su Mann Whitney U test i X^2 test IQR - medijan interkvartilnog raspona s pripadajućim vrijednostima 95 % intervala pouzdanosti (eng. *confidence interval*, CI)



Slika 3. Karakteristike vrijednosti INR-a po skupinama ispitanika

Karakteristika kontrolne skupine ispitanika bila je najveći broj vrijednosti INR-a ispod raspona (subterapijskih) s 56 % vrijednosti u odnosu na intervencijsku skupinu s 12 % ($P < 0,001$). Najmanje je zabilježenih supraterapijskih vrijednosti iznad raspona po kojima se skupine ne razlikuju, 3 % u kontrolnoj skupini *vs*. 4 % u kontroli ($P = 0,519$). Prema histogramu vidljivo je da je najveća frekvencija vrijednosti INR-a za ispitanike iz kontrolne skupine do vrijednosti 2 (ispod raspona), dok su se vrijednosti kod intervencijske skupine najčešće kretale između 2 i 2,5 (unutar raspona).

Rezultati su sukladni drugim istraživanjima u kojima dominiraju subterapijske vrijednosti u odnosu na supraterapijske, što rezultira i nižim TTR-om.

Multivarijatna analiza sa svrhom određivanja prediktivnih varijabli povezanih s visokim TTR-om izvršena je logističkom regresijom prikazanom u tablici 7.

Tablica 7. Multivarijatna analiza faktora povezanih s višom kvalitetom antikoagulacije (TTR ≥ 65 %)

Varijabla	OR (odds ratio) i 95 % interval pouzdanosti	P vrijednost*
Adherencija	OR = 1,3 95 % C.I. [1,11 – 1,52]	< 0,001*
Ljekarnička intervencija	OR = 77,84 95 % C.I. [8,25 – 734,14]	< 0,001*
Dob	OR = 1,09 95 % C.I. [0,96 – 1,24]	0,164
Muški spol	OR = 5,71 95 % C.I. [0,82 – 39,74]	0,079
Broj promjena doza	OR = 0,06 95 % C.I. [0,01 – 0,43]	0,005*
Jednostavna shema doziranja	OR = 0,97 95 % C.I. [0,09 – 11,11]	0,983
Varijabilnost u unosu vitamina K	OR = 0,09 95 % C.I. [0,01 – 0,56]	0,010*

*Statistički značajno na razini P < 0,05, P vrijednost dobivena logističkom regresijom

Faktori povezani s boljom kvalitetom liječenja bili su veća adherencija, prisutnost ljekarničke intervencije, manji broj promjena doza te manja varijabilnost u unosu K vitamina.

4.3 Sekundarni ishodi

Skupine ispitanika značajno su se razlikovale u broju promjena doza, složenosti sheme doziranja, ali se nisu razlikovale u ukupnoj tjednoj dozi. Detalji su prikazani u tablici 8.

Tablica 8. Karakteristike liječenja varafrinom tijekom studije po skupinama ispitanika

OBILJEŽJA	Kontrolna skupina (N = 66)	Intervencijska skupina (N = 65)	P vrijednost*
Broj promjena doza tijekom studije N (%)			
0	22 (33)	47 (72)	< 0,001*
1	34 (52)	17 (27)	0,003*
2	10 (15)	1 (1)	0,005*
Složenost sheme doziranja N (%)			
1	2 (3)	29 (44)	< 0,001*
2	62 (94)	36 (55)	< 0,001*
3	2 (3)	1 (1)	0,496
Prosječna tjedna doza varfarina	28,3 IQR (25 – 36)	31,5 IQR (22,5 – 46,5)	0,321

*Statistički značajno na razini P < 0,05. Korišteni su Mann Whitney U test i X^2 test IQR - medijan interkvartilnog raspona s pripadajućim vrijednostima 95 % intervala pouzdanosti (eng. *confidence interval*, CI)

U kontrolnoj skupini čak je 67 % ispitanika imalo minimalno jednu promjenu doze, dok je u intervencijskoj kupini doza korigirana za ukupno 28 % ispitanika. Sheme doziranja bile su jednostavnije u ispitnoj skupini, čak 44 % ispitanika u kontrolnoj skupini imalo je jednostavnu shemu doziranja u usporedbi s 3 % u kontrolnoj skupini. Podaci govore u prilog boljoj kontroli kvalitete liječenja za intervencijsku skupinu.

Tijekom studije zbog korekcije doze varfarina poduzeto je 7 intervencija u slučaju kad je nalaz INR-a bio subterapijski, a liječnik nije promijenio dozu. Većinu (6/7) intervencija liječnik je prihvatio, sve s povećanjem tjedne doze varfarina od 10 %.

Pregled terapije lijekovima i interakcije lijekova u periodu praćenja

Na početku studije učinjen je pregled terapije lijekovima zbog izbjegavanja interakcija za sudionike iz intervencijske skupine. Analizom farmakoterapije u obje skupine na početku studije nađen je velik broj interakcija lijekova i varfarina. Analizirane su samo interakcije većeg stupnja kliničke značajnosi (C i D) te se po broju interakcije skupine nisu razlikovale. U prosjeku su u kontrolnoj skupini zabilježene 4 interakcije stupnja C IQR 2 – 5 *vs.* 3 u intervencijskoj skupini IQR 1 – 5 (P = 0,430). Slično se bilježilo za interakcije stupnja D, IQR za kontrolnu skupinu bio je 0 – 1 kao i za intervencijsku skupinu (P = 0,062).

Učinjena je samo jedna intervencija kliničkog farmaceuta prema liječnicima za modifikaciju terapije zbog interakcija na početku studije, i to samo za ispitanike intervencijske skupine. Broj i vrste interakcija prikazani su u tablici 9.

Većina lijekova interaktanata usprkos interakcijama s varfarinom bila je nužna u terapiji ispitanika te su ih oni uzimali niz godina. Uglavnom su to bili lijekovi za kontrolu epilepsije te kardiološki lijekovi koji su nužni za smanjenje kardiovaskularnog rizika ili kontrolu fibrilacije atrija, te ih nije bilo uputno mijenjati.

Tablica 9. Interakcije stupnja D kliničke značajnosti s varfarinom u ispitanika iz intervencijske skupine na početku studije prema Lexi®-interact bazi

Lijek interaktant	Broj interakcija	Mehanizam i učinak interakcije	Poduzete intervencije	Privaćenost
Alopurinol	8	Farmakokinetički, vjerojatno zbog inhibicije metabolizma varfarina. Porast koncentracije varfarina u plazmi	Savjetovano pomnije praćenje INR-a u slučaju eventualnog isključivanja lijeka iz terapije	Nije primjenjivo
Amiodaron	4	Farmakokinetički, vjerojatno zbog inhibicije metabolizma varfarina. Porast koncentracije varfarina u plazmi	Savjetovano pomnije praćenje INR-a	Nije primjenjivo
Fenofibrat	5	Farmakokinetički, primarno inhibicija CYP2C9 i moguće dispozicija s veznih mjesta na proteinima plazme. Porast koncentracije varfarina u plazmi	Savjetovano pomnije praćenje INR-a	Nije primjenjivo
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR)				
Diklofenak	1	Vjerojatno farmakodinamički, porast rizika krvarenja najčešće bez porasta vrijednosti INR-a	Savjetovano izbacivanje iz terapija i zamjena za topički NSAR, paracetamol ili kombinaciju paracetamol/tramadol	U 4 od 7 sudionika prihvaćeno, u 3 izbačen lijek uz topičku terapiju, u 1 zamjena u paracetamol
Ibuprofen	5			
Ketoprofen	1			
Antiepileptici				
Karbamazepin	1	Vjerojatno farmakodinamički, smanjenje koncentracije varfarina u plazmi zbog indukcije CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9)	Savjetovano pomnije praćenje INR-a u slučaju eventualnog isključivanja lijeka iz terapije	Nije primjenjivo

Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekovi nije bila nužna, a povezana je s povećanim rizikom krvarenja, pa njihova primjena u starijoj životnoj dobi nije preporučljiva. Identificirano je sedam takvih ispitanika u kontrolnoj skupini te je liječnik u 4/7 (57 %) prihvatio intervenciju ljekarnika.

Tijekom studije praćeni su lijekovi dodani u terapiju ispitanicima u obje skupine te je planirana intervencija u terapiji i praćenje INR-a za intervencijsku skupinu u slučaju propisivanja interaktanta s D stupnjem interakcije s varfarinom. Dodana terapija u periodu praćenja za obje skupine prikazana je u tablici 10. Skupine se nisu značajno razlikovale po broju dodanih lijekova – 19 u kontrolnoj te 16 u intervencijskoj skupini (P = 0,589).

Tablica 10. Interakcije varfarina i lijekova uključenih tijekom studije

Lijek interaktant	Kontrolna skupina (N = 66)	Intervencijska skupina (N = 65)	Stupanj kliničke značajnosti interakcije	P vrijednost*
Amoksicilin s klavulanatnom kiselinom	4	5	C	0,589
Azitromicin	7	3	C	
Tramadol s paracetamolom	3	4	C	
Klindamicin	2	1	C	
Cefuroksim aksetil	1	2	C	
Ciprofloksacin	1	0	C	
Levotiroksin	1	0	C	
Norfloksacin	0	1	C	

*Statistički značajno na razini P < 0,05. Korišten X^2 test

Većina novih uključenih interaktanata u periodu praćenja bili su antibiotici za liječenje akutnih infekcija. Svi novo uključeni lijekovi imali su niži stupanj kliničke značajnosti interakcije s varfarinom od metodologijom odabranog D stupnja, stoga nisu predlagane intervencije prema liječniku.

Nuspojave u periodu praćenja

U periodu od 6 mjeseci skupine su se značajno razlikovale u pojavnosti nuspojava. Ukupno je u kontrolnoj skupini 56 ispitanika (85 %) imalo nuspojavu, dok je u intervencijskoj skupini nuspojavu imalo njih 19 (29 %, P < 0,001). U periodu praćenja nisu zabilježene ishemijske nuspojave, a većina nuspojava prema Naranjo algoritmu ocijenjena je kao moguća. Detalji o nuspojavama prikazani su tablici 11, tip krvarenja određen je prema metodologiji.

Tablica 11. Nuspojave u periodu praćenja po skupinama ispitanika

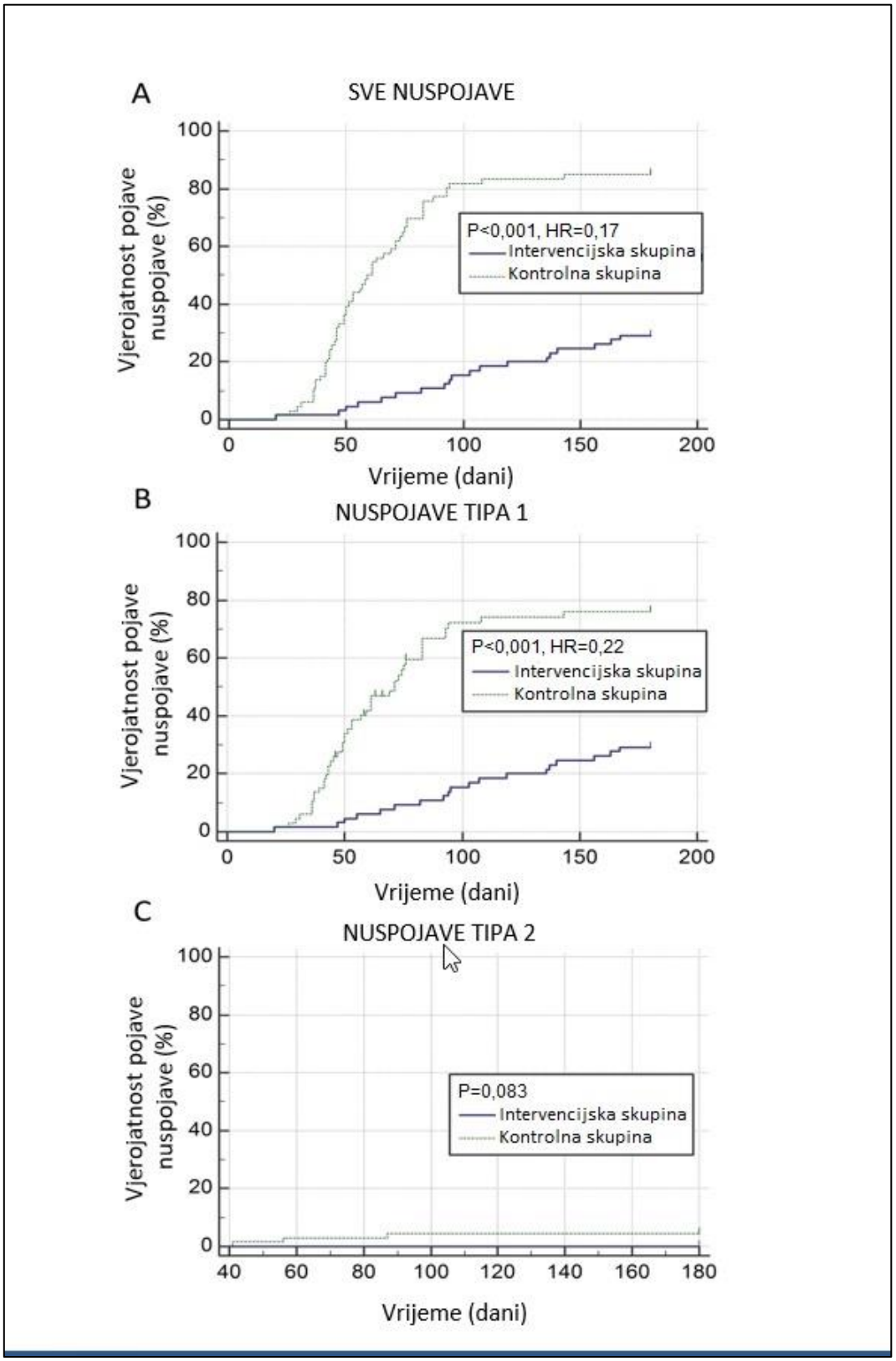
Nuspojava	Kontrolna skupina (N = 66)	Intervencijska skupina (N = 65)	Tip krvarenja	P vrijednost*	Kategorija uzročno–posljedične povezanosti lijeka i nuspojave
Modrice (N, %)	46 (70 %)	19 (29 %)	Tip 1	< 0,001*	Moguća
Krvarenje iz nosa ili zubnog mesa (N, %)	7 (10 %)	0	Tip 1	0,006*	Moguća
Krvarenje koje zahtijeva medicinsku intervenciju (N, %)	3 (5 %)	0	Tip 2	0,244	Sigurna
Ukupna incidencija (N, %)	56 (85 %)	19 (29 %)	–	< 0,001*	–

*Statistički značajno na razini P < 0,05. Korišten X^2 test ili Fischerov test

Najčešća nuspojava u obje skupine bile su modrice. Prema ozbiljnosti krvarenja zabilježene su samo tri teže nuspojave, i to u kontrolnoj skupini. Tri ispitanika imala su krvarenje iz nosa koje je zahtijevalo tamponadu i ambulantno liječenje. Ove su nuspojave po

kategoriji uzročno-posljedične povezanosti s uzimanjem varfarina ocijenjene sigurnima te je dokumentiran porast INR-a. Sve ostale nuspojave prema uzročno-posljedičnoj povezanosti ocijenjene su kao moguće prema Naranjo algoritmu.

Osim incidencija, praćena je i kumulativna incidencija nuspojava po grupama u periodu praćenja kao vrijeme do nastanka nuspojave (engl. *time to event*). Rezultati su prikazani na slici 4.



Slika 4. Krivulje kumulativnih incidencija za razvoj nuspojava po skupinama ispitanika

Multivarijatna analiza sa svrhom određivanja prediktivnih varijabli povezanih s pojavnošću nuspojava izvršena je logističkom regresijom prikazanom u tablici 12.

Tablica 12. Multivarijatna analiza faktora povezanih s pojavom nuspojava

Varijable	OR i 95 % CI	P vrijednost
Ljekarnička intervencija	0,08 (0,02 – 0,41)	0,002*
Dob	1,04 (0,96 – 1,12)	0,340
TTR ≥ 65 %	5,54 (1,01 – 30,5)	0,049*
1 promjena doze	2,98 (1 – 8,83)	0,049*
> 1 promjene doze	1,45 (0,27 – 7,81)	0,666
Kompleksna shema doziranja	1,59 (0,45 – 5,59)	0,473
Adherencija < 80 %	1,51 (0,48 – 4,72)	0,479
Promjene u unosu vitamina K	3,22 (1,16 – 8,96)	0,025*
Dulja upotreba varfarina	0,8 (0,28 – 2,26)	0,672
Bračni status samac/udovac	4,67 (1,53 – 14,28)	0,007*
HAS-BLED	1,23 (0,65 – 2,33)	0,527

*Statistički značajno na razini $P < 0,05$.Ukupni $P < 0,001$ Nagelkerke R^2 0,75

Pojavnost nuspojava bila je povezana s odsustvom ljekarničke intervencije, višim TTR-om, promjenom doze, promjenom u unosu K vitamina i bračnim statusom samaca ili udovaca i udovica.

Kvaliteta života

Na kraju studije mjerena je kvaliteta života DASS upitnikom, a rezultati su prikazani u tablici 13. Intervencijska i ispitna skupina značajno su se razlikovale po svim kategorijama upitnika.

Tablica 13. Obilježja kvalitete života ispitanika na kraju studije

DOMENE UPITNIKA	Kontrolna skupina (N = 66)	Intervencijska skupina (N = 65)	P vrijednost*
Ukupni DASS zbroj (medijan, IQR)	86,5 (77,0 – 94,0)	66,0 (63,0 – 69,0)	< 0,001*
Područje ograničenja (pitanja 1 - 9) (medijan, IQR)	23,0 (21,0 – 26,0)	17,0 (16,0 – 18,8)	< 0,001*
Područje doživljaja tereta (pitanja 10 - 17) (medijan, IQR)	23,0 (19,0 – 25,0)	16,0 (15,0 – 18,0)	< 0,001*
Područje psihološkog opterećenja terapijom (pitanja) 18 - 25 (medijan, IQR)	41,0 (35,0 – 43,0)	33,0 (32,0 – 35,0)	< 0,001*

*Statistički značajno na razini P < 0,05. Korišteni su Mann Whitney U test i X^2 test IQR - medijan interkvartilnog raspona s pripadajućim vrijednostima 95 % intervala pouzdanosti (eng. *confidence interval*, CI)

Kvaliteta života ukupno bila je bolja u intervencijskoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu, DASS 66 *vs.* 86,5 (P < 0,001), sa značajno nižim brojem bodova. Također se kvaliteta života, osim ukupnim brojem bodova, razlikovala u velikoj mjeri promatrajući sve domene upitnika – u intervencijskoj skupini u odnosu na kontrolnu ispitanici su doživljavali terapiju sa značajno manje tereta, ograničenja i psihološkog opterećenja.

Multivarijatna analiza u svrhu određivanja prediktivnih varijabli povezanih s kvalitetom života izvršena je logističkom regresijom prikazanom u tablici 14.

Tablica 14. Multivarijatna analiza faktora povezanih s kvalitetom života

Varijabla	Nestandariziran (B) koeficijent	Standardna pogreška	Standardiziran (B) koeficijent	P vrijednost*
TTR	0,021	0,042	0,049	0,619
Broj komorbiditeta	-0,108	0,709	-0,008	0,879
Dob	0,253	0,161	0,108	0,119
Ženski spol	2,086	1,873	0,070	0,267
Viši stupanj obrazovanja	-1,408	1,733	-0,054	0,418
Adherencija	-0,073	0,108	-0,051	0,500
Ljekarnička intervencija	-9,513	2,878	-0,317	0,001*
Nuspojave	11,435	1,587	0,527	< 0,001*
Bračni status samac/udovac	0,380	2,183	0,013	0,862

*Statistički značajno na razini $P < 0,05$ $R^2 = 65,5$ %; $R^2 = 63,0$ %, $P < 0,001$

Od devet varijabli u regresijskom modelu samo prisutnost nuspojave i ljekarničke intervencije bili su prediktivni faktori kvalitete života ($r^2 = 65,5$ %, $P < 0,001$). Pojavnost nuspojave bila je najjači prediktor višeg DASS skora, tj. niže kvalitete života, noseći 52,7 % varijance u modelu. Model otkriva kako su nuspojave i odsustvo ljekarničke intervencije pozitivni prediktori niže kvalitete života na kraju studije.

Učinjena je faktorska analiza glavnih komponenti s jednokomponentnim rješenjem pomoću podataka iz ponovljenog mjerenja kao validacija upitnika. Temeljni parametri analize pokazuju da je M-O-O test iznosa 0,895 bio zadovoljavajući, dok je Bartlettov test sfericiteta

statistički značajno odstupao od matrice identiteta ($\chi^2 = 2644,66$; df = 300; P < 0,001), čime su bili zadovoljeni preduvjeti za provođenje faktorske analize. Rezultati faktorske analize prikazani su tablici 15.

Tablica 15. Faktorska analiza DASS upitnika na hrvatskom jeziku

Varijabla (pitanje DASS-a)	Saturacija
DASS 1	0,862
DASS 2	0,313
DASS 3	0,745
DASS 4	0,126
DASS 5	0,849
DASS 6	0,650
DASS 7	-0,050
DASS 8	0,674
DASS 9	0,874
DASS 10	0,612
DASS 11	0,681
DASS 12	0,857
DASS 13	0,505

Varijabla (pitanje DASS-a)	Saturacija
DASS 14	0,741
DASS 15	0,664
DASS 16	0,916
DASS 17	0,567
DASS 18	0,284
DASS 19	0,268
DASS 20	0,860
DASS 21	0,312
DASS 22	0,845
DASS 23	0,678
DASS 24	0,900
DASS 25	0,545
λ	11,023
$\%_{varijance}$	44,09

Rezultati analize pokazali su zadovoljavajuće jednofaktorsko rješenje. Od dobivenih saturacija, pitanja 18 i 19 imaju saturacije nešto manje od 0,3, dok su pitanja 4 i 7 vrlo niskih saturacija.

Ostali sekundarni ishodi studije

U tijeku studije dodatno su praćene adherencija te promjene u unosu vitamina K hranom, koje su bile povezane i s ishodima bolje kvalitete liječenja definirane višim TTR-om kao i sigurnošću liječenja u smislu pojavnosti nuspojava. Detalji adherencije i promjena u unosu K vitamina prikazane su u tablici 16.

Tablica 16. Adherencija i varijabilnost u unosu vitamina K po skupinama ispitanika

Obilježje	Kontrolna skupina (N = 66)	Intervencijska skupina (N = 65)	P vrijednost
Prosječna adherencija	69 IQR (64,3 – 72,4)	80,2 IQR (75,9 – 87)	< 0,001*
Promjene u unosu vitamina K			
Bez promjene unosa N (%)	25 (38)	49 (75)	< 0,001*
Bilježena promjena unosa N (%)	41 (62)	16 (25)	

*Statistički značajno na razini P < 0,05. Korišteni su Mann Whitney U test i X^2 test IQR - medijan interkvartilnog raspona s pripadajućim vrijednostima 95 % intervala pouzdanosti (eng. *confidence interval*, CI)

Adherencija je bila značajno bolja u intervencijskoj skupini te je značajno manje ispitanika (75 %) u odnosu na one iz kontrolne skupine (38 %) imalo stabilan unos vitamina K(P < 0,001).

Adherencija je univarijatno bila značajno povezana s kvalitetom liječenja, niža adherentnost bila je povezana s nižim TTR-om, zatim dobi, pojavnošću nuspojava, složenošću sheme doziranja i kvalitetom života. Multivarijatna analiza u svrhu određivanja prediktivnih varijabli za adherenciju izvršena je logističkom regresijom te prikazana u tablici 17 za adherenciju višu od 80 %. Ovom analizom prisutnost intervencije i niži HAS-BLED zbroj nezavisni su prediktori veće adherencije.

Tablica 17. Multivarijatna analiza faktora povezanih s adherencijom višom od 80 %

Varijable	OR i 95 % CI	P vrijednost
Intervencija	5,60 (1,76 – 17,78)	0,004*
Dob	0,94 (0,87 – 1,02)	0,164
Muški spol	0,82 (0,33 – 2,00)	0,656
HAS-BLED	0,49 (0,24 – 0,97)	0,041*
Jednostavna shema doziranja	2,09 (0,73 – 6,01)	0,169
Razlika DASS zbroj	0,99 (0,92 – 1,06)	0,719
Srednjoškolsko obrazovanje	1,71 (0,59 – 4,93)	0,321

*Statistički značajno na razini $P < 0,05$, Nagelkerke pseudo-R^2 36,4 %

5. RASPRAVA

Provedeno istraživanje, randomizirana studija na bolesnicima starije životne dobi iz ruralnog područja s posebnim socioekonomskim obilježjima, prvo je takve vrste. Istraživanje je provedeno u okružju ljekarne kao jedinici primarne zdravstvene zaštite, o čemu u literaturi postoji vrlo malo podataka. Dosada u međunarodnim čaopisima nema objavljenih podataka o ljekarničkim intervencijama iz Hrvatske. Hrvatsko istraživanje Marušića i suradnika pokazalo je da farmakoterapijsko savjetovanje bolesnika od strane kliničkog farmakologa pri otpustu bolesnika s interne klinike može smanjiti broj rehospitalizacija i posjeta hitnoj službi (201). Zahvaljujući razvoju kliničke farmacije u Hrvatskoj posljednjih godina, objavljeno je nekoliko neintervencijskih radova o kvaliteti liječenja varfarinom (106,202–204), čiji rezultati upućuju na suboptimalnu kvalitetu liječenja.

Složenost istraživanja reflektira se u brojnim parametrima koji su praćeni, a za koje je poznato da mogu utjecati na kvalitetu liječenja varfarinom, što je istraživanje u okviru ovog doktorskog rada učinilo kompleksnim i sveobuhvatnim. Mjesto istraživanja onemogućilo je neke sofisticirane analize kao što su farmakogenetičke, pa je dio o utjecaju genskih polimorfizama na kvalitetu liječenja ostao neistražen. Ipak, smjernice za liječenje fibrilacije atrija sugeriraju kako su farmakogenetičke analize zbog troškova korisne samo u bolesnika s visokim rizikom nuspojava koji započinju terapiju varfarinom, dok se rutinsko testiranje ne preporučuje (205,206). Prema kriterijima uključivanja, istraživanje je provedeno na kroničnim korisnicima varfarina. Čak 70 – 80 % ispitanika već je prije uključivanja u studiju koristilo varfarin dulje od pet godina.

Od ukupno uključenih 140 pacijenata studiju je završio 131 sudionik, što je gubitak od samo 9 sudionika (6,4 %), uglavnom zbog preseljenja. Prema projekcijama Državnog zavoda za statistiku za razdoblje 2010. - 2060. (207), očekivano trajanje života u Hrvatskoj produžilo bi se do 85 godina, s niskim prirodnim prirastom, što bi rezultiralo velikim brojem osoba starije životne dobi uz depopulaciju malih mjesta i ruralnih sredina. U budućnosti možemo očekivati veći broj bolesnika sličnih onima uključenima u studiju jer s dobi raste incidencija fibrilacije atrija te je očekivano još veće korištenje antikoagulansa. S višom dobi povezan je i veći broj oboljenja i lijekova u terapiji, stoga i veći potencijal za interakcije s varfarinom. Klinička obilježja ispitanika potvdila su te pretpostavke - prosječno su ispitanici imali 4 – 5 oboljenja i 6 lijekova u terapiji. Testovi CHA_2DS_2-VASc i HAS-BLED govore o visokom

riziku tromboembolije i srednje visokim rizikom za nuspojave krvarenja. Godišnji rizik tromboembolija (medijan CHA_2DS_2-VASc 5) bio je 7,2 % za ishemijski moždani udar, 10 % za sistemsku tromboemboliju te prosječno (medijan HAS-BLED 3) 9,1 % za nuspojavu velikog krvarenja.

Osim dobi, ispitanici su bili snažno obilježeni drugim sociodemografskim značajkama. Ove značajke (stupanj obrazovanja, bračni status, prehrambene navike u vidu uzimanja hrane iz vlastitiog uzgoja) slabo su praćene u dosadašnjim studijama.

Većina je imala samo osnovnoškolsko obrazovanje, a njih troje završeno visokoškolsko obrazovanje. Polovica ih je bila je u braku, dok je polovica bilo udovaca i udovica, osoba kojima je preminuo životni partner ili partnerica te kasnije nisu sklapali brak. Bilo je samo šest samaca, osoba koje nikad nisu stupile u brak.

Ukupno oko 20 000 stanovnika gravitira mjestu istraživanja, najbliža bolnica udaljena je 35 kilometara, dok je tercijarni bolnički centar udaljen 56 kilometara. Javni prijevoz je rijedak te u nekim selima u okolini mjesta istraživanja ne postoji nakon završetka školske godine. Kliničke značajke ispitanika očekivane su s obzirom na ciljanu skupinu istraživanja, ali su sociodemografska obilježja karakteristična za centralizirano područje s posebnim životnim navikama, koje obilježavaju ruralno područje oko mjesta istraživanja.

Istraživanja su pokazala da zdravstvena pismenost, razumijevanje uputa koje bolesnik dobije od zdravstvenih djelatnika te socijalna izolacija utječu na ishode liječenja varfarinom. Mjerenjem socijalne izoliranosti i korištenjem prognostičkih skala dokazano je kako socijalna izoliranost može utjecati na adherenciju bolesnika te uzrokovati lošiju kvalitetu liječenja (76,208). Slaba zdravstvena pismenost uzrokuje loše razumijevanje činjenica o terapiji varfarinom (209).

Loš socioekonomski status starijih ruralnih bolesnika reflektira se i na lošiju kvalitetu života i zdravstvene ishode. Nacionalno istraživanje u Sjedinjenim Američkim Državama potvrdilo je kako su ruralni bolesnici socijalno izolirani u odnosu na urbane bolesnike (210). Percepcija zdravlja u ruralnih bolesnika također je istraživana i razlikuje se od percepcije zdravlja urbanih bolesnika. Prema Gessert i suradnicima (211) zdravlje za ruralne bolesnike

primarno znači održati sposobnost za rad, socijalne odnose i neovisnost.

Primarni cilj

Primarni cilj studije, postizanje razlike u učinkovitosti u liječenju između skupina ispitanika izraženu kao TTR postignut je sa statistički značajnom razlikom. Prosječan TTR intervencijske skupine ispitanika bio je 93 % *vs.* 31,2 % u kontrolnoj skupini.

Ciljani TTR postavljen je na 65 %, kod kojeg je varfarin superioran antiagregacijskim lijekovima u sprečavanju moždanog udara, iako novije smjernice preporučuju TTR od 70 % zbog sve više korištenih novih direktnih oralnih antikoagulansa i njihovih prednosti u odnosu na varfarin (43). Podaci o TTR-u iz ovog istraživanja prvi su koji tako opisuju učinkovitost liječenja varfarinom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Hrvatskoj. Iz bolničkog sektora u Hrvatskoj o kvaliteti liječenja varfarinom postoje podaci iz studija Šupe i suradnika (52) te Kneževića i suradnika (212). Šupe i suradnici u kohorti bolesnika s akutnim moždanim udarom u tercijarnom zdravstvenom centru izvijestili su o TTR-u od 79,5 %. Međutim, ispitanici iz ovog istraživanja praćeni su kraće vrijeme (tijekom bolničkog liječenja), stoga vrijednost TTR-a nema poseban značaj, koliko podatak o brzini postizanja terapijskog raspona. Veće istraživanje Kneževića i suradnika iz opće bolnice temeljilo se na podacima frakcije INR-a unutar raspona. Zaključeno je kako je kvaliteta liječenja varfarinom suboptimalna sa značajkom pomaka prema subterapijskim vrijednostima INR-a, sukladno ovom istraživanju.

Nizak TTR kontrolne skupine ispitanika ilustrira učinkovitost liječenja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti koja je suboptimalna, ali podatke ne treba generalizirati na područje izvan geografskog područja istraživanja. TTR od 31,2 % daleko je od minimalno prihvatljivog 65 ili 70 % sa samo pet ispitanika u kontrolnoj skupini, koji su tijekom praćenja imali TTR od preko 65 %. Obrazac vrijednosti INR-a otkriva trend subterapijskih vrijednosti INR-a, s vremenom provedenim ispod raspona od 67,9 % za kontrolnu skupinu. Podaci iz zapadne Europe govore o prosječnom TTR-u od 63,2 % (213). Podaci o TTR-u od 76,2 % dolaze od švedskih istraživača i primjer su izuzetne kvalitete liječenja (44). Nasuprot tome, rezultati istraživanja na uzorcima bolesnika iz primarne zdravstvene zaštite u Litvi (TTR 40 %) (46) i Tajlandu (214) slični su onima za kontrolnu skupinu iz našeg istraživanja. Prema kriteriju

ciljanog TTR-a od 70 %, većina ispitanika iz kontrolne skupine trebala bi biti prebačena na terapiju direktnim oralnim antikoagulansima ili bi trebalo poduzeti mjere optimiranja liječenja. Budući da je doplata za direktne oralne antikogulanse u Hrvatskoj visoka (oko 250 kn), to može predstavljati značajan trošak za starije ruralne bolesnike. Set intervencija iz ove studije mogao bi pomoći u povećanju učinkovitosti liječenja i tako omogućiti ostanak bolesnika na jeftinijem lijeku bez doplate, što je ušteda i za zdravstveni sustav. Moguće je kako liječnici obiteljske medicine niže vrijednosti INR-a blizu terapijskog raspona (nešto manje od 2) smatraju prihvatljivima u starijih bolesnika. Međutim, rezultati istraživanja pokazali su kako se većina tromboembolijskih događaja zbiva kad je INR niži od 2 (215), kao i da vrijednosti INR-a ispod 2 nisu kod starijih bolesnika povezane s manjim rizikom od intrakranijalnog krvarenja u usporedbi s bolesnicima čije su vrijednosti INR-a 2 – 3 (216).

Intervencijska skupina ispitanika postigla je visok TTR od 93 %. Retrospektivne studije o pozitivnom utjecaju ljekarnika na kvalitetu liječenja varfarinom već su objavljivane i podaci iz raznih zemalja o tome već postoje. U randomiziranim studijama TTR postignut od strane ljekarnika u studiji Gallaghera i suradnika bio je 59 % (139), a u studiji Clarkesmith i suradnika 71,3 % (135). Manje podataka koji su retrospektivni dostupno je iz studija u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, primjerice Manji i suradnici s TTR-om od 64,6 % te Young i suradnici ~~s~~ TTR-om od 73 % (186,217). Entezari-Maleki i suradnici u sustavnom preglednom članku pokazali su da su antikoagulacijski servisi pod vodstvom ljekarnika superiorni uobičajenoj liječničkoj skrbi (188). Pretraživanjem literature nisu nađene randomizirane studije u populaciji ruralnih bolesnika starije životne dobi na terapiji varfarinom. Rezultati ove intervencijske skupine nadmašuju podatke koji su postizani u drugim istraživanjimaliterature objavljenim u literaturi, a model intervencije proveden tijekom studije jedinstven je s obzirom na edukacijske i kliničke intervencije provedene u ljekarni primarne zdravstvene zaštite. Ostale studije provedene su u sklopu klinika u bolnicama, ambulantama liječnika ili specijaliziranim antikoagulacijskim klinikama unutar ili izvan bolnice te u domu bolesnika.

Multivarijatni regresijski model otkrio je da je utjecaj na visok TTR imala bolja adherencija, ljekarnička intervencija, manji broj primjena doza te manja varijabilnost u unosu K vitamina hranom. Ljekarnička intervencija bila je kompleksna te se sastojala od

edukacijskog i kliničkog segmenta. Regresijski model o faktorima povezanima s većom adherencijom pokazao je kako je intervencija ljekarnika pozitivno utjecala na adherenciju.

Istraživanja su uglavnom pokazala da se edukacijom bolesnika može poboljšati učinkovitost liječenja varfarinom u bolesnika koji imaju fibrilaciju atrija. Dokazano je da jednostavna edukacija od strane ljekarnike može poboljšati TTR sa 37,4 na 67 % (218). Metaanaliza Clarkesmith i suradnika iz 2013. (219) dala je zaključak kako u bolesnika koji započinju terapiju varfarinom edukacijska intervencija ne pruža dobrobiti u smislu poboljšanja TTR-a. Ipak, autori su zaključili da su analizirane studije bile vrlo heterogene po metodologiji same edukacije i uključenim sudionicima. U kasnijem istraživanju isti Clarkesmith i suradnici zaključili su da ponavljana edukacija utječe na poboljšani ishod TTR-a. Naime, u njihovu randomiziranom istraživanju edukacija je provedena šest mjeseci s poboljšanjem TTR-a (76 % intervencija *vs.* 71 % kontrola), ali rezultati nakon 12 mjeseci pokazali su da između intervencijske i kontrolne skupine nema razlike (135). Specifičnost modela edukacije bilo je ponavljanje edukacije pri svakom kontrolnom posjetu, što je vjerojatno dodatno pozitivno utjecalo na ishode. Manji broj promjena doza odražava i stabilnost liječenja u ispitanika iz intervencijske skupine. Varijabilnost u unosu K vitamina već je također definirana faktorom kvalitete koji se, s obzirom na navike ispitanika koji uglavnom uzgajaju vlastitu, etničku hranu, u istraživanju pokazao značajan.

Sekundarni ciljevi

Model skrbi i kliničke intervencije ljekarnika uključivali su i intervencije prema liječnicima zbog promjene doze ili izbjegavanja interaktanata, zbog čega je i pregledana terapija lijekovima. Zbog aspekta sigurnosti liječenja poduzeto je sedam intervencija, a prihvaćeno 4 (57 %) koje su se odnosile na korištenje NSAR-a u terapiji. Budući da ove interakcije mogu rezultirati povećanim rizikom krvarenja, vrlo ih je važno spriječiti. Lijekovi interaktanti koji su bili propisivani tijekom studije uglavnom su bili lijekovi za akutno liječenje, antibiotici, manjeg stupnja kliničke značajnosti interakcije te intervencije u dodanoj terapiji nisu poduzimane. Istraživanje Marušića i suradnika u Hrvatskoj u kohorti bolesnika otpuštenih iz bolnice pokazalo je da interakcije varfarina mogu dovesti do nuspojava krvarenja (220). Ljekarnici imaju ključnu ulogu u prepoznavanju i sprečavanju interakcija i

drugih problema povezanih s liječenjem varfarinom. Stafford i suradnici (221) su, proučavajući terapijske probleme nakon otpusta iz bolnice, otkrili da su bolesnici izloženi visokom riziku za nuspojave ukoliko ljekarnici ne prepoznaju interakcije s varfarinom. Uspješnost otkrivanja terapijskih problema ovisi o tome imaju li ljekarnici pristup informacijama i mogu li komunicirati s liječnicima putem informacijskog sustava. U istraživanju je ljekarnik morao pristupati informacijama iz više izvora te nije imao pristup elektronskom kartonu bolesnika. Iako u Hrvatskoj postoji centralni informacijski zdravstveni sustav, on ne omogućuje ljekarnicima pristup informacijama koje su nužne za provođenje ljekarničke skrbi i intervencija.

Druge kliničke intervencije usmjerene prema liječnicima bile su korekcije doze varfarina, 7 intervencija od kojih je 6 prihvaćeno (86 %). Kao što su pokazali podaci o primarnom cilju studije, liječnici često ne povisuju dozu varfarina čak i kad su vrijednosti INR-a ispod terapijskog raspona. Sve poduzete intervencije bile su zbog subterapijskog INR-a s prijedlogom povećanja doze za 10 % od dotadašnje tjedne doze.

Titracija doze varfarina može predstavljati problem u praksi u kojem bi mogli pomoći i ljekarnici. Najviše takvih podataka postoji iz bolničkog okruženja i antikoagulacijskih klinika gdje ljekarnici uspješno provode titracije doze varfarina uz pomoć algoritama i računalnih programa, pozitivno utječući na kvalitetu i sigurnost liječenja (151,222).

Testiranje INR-a iz kapilarne krvi (POCT testiranje) uspješno se koristi za kontrolu INR-a i titraciju doze u ruralnih bolesnika, najviše u Australiji, koji su ispitivani i pomoću randomiziranih studija. U Australiji je još 2004. provedeno randomizirano istraživanje na bolesnicima po otpustu iz bolnice koje su posjećivali ljekarnici. Pri tome se POCT-om mjerio INR, a ukupno je smanjen broj nuspojava krvarenja u intervencijskoj skupini (223). U Australiji postoji i kolaborativni model skrbi za bolesnike na varfarinu po otpustu u suradnji ljekarnika koji posjećuje bolesnika i njegova liječnika, što je rezultiralo boljom aderencijom u bolesnika te manjim brojem nuspojava (176).

U Hrvatskoj je nažalost POCT mjerenje INR-a nedostupno u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a tek manjim dijelom dostupno je u bolnicama. Kad bi se ljekarnici educirali u testiranju INR-a POCT-om, to bi otvorilo nove mogućnosti u poboljšanju skrbi uz

komunikaciju s nadležnim liječnicima te bi omogućilo veću dostupnost skrbi poglavito ruralnim bolesnicima. Barijere u dostupnosti zdravstvene skrbi bolesnika iz studije vrlo su velike te bi moguća posjeta ljekarnika domu bolesnika uz POCT mjerenje INR-a bila zasigurno dobrodošla. To bi predstavljalo nadogradnju modela skrbi koji je prikazan u ovoj studiji, a koji bi značajno mogao pomoći bolesnicima.

Tijekom studije nije zabilježeno tromboembolijskih događaja ni velikih krvarenja. Iako je incidencija nuspojava bila visoka, one nisu bile ozbiljne. Intervencijska skupina ispitanika imala je značajno manju kumulativnu incidenciju nuspojava od kontrolne (85 % *vs.* 29 %, HR = 0,17 P < 0,001). Od nuspojava većeg stupnja značajnosti javila su se 3 krvarenja iz nosa kod ispitanika iz kontrolne skupine koja su zahtijevala medicinsku intervenciju (tamponadu nosa). Uzročno-posljedična kategorija ovih nuspojava bila je definirana kao sigurna, dok su sve ostale nuspojave bile u kategoriji mogućih nuspojava prema Naranjo algoritmu. Osim što su nuspojave u kontrolnoj skupini ispitanika bile značajno češće nego u intervencijskoj, vrijeme do pojave nuspojava bilo je značajno kraće. Zanimljivo je da unatoč niskom TTR-u nisu zabilježeni tromboembolijski događaji. Razlog tome mogao bi biti manji uzorak ispitanika i ograničeno trajanje studije. Soakoew i suradnici u metaanalizi (214) dokazali su pozitivan utjecaj ljekarničkih intervencija na nuspojave krvarenja, kao i u studijama kraćeg trajanja, ali da je za otkrivanje utjecaja na tromboembolijske nuspojave potrebno dulje vrijeme praćenja.

Studije o utjecaju ljekarnika na pojavnost nuspojava u bolesnika na varfarinu uglavnom su provedene u sklopu bolnica ili pri transferu u primarnu zdravstvenu zaštitu, što se značajno razlikuje od uzorka bolesnika iz ovog istraživanja. Većina tih studija otkrila je nesignifikantan trend smanjenja broja nuspojava krvarenja (165,224). U metaanalizi Manzora i suradnika iz 2017. dokazan je pozitivan utjecaj ljekarničkih intervencija na nuspojave u odnosu na standardnu skrb (189). Postoji tek nekoliko studija na ovu temu iz ljekarni primarne zdravstvene zaštite. Tako su istraživači s Novog Zelanda (225) pokazali da intervencije smanjuju incidenciju nuspojava sa 82,3 % smanjenja manjih krvarenja te 15,6 % smanjenja srednjih krvarenja, što je u suglasju s rezultatima ove studije. Budući da u Hrvatskoj ne postoje anikoagulacijske klinike, a skrb o starijim ruralnim bolesnicima je otežana, javni ljekarnik može intervencijama pomoći smanjenju incidencije nuspojava.

Zanimljive zaključke ponudila je multivarijatna regresijska analiza prediktora nuspojava. Prema njoj ljekarnička intervencija protektivni je faktor, a TTR viši od 65 %, promjena doze i promjene u nosu K vitamina povezane su s češćom pojavnosti nuspojava. Većina ovih saznanja suglasna je s dosadašnjim studijama (71), ali je iznenađenje viši TTR koji je u drugim studijama povezan s manjom incidencijom nuspojava (protektivan). Zbog širokih intervala pouzdanosti analize i Nagelkerke R^2 od 0,75 ove zaključke treba oprezno interpretirati. Slično su otkrili Vestergaard i suradnici u metaanalizi (226), u kojoj su potvrdili da porast individualnog TTR-a uzrokuje i smanjenje rizika za nuspojave krvarenja. Ipak, ta povezanost značajno je oslabljena kada se u obzir uzmu razlike relevantnih kliničkih karakteristika kohorti bolesnika iz studija. Zaključak ovog iznenađujućeg rezultata istraživanja mogao bi se tumačiti time da protektivni učinak TTR-a na nuspojave prestaje na ispitivanom uzorku ispitanika iz studije ukoliko nije prisutna ljekarnička intervencija.

Utjecaj prehrane pokazao se kao vrlo značajan. Kvanitativno mjerenje unosa K vitamina vrlo je teško te je moguće uz pomoć validiranih tablica sadržaja vitamina K u hrani specifično za neko geografsko područje i navike. Primjer je tzv. K-kartica kojom se može procijeniti unos i varijabilnost K vitamina validirana na namirnicama iz Sjedinjenih Američkih Država (91). Čak su i takvi instrumenti validirani na malom broju bolesnika jer je za validaciju potrebno laboratorijsko kvantificiranje koncentracije oblika vitamina K u plazmi. Budući da je studija provedena na starijim ispitanicima, bilo je očekivano kako oni neće moći voditi dnevnike prehrane tijekom šest mjeseci trajanja studije te se metodološki odabrala semikvalitativna metoda koju su koristili Franco i suradnici (93). Nije praćen unos K vitamina *per se* nego promjene u unosu određenih namirnica najbogatijih vitaminom, a koje mogu utjecati na protrombinsko vrijeme. Iako je ovaj pristup ograničen pamćenjem ispitanika o promjeni u unosu određene hrane, ipak je imao utjecaj na primaran ishod. Fokusiranje na edukaciju o ujednačenom unosu K vitamina pokazalo se važnim u ovoj specifičnoj skupini ispitanika te bi takvu intervenciju trebalo primjenjivati.

Kvaliteta života

Korišteni DASS upitnik pokazao je zadovoljavajuće metrijske karakteristike.

Intervencijska je skupina ispitanika na kraju studije imala bolju ukupnu kvalitetu, kao i bolju kvalitetu po svim domenama upitnika. Utvrđeno je kako kvaliteta života bolesnika koji uzimaju varfarin preko jedne godine značajno opada (227), što ne iznenađuje s obzirom na nuspojave, kontrole i ograničenja koje terapija nosi.

Rezultati postignuti u istraživanju u suglasju su s objavljenim podacima iz Katara (155). U tom nerandomiziranom istraživanju ukupan rezultat kvalitete života bolesnika koji su posjećivali antikoagulacijsku kliniku koju vode ljekarnici bio je 63, slično intervencijskoj skupini u ovom istraživanju. Ipak, u tom istraživanju izbačeno je pitanje o konzumiranju alkohola zbog vjerskih razloga. Novija istraživanja sve više ispituju kvalitetu života bolesnika kao važnu dimenziju u procesu liječenja. Kvaliteta života bolesnika povećava se kad je bolesnik manje ovisan o posjetu liječniku i laboratoriju te sam može pratiti INR u kućnim uvjetima POCT mjerenjem (228). Važno je naglasiti kako je zaključeno da takvo testiranje ne utječe na kliničke ishode ni smrtnost. Slično zaključuju i drugi istraživači (229) - kvaliteta života poboljšava se u bolesnika koji sami kontroliraju INR te sami titriraju doze varfarina. Bolesnici koji pređu s konvencionalne skrbi na ovaj oblik samostalne skrbi nakon dvije godine imaju značajno bolju kvalitetu života, vjerojatno jer manje ovise o odlasku liječniku.

Almeida i suradnici publicirali su rezultat prosječnog DASS-a u kohorti 67 brazilskih bolesnika i utvrdili kako na kvalitetu života utječu iskustvo nuspojava, dob, komorbiditeti, interakcije lijekova, stupanj obrazovanja i duljina trajanja liječenja (230). Ove studije, iako su rezultati kvalitete života slični, nisu bile randomizirane i imale su potpuno drukčiju populaciju ispitanika kao i mjesto istraživanja.

Značajna razlika u kvaliteti života ispitanika ove studije jasno je povezana s ljekarničkim intervencijama i nuspojavama, a ljekarničke intervencije u modelu nuspojava pokazale su protektivni značaj. Ljekarnička intervencija, osim što smanjuje pojavnost nuspojava, utječe i na druge aspekte kvalitete života koje su mjerene DASS upitnikom – ispitanici doživljavaju terapiju s manje psihološkog i fizičkog opterećenja te smanjenog osjećaja tereta zbog terapije varfarinom. Moguće je da bi na ove intervencije drukčije reagirali ispitanici iz urbanih sredina ili bi učinak bio niži. Izoliranost ovih ispitanika, nizak stupanj obrazovanja i teža dostupnost zdravstvene skrbi mogli su ostvariti jači pozitivan utjecaj

ljekarničkih intervencija. Sve je više studija o kvaliteti života kod bolesnika na varfarinu u odnosu na one koji uzimaju nove oralne antikoagulanse (231,232). Većina pokazuje kako je kvaliteta života bolesnika na DOAC-ima slična kao u onih na varfarinu, ali je zadovoljstvo terapijom veće te je adherencija viša.

Faktorska analiza hrvatske verzije DASS upitnika pokazala je zadovoljavajuće metrijske karakteristike, osim u nekoliko pitanja koja su značajno odstupala od ukupnog rezultata kvalitete života. Riječ je o pitanjima upitnika br. 4 (U kojoj mjeri mogućnost krvarenja ili pojave modrica ograničava Vašu sposobnost za plaćeni rad?) i broj 7 (U kojoj Vam mjeri terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka ograničava unos alkoholnih pića koja biste željeli konzumirati?). S obzirom na značajke ispitanika te njihovu visoku dob, rezultati su očekivani. Malo je vjerojatno da itko u starijoj dobi i s komorbiditetima može raditi neki dodatno plaćeni posao te ih, sukladno tome, ni uzimanje varfarina u tome dodatno ne ograničava. Slično je i s unosom alkohola jer ispitanici doživljavaju kako inače ne konzumiraju alkohol u većoj mjeri, što je također očekivano s obzirom na to da je polovica ispitanika ženskog spola. Kad bi se ovaj upitnik u daljnjim istraživanjima koristio na starijoj ruralnoj populaciji, mogao bi se modificirati na način da se izbace pitanja 4 i 7, ali to vrijedi samo za skupinu ispitanika sličnu ovoj ispitivanoj. U slučaju mlađih ili ispitanika iz urbanih područja i drukčijih socioekonomskih obilježja upitnik bi se mogao koristiti u cjelini.

Upitnik je već korišten na drugim uzorcima bolesnika u diplomskim radovima Drljanovčan (233) i Bošnjaković (234). Uzorak bolesnika u diplomskom radu Drljanovčan bio je starije životne dobi iz urbanih područja, prosjeka 68 godina, a ukupan rezultat kvalitete kao DASS zbroj bio je u prosjeku 55, niži nego u ovom istraživanju, te je u tom uzorku spol značajno utjecao na kvalitetu života – muškarci su imali značajno bolju kvalitetu od žena. Diplomski rad Bošnjaković mjerio je kvalitetu života DASS-om u uzorku bolesnika na varfarinu i DOAC-ima te je kvaliteta života uspoređena. Korišten je modificiran upitnik za DOAC-e, u kojem je prilagođeno pitanje o ograničenju u prehrani preinačen u pitanje „U kojoj Vam je mjeri teško uzimati terapiju protiv stvaranja krvnih ugrušaka za vrijeme obroka kako je preporučeno?“ Ukupni zbroj DASS-a u prosjeku je bio 56, a bolesnici na DOAC-ima imali su značajno bolju kvalitetu života od onih na varfarinu. Kao i u ovom istraživanju, lošija kvaliteta bila je povezana s iskustvom nuspojave te povezana s nižom adherencijom. Većina

ispitanika ovog istraživanja bili su stariji bolesnici, ali iz urbanih područja. Oba diplomska rada pokazala su višu kvalitetu života (manji broj bodova DASS-a) nego naše istraživanje, premda nije ispitana statistička značajnost tih razlika. Moguće je kako ruralni bolesnici općenito pokazuju lošiju kvalitetu života od onih u urbanim sredinama.

Od drugih ograničenja studije mogući utjecaj na ishode mogli su imati intelektualna sposobnost ispitanika (pamćenje), kvaliteta skrbi pružene od strane nadležnih liječnika obiteljske medicine za kontrolnu skupinu, ograničeno trajanje studije, definirani ciljani TTR i nepotpunost medicinskih podataka, te se stoga rezultati ovog istraživanja moraju interpretirati s pažnjom.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja, dobivenih rezultata i rasprave moguće je zaključiti sljedeće:

1. Opisan set ljekarničkih intervencija značajno poboljšava učinkovitost liječenja varfarinom (TTR) u uzorku ispitanika starije životne dobi iz ruralnih područja.
2. Učinkovitost liječenja ovisi o adherenciji i životnim navikama, a na oba faktora pozitivno utječu ljekarničke intervencije. Zbog kompleksnosti faktora koji utječu na učinkovitost liječenja, edukacija bolesnika treba biti sveobuhvatna i kontinuirana. Ispitanici su bili obilježeni specifičnim socioekonomskim statusom te učinak intervencija u drugih skupina ispitanika ne mora biti jednak.
3. Postignuta učinkovitost liječenja intervencijske skupine je prema kriterijima aktualnih smjernica (TTR viši od 70 %) iznimno visoka. Učinkovitost liječenja varfarinom u uzorku ispitanika sa standardnom liječničkom skrbi suboptimalna je (prosječan TTR 31,2 %) te vrlo mali broj ispitanika postiže dovoljno učinkovito liječenje. Potrebno je testirati učinke ovih intervencija na većem broju bolesnika u Hrvatskoj jer je moguće da je kvaliteta liječenja i drugdje suboptimalna, a učinci bi bili značajni za bolesnike, zdravstveni sustav u cjelini i afirmaciju uloge ljekarnika.
4. Liječnici obiteljske medicine u većini slučajeva prihvaćaju intervencije ljekarnika u smislu sprečavanja interakcija i moguće korekcije doze varfarina. Uspjeh intervencija vjerojatno ovisi i o odnosu ljekarnika i liječnika te dostupnosti relevantnih kliničkih informacija ljekarniku, što značajno ograničava trenutni zdravstveni sustav.
5. Bolesnici koji imaju suboptimalno liječenje varfarinom trebali bi dobiti posebnu ljekarničku skrb na način opisan ovim istraživanjem. Alternativa ljekarničkim intervencijama su skuplji novi lijekovi koji značajno opterećuju financijski sustav javnog zdravstva i samih bolesnika.
6. Ljekarničke intervencije osim u smislu učinkovitosti pozitivno djeluju na sigurnost, što se očitovalo u značajno nižoj incidenciji nuspojava, premda detektirane nuspojave sa stajališta kliničke ozbiljnosti nisu bile ozbiljne. Osim same sigurnosti, iskustvo nuspojava snažno utječe na smanjenje kvalitete života.
7. Kvaliteta života bolesnika bolja je kad su bolesniku pružene opisane ljekarničke intervencije, a najveći prediktor lošije kvalitete života je iskustvo nuspojave.

Intervencije pozitivno djeluju na kliničke i na humanističke ishode u uzorku ispitanih bolesnika.

7. POPIS LITERATURE

1. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. Br J Haematol. 2008;141(6):757–63.
2. Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. Pharmacol Ther. 1997;73(1):67–74.
3. Holford NHG. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin. Clin Pharmacokinet. 1986;11(6):483–504.
4. Lane S, Al-Zubiedi S, Hatch E, Matthews I, Jorgensen AL, Deloukas P, et al. The population pharmacokinetics of R- and S-warfarin: effect of genetic and clinical factors. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(1):66–76.
5. Wadelius M, Sörlin K, Wallerman O, Karlsson J, Yue Q-Y, Magnusson PKE, et al. Warfarin sensitivity related to CYP2C9, CYP3A5, ABCB1 (MDR1) and other factors. Pharmacogenomics J. 2004;4(1):40–8.
6. Eriksson N, Wadelius M. Prediction of warfarin dose: why, when and how? Pharmacogenomics. 2012;13(4):429–40.
7. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney Function Influences Warfarin Responsiveness and Hemorrhagic Complications. J Am Soc Nephrol. 2009;20(4):912–21.
8. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):160S-198S.
9. Tamargo J, Le Heuzey JY, Mabo P. Narrow therapeutic index drugs: A clinical pharmacological consideration to flecainide. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(5):549–67.
10. Limdi NA, Wadelius M, Cavallari L, Eriksson N, Crawford DC, Lee MTM, et al. Warfarin pharmacogenetics: A single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups. Blood. 2010;115(18):3827–34.
11. Sconce EA, Kamali F. Appraisal of current vitamin K dosing algorithms for the reversal of over-anticoagulation with warfarin: The need for a more tailored dosing regimen. Eur J Haematol. 2006;77(6):457–62.
12. Gage BF, Eby C, Milligan PE, Banet GA, Duncan JR, McLeod HL. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin.

Thromb Haemost. 2004; 91(1):87-94.

13. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, Gage BF, Falkowski M, Gardina P, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. Blood. 2008;111(8):4106–12.
14. Andrea GD, Andrea GD, Ambrosio RLD, Ambrosio RLD, Perna P Di, Perna P Di, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. Blood. 2005;105(2):645–9.
15. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 - rationale and perspectives. Thromb Res. 2007;120(1):1–10.
16. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJL, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. Lancet. 1999;353(9154):717–9.
17. Mahajan P, Meyer KS, Wall GC, Price HJ. Clinical applications of pharmacogenomics guided warfarin dosing. Int J Clin Pharm. 2011;33(1):10–9.
18. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements—a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(4):365–75.
19. Ganoci L, Božina T, Mirošević Skvrce N, Lovrić M, Mas P, Božina N. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, and CYP3A5 in the Croatian population. Drug Metab Pers Ther. 2017;32(1):11–21.
20. HALMED. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Martefarin 3 mg tablete. [Internet].[Pristupljeno 18.10.2019.]Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Martefarin-3-mg-tablete/14513/
21. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, Silversides CK, Malinowski A, Murphy KE, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2017;38(19):1509–16.
22. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146(12):857-67.
23. Xian Y, Wu J, O'Brien EC, Fonarow GC, Olson DM, Schwamm LH, et al. Real world effectiveness of warfarin among ischemic stroke patients with atrial fibrillation:

observational analysis from Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) study. BMJ. 2015;h3786.

24. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation testing in the core laboratory. Lab Med. 2017;48(4):295–313.
25. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ. Executive Summary. Chest. 2012;141(2):7S-47S.
26. O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Silva J, Bradley C, et al. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study. Lancet Neurol. 2006;5(9):749–54.
27. You JHS, Chan FWH, Wong RSM, Cheng C. Is INR between 2.0 and 3.0 the optimal level for Chinese patients on warfarin therapy for moderate-intensity anticoagulation? Br J Clin Pharmacol. 2005;59(5):582–7.
28. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation 9th ed : American College of Chest Physicians. 2012;141(2 Suppl):e531S-e575S.
29. Lip GYH, Halperin JL. Improving Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation. Am J Med. 2010;123(6):484–8.
30. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GYH, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. Qjm. 2014;107(12):955–67.
31. Friberg L, Rosenqvist MM, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J. 2012;33(12):1500–10.
32. Chapman SA, St Hill CA, Little MM, Swanoski MT, Scheiner SR, Ware KB, et al. Adherence to treatment guidelines: The association between stroke risk stratified comparing CHADS2 and CHA2DS2-VASc score levels and warfarin prescription for adult patients with atrial fibrillation. BMC Health Serv Res. 2017;17(1):1–8.
33. Virdee MS, Stewart D. Optimizing the use of oral anticoagulant therapy for atrial fibrilation in primary care: a pharmacist-led intervention. Int J Clin Pharm. 2017;39(1):173–80.
34. Kaatz S. Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. J

Thromb Thrombolysis. 2008;25(1):61–6.

35. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1993;69:236–9.
36. Nieuwlaat R, Connolly BJ, Hubers LM, Cuddy SM, Eikelboom JW, Yusuf S, et al. Quality of individual INR control and the risk of stroke and bleeding events in atrial fibrillation patients: a nested case control analysis of the ACTIVE W study. Thromb Res. 2012;129(6):715–9.
37. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: A systematic review. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2008;1(2):84–91.
38. An J, Niu F, Lang DT, Jazdzewski KP, Le PT, Rashid N, et al. Stroke and Bleeding Risk Associated With Antithrombotic Therapy for Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in Clinical Practice. J Am Heart Assoc. 2015;4(7):1–12.
39. Van Den Ham HA, Klungel OH, Leufkens HGMM, Van Staa TP. The patterns of anticoagulation control and the risk of stroke, bleeding and mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation. J Thromb Haemost. 2013;11(1):107–15.
40. Veeger NJGMGM, Piersma-Wichers M, Tijssen JGPP, Hillege HL, Van Der Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: Main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. Br J Haematol. 2005;128(4):513–9.
41. Cancino RS, Hylek EM, Reisman JI, Rose AJ. Comparing patient-level and site-level anticoagulation control as predictors of adverse events. Thromb Res. 2014;133(4):652–6.
42. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. Circulation. 2008;118(20):2029–37.
43. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur J Cardio-Thoracic Surg. 2016;50(5):e1–88.

44. Wieloch M, Själander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry AuriculA. Eur Heart J. 2011;32(18):2282–9.

45. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. Am Heart J. 2015;170(1):141-148.

46. Urbonas G, Valius L, Šakalytė G, Petniūnas K, Petniūnienė I. The Quality of Anticoagulation Therapy among Warfarin-Treated Patients with Atrial Fibrillation in a Primary Health Care Setting. Medicina (B Aires)]. 2019;55(1):15.

47. Millar CM, Laffan MA. Drug therapy in anticoagulation: which drug for which patient? Clin Med. 2017;17(3):233–44.

48. McAlister FA, Wiebe N, Hemmelgarn BR. Time in therapeutic range and stability over time for warfarin users in clinical practice: A retrospective cohort study using linked routinely collected health data in Alberta, Canada. BMJ Open. 2018;8(1):2–9.

49. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. Trends Pharmacol Sci. 2009;30(7):375–86.

50. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Woller SC, Samuelson KM, Mansfield JW, et al. A Randomized and Clinical Effectiveness Trial Comparing Two Pharmacogenetic Algorithms and Standard Care for Individualizing Warfarin Dosing (CoumaGen-II). Circulation. 2012;125(16):1997–2005.

51. Moreau C, Pautas E, Gouin-Thibault I, Golmard J-L, Mahé I, Mulot C, et al. Predicting the warfarin maintenance dose in elderly inpatients at treatment initiation: accuracy of dosing algorithms incorporating or not VKORC1/CYP2C9 genotypes. J Thromb Haemost. 2011;9(4):711–8.

52. Makar-Aušperger K, Makar-Aušperger K, Krželj K, Lovrić Benčić M, Radačić Aumiler M, Erdeljić Turk V, et al. Warfarin Dosing According to the Genotype-guided Algorithm is Most Beneficial in Patients With Atrial Fibrillation: A Randomized Parallel Group Trial. Ther Drug Monit. 2018;40(3):362–8.

53. Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin Maintenance Dosing Patterns in Clinical Practice. Chest. 2005;127(6):2049–56.

54. Nieuwlaat R, Connolly SJ, Mackay JA, Weise-kelly L, Navarro T, Wilczynski NL, et al. Computerized clinical decision support systems for therapeutic drug monitoring and dosing : A decision-maker-researcher partnership systematic review. Implement Sci. 2011;6(1):90.

55. Poller L, Keown M, Ibrahim S, et al. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs. medical staff dosage. J Thromb Haemost. 2008;6(6):935-43.

56. Jowett S, Bryan S, Poller L, et al. The cost-effectiveness of computer-assisted anticoagulant dosage: results from the European Action on Anticoagulation (EAA) multicentre study. J Thromb Haemost. 2009;7(9):1482-90.

57. Siguret V, Gouin I, Debray M, Perret-Guillaume C, Boddaert J, Mahé I, et al. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. Am J Med. 2005;118(2):137–42.

58. Stewart A, Ganguli A, FitzGerald R, Pirmohamed M. Variation in warfarin prescribing and dosing in the UK: a national survey of anticoagulation clinics. J Clin Pharm Ther. 2015;40(4):466–71.

59. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: A systematic review of randomized and observational studies. Europace. 2013;15(6):787–97.

60. Lind M, Fahlén M, Kosiborod M, Eliasson B, Odén A. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation. Thromb Res. 2012;129(1):32–5.

61. Piazza G, Nguyen TN, Cios D, Labreche M, Hohlfelder B, Fanikos J, et al. Anticoagulation-associated Adverse Drug Events. Am J Med. 2011;124(12):1136–42.

62. Chan SL, Ng HY, Sung C, Chan A, Winther MD, Brunham LR, et al. Economic burden of adverse drug reactions and potential for pharmacogenomic testing in Singaporean adults. Pharmacogenomics J. 2018; 19(4):401–10.

63. Hanley JP. Warfarin reversal. J Clin Pathol. 2004;57(11):1132–9.

64. Khatib R, Ludwikowska M, Witt DM, Ansell J, Clark NP, Holbrook A, et al. Vitamin K for reversal of excessive vitamin K antagonist anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. Blood Adv. 2019;3(5):789–96.

65. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage. J Am Coll Cardiol. 2011;58(4):395–401.

66. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. Chest. 2010;138(5):1093–100.

67. Oake N, Ma AJ, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, Walraven C Van. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy : a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2008;179(3):235–44.

68. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu J V, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. Stroke. 2009;40(1):235–40.

69. Hachamovitch R. Current Trial-Associated Outcomes With Warfarin in Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Arch Intern Med. 2012;172(8):623.

70. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. JAMA - J Am Med Assoc. 2015;313(8):824–36.

71. Costa GLDB, Lamego RM, Colosimo E a., Valacio RA, Moreira MDCV. Identifying Potential Predictors of High-Quality Oral Anticoagulation Assessed by Time in Therapeutic International Normalized Ratio Range: A Prospective, Long-Term, Single-Center, Observational Study. Clin Ther. 2012;34(10):1511–20.

72. Witt DM, Delate T, Clark NP, Martell C, Tran T, Crowther MA, et al. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. Blood. 2009;114(5):952–6.

73. Witt DM, DelatE T, ClarK NP, Martell C, Tran T, Crowther MA, et al. Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users. J Thromb Haemost. 2010;8(4):744–9.

74. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: The SAMe-

TT2 R2 score. Chest. 2013;144(5):1555–63.

75. Gallego P, Roldán V, Marin F, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, et al. SAMe-TT2R2 Score, Time in Therapeutic Range, and Outcomes in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. Am J Med. 2014;127(11):1083–8.
76. Brown MT, Bussell JK. Medication Adherence: WHO Cares? Mayo Clin Proc. 2011;86(4):304–14.
77. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, et al. Assessing medication adherence: options to consider. Int J Clin Pharm. 2014;36(1):55–69.
78. Mayet AY. Patient adherence to warfarin therapy and its impact on anticoagulation control. Saudi Pharm J. 2016;24(1):29–34.
79. Kneeland PP, Fang MC. Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism. Patient Prefer Adherence. 2010;4:51–60.
80. Kääriäinen M, Paukama M, Kyngäs H. Adherence with health regimens of patients on warfarin therapy. J Clin Nurs. 2013;22(1–2):89–96.
81. Cohen A, Newcomb CW, Strom BL. Can We Predict Daily Adherence to Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. Chest. 2010;137(4):883–9.
82. Kimmel SE, Chen Z, Price M, Parker CS, Newcomb CW, Samaha FF, et al. The Influence of Patient Adherence on Anticoagulation Control With Warfarin. Arch Intern Med. 2013;167(1):229–35.
83. Degli Esposti L, Gensini GF, Sangiorgi D, Di Pasquale G, Buda S, Degli Esposti E, et al. Adherence to treatment and anticoagulation control in vitamin K antagonists-treated patients: an administrative databases analysis in a large Italian population. Farmeconomia Heal Econ Ther pathways. 2016;12(2):53.
84. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, Gross R, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17(9):853–60.
85. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: Systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. BMJ. 2015;350:1–8.
86. Howard-Thompson A, Luckey A, George C, Choby BA, Self TH. Graves' disease and

treatment effects on warfarin anticoagulation. Case Rep Med. 2014;2014.

87. Dhar A, Mullish BH, Thursz MR. Anticoagulation in chronic liver disease. J Hepatol. 2017;66(6):1313–26.

88. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INRliver) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. Hepatology. 2007;46(2):520–7.

89. Hughes S, Szeki I, Nash MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients - The practical aspects. Clin Kidney J. 2014;7(5):442–9.

90. Self TH, Reaves AB, Oliphant CS, Sands C. Does heart failure exacerbation increase response to warfarin?A critical review of the literature. Curr Med Res Opin. 2006;22(11):2089–94.

91. Couris RR, Tataronis GR, Booth SL, Dallal GE, Blumberg JB, Dwyer JT. Development of a self-assessment instrument to determine daily intake and variability of dietary vitamin K. J Am Coll Nutr. 2000;19(6):801–7.

92. Khan T, Wynne H, Wood P, Torrance A, Hankey C, Avery P, et al. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. Br J Haematol. 2004;124(3):348–54.

93. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N. Role of Dietary Vitamin K Intake in Chronic Oral Anticoagulation : Prospective Evidence from Observational and Randomized Protocols. Am J Med. 2004;116(10):651-6.

94. Kim KH, Choi WS, Lee JH, Lee H, Yang DH, Chae SC. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. Thromb Haemost. 2010;104(4):755–9.

95. Cushman M, Booth SL, Possidente CJ, Davidson KW, Sadowski J a., Bovill EG. The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. Br J Haematol. 2001;112(3):572–7.

96. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. 2015;109(6):2419–24.

97. Reese AM, Farnett LE, Lyons RM, Patel B, Morgan L, Bussey HI. Low-dose vitamin

K to augment anticoagulation control. Pharmacotherapy. 2005;25(12):1746–51.

98. Mahtani KR, Heneghan CJ, Nunan D, Roberts NW. Vitamin K for improved anticoagulation control in patients receiving warfarin. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(5):CD009917.
99. Vitry AI, Roughead EE, Ramsay EN, Preiss AK, Ryan P, Gilbert AL, et al. Major bleeding risk associated with warfarin and co-medications in the elderly population. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011;20(10):1057–63.
100. Verhovsek M, Motlagh B, Crowther M a, Kennedy C, Dolovich L, Campbell G, et al. Quality of anticoagulation and use of warfarin-interacting medications in long-term care: a chart review. BMC Geriatr. 2008;8:13.
101. Narum S, Solhaug V, Myhr K, Johansen PW, Brørs O, Kringen MK. Warfarin-associated bleeding events and concomitant use of potentially interacting medicines reported to the Norwegian spontaneous reporting system. Br J Clin Pharmacol. 2011;71(2):254–62.
102. Martins MAP, Carlos PPS, Ribeiro DD, Nobre VA, César CC, Rocha MOC, et al. Warfarin drug interactions: A comparative evaluation of the lists provided by five information sources. Eur J Clin Pharmacol. 2011;67(12):1301–8.
103. Hines LE, Ceron-Cabrera D, Romero K, Anthony M, Woosley RL, Armstrong EP, et al. Evaluation of Warfarin Drug Interaction Listings in US Product Information for Warfarin and Interacting Drugs. Clin Ther. 2011;33(1):36–45.
104. Holbrook AM, Pereira J a, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med. 2005;165(10):1095–106.
105. Cropp JS, Bussey HI. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. Pharmacotherapy. 1997;17(5):917–28.
106. Smontara S. Klinički značajne interakcije lijekova kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji u dobi do 65 godina Specijalistički rad Farmaceutsko-biokemijski fakultet sveučilišta u Zagrebu. Zagreb. Zagreb; 2015.
107. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. Arch Intern Med. 2005;165(2):189–92.

108. Rikala M, Hauta-Aho M, Helin-Salmivaara A, Lassila R, Korhonen MJ, Huupponen R. Co-Prescribing of Potentially Interacting Drugs during Warfarin Therapy - A Population-Based Register Study. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015;117(2):126–32.
109. Howard PA, Ellerbeck EF, Engelman KK, Patterson KL. The nature and frequency of potential warfarin drug interactions that increase the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2002;11(7):569–76.
110. Lane M a, Devine ST, McDonald JR. High-risk antimicrobial prescriptions among ambulatory patients on warfarin. J Clin Pharm Ther. 2012;37(2):157–60.
111. MacFarlane B V., Bergin JK, Reeves P, Matthews A. Australian pharmacies prevent potential adverse reactions in patients taking warfarin requesting over-the-counter analgesia. Int J Pharm Pract. 2015;23(3):167–72.
112. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. J Am Med Assoc. 1998;279(9):657–62.
113. Mahé I, Bertrand N, Drouet L, Bal Dit Sollier C, Simoneau G, Mazoyer E, et al. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Haematologica. 2006;91(12):1621–7.
114. Hughes GJ, Patel PN, Saxena N. Effect of acetaminophen on international normalized ratio in patients receiving warfarin therapy. Pharmacotherapy. 2011 Jun;31(6):591–7.
115. Stanger MJ, Thompson LA, Young AJ, Lieberman HR. Anticoagulant activity of select dietary supplements. Nutr Rev. 2012;70(2):107–17.
116. Norwood DA, Parke CK, Rappa LR. A Comprehensive Review of Potential Warfarin-Fruit Interactions. J Pharm Pract. 2015;28(6):561–71.
117. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the Clinical Evidenced Herb-Warfarin Interactions. Evidence-Based Complement Altern Med. 2014;2014:1–18.
118. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2005;59(4):425–32.
119. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic Therapy in the Elderly. JAC. 2010;56(21):1683–92.
120. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. Drug Metab Rev.

2009;41(2):67–76.

121. Zarraga IGE, Kron J. Oral anticoagulation in elderly adults with atrial fibrillation: integrating new options with old concepts. J Am Geriatr Soc. 2013;61(1):143–50.
122. Pilotto A, Gallina P, Copetti M, Pilotto A, Marcato F, Mello AM, et al. Warfarin Treatment and All-Cause Mortality in Community-Dwelling Older Adults with Atrial Fibrillation: A Retrospective Observational Study. J Am Geriatr Soc. 2016;64(7):1416–24.
123. Ghaswalla PK, Harpe SE, Slattum PW. Warfarin use in nursing home residents: results from the 2004 national nursing home survey. Am J Geriatr Pharmacother. 2012;10(1):25-36.e2.
124. Siguret V, Gouin-Thibault I, Gaussem P, Pautas E. Optimizing the use of anticoagulants (Heparins and Oral Anticoagulants) in the elderly. Drugs and Aging. 2013;30(9):687–99.
125. Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K, Fauchier L, Lip GYH. Prior history of falls and risk of outcomes in atrial fibrillation: The Loire valley atrial fibrillation project. Am J Med. 2014;127(10):972–8.
126. Froom P, Miron E, Barak M. Oral anticoagulants in the elderly. Br J Haematol. 2003;120(3):526–8.
127. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2004;141(10):745-52.
128. Pernod G, Labarère J, Yver J, Satger B, Allenet B, Berremili T, et al. EDUC'AVK: reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: a prospective multicenter open randomized study. J Gen Intern Med. 2008;23(9):1441–6.
129. Patterson BJ, Kaboli PJ, Tubbs T, Alexander B, Lund BC. Rural access to clinical pharmacy services. J Am Pharm Assoc. 2014;54(5):518–25.
130. Flaker GC, McGowan DJ, Boechler M, Fortune G, Gage B. Underutilization of antithrombotic therapy in elderly rural patients with atrial fibrillation. Am Heart J. 1999;137(2):307–12.
131. Rose AJ, Miller DR, Ozonoff A, Berlowitz DR, Ash AS, Zhao S, et al. Gaps in monitoring during oral anticoagulation: insights into care transitions, monitoring

barriers, and medication nonadherence. Chest. 2013;143(3):751–7.

132. Wei Y, Xu J, Wu H, Zhou G, Chen S, Wang C, et al. Survey of Antithrombotic Treatment in Rural Patients (age>60 years) with Atrial Fibrillation in East China. Sci Rep. 2018;8(1):6830.

133. Wu C, McMurtry MS, Sandhu RK, Youngson E, Ezekowitz JA, Kaul P, et al. Impact of Rural Residence on Warfarin Use and Clinical Events in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Canadian Population Based Study. PLoS One. 2015;10(10):e0140607.

134. Zhang J, Liu M, Chen Q, Wu J, Cao H. Outcomes of an online pharmacist-managed anticoagulation clinic for individuals on warfarin therapy living in rural communities. Thromb Res. 2017;157:136–8.

135. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lip GYH, Lane D a. Educational Intervention Improves Anticoagulation Control in Atrial Fibrillation Patients: The TREAT Randomised Trial. ten Cate H, editor. PLoS One. 2013;8(9):e74037.

136. Hasan SS, Shamala R, Syed IA, Basariah N, Chong DWK, Mei TK, et al. Factors Affecting Warfarin-Related Knowledge and INR Control of Patients Attending Physician- and Pharmacist-Managed Anticoagulation Clinics. J Pharm Pract. 2011;24(5):485–93.

137. Moore SJ, Blair EA, Steeb DR, Reed BN, Hull JH, Rodgers JE. Impact of Video Technology on Efficiency of Pharmacist-Provided Anticoagulation Counseling and Patient Comprehension. Ann Pharmacother. 2015;49(6):631-8.

138. Cayley WE. Self-Monitoring and Self-Management of Oral Anticoagulation. Am Fam Physician. 2017;95(11):700–1.

139. Gallagher J, Mc Carthy S, Woods N, Ryan F, O' Shea S, Byrne S. Economic evaluation of a randomized controlled trial of pharmacist-supervized patient self-testing of warfarin therapy. J Clin Pharm Ther. 2015;40(1):14–9.

140. Verret L, Couturier J, Rozon A, Saudrais-Janecek S, St-Onge A, Nguyen A, et al. Impact of a pharmacist-led warfarin self-management program on quality of life and anticoagulation control: A randomized trial. Pharmacotherapy. 2012;32(10):871–9.

141. Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol.

2007;118(1):54–61.

142. Christensen TD, Larsen TB. Precision and accuracy of point-of-care testing coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy. J Thromb Haemost. 2012;10(2):251–60.

143. Nagler M, Raddatz-Müller P, Schmid P, Bachmann l. M, Wuillemin WA. Accuracy of the point-of-care coagulometer CoaguChek XS in the hands of patients. J Thromb Haemost. 2013;11(1):197–9.

144. Bereznicki LR, Jackson SL, Peterson GM, Jeffrey EC, Marsden KA, Jupe DM. Accuracy and clinical utility of the CoaguChek XS portable international normalised ratio monitor in a pilot study of warfarin home-monitoring. J Clin Pathol. 2007;60(3):311–4.

145. Ryan F, O'Shea S, Byrne S. The reliability of point-of-care prothrombin time testing. A comparison of CoaguChek S ® and XS ® INR measurements with hospital laboratory monitoring. Int J Lab Hematol. 2010;32(1p1):e26–33.

146. Davidson T, Lindelöf A, Wallén T, Lindahl TL, Hallert C. Point-of-care monitoring of warfarin treatment in community dwelling elderly – A randomised controlled study. J Telemed Telecare. 2015;21(5):298–301.

147. Chan PS, Maddox TM, Tang F, Spinler S, Spertus J a. Practice-level variation in warfarin use among outpatients with atrial fibrillation (from the NCDR PINNACLE program). Am J Cardiol. 2011;108(8):1136–40.

148. Rose AJ, Vaiana M. Evidence-Based Best Practices for Outpatient Management of Warfarin. Ann Pharmacother. 2018;52(10):1042–6.

149. Wilson SJ-A, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. CMAJ. 2003;169(4):293–8.

150. Hamby L, Weeks WB, Malikowski C. Complications of warfarin therapy: causes, costs, and the role of the anticoagulation clinic. Eff Clin Pract. 2000;3(4):179–84.

151. Wong YM, Quek Y-NN, Tay JC, Chadachan V, Lee HK, Pharm YMWB, et al. Efficacy and safety of a pharmacist-managed inpatient anticoagulation service for warfarin initiation and titration. J Clin Pharm Ther. 2011;36(5):585–91.

152. Dager WE, Branch JM, King JH, White RH, Quan RS, Musallam NA, et al.

Optimization of Inpatient Warfarin Therapy: Impact of Daily Consultation by a Pharmacist-Managed Anticoagulation Service. Ann Pharmacother. 2000;34(5):567–72.

153. Dawson NL, Porter IE, Klipa D, Bamlet WR, Hedges MA, Maniaci MJ, et al. Inpatient warfarin management: pharmacist management using a detailed dosing protocol. J Thromb Thrombolysis. 2012;33(2):178–84.
154. Lakshmi R, James E, Kirthivasan R. Study on Impact of Clinical Pharmacist's Interventions in the Optimal Use of Oral Anticoagulants in Stroke Patients. Indian J Pharm Sci. 2013;75(1):53–9.
155. Elewa HF, AbdelSamad O, Elmubark AE, Al-Taweel HM, Mohamed A, Kheir N, et al. The first pharmacist-managed anticoagulation clinic under a collaborative practice agreement in Qatar: clinical and patient-oriented outcomes. J Clin Pharm Ther. 2016;41(4):403–8.
156. Dib JG, Mohammed K, Momattin HI, Alshehri AM, J.G. D, K. M, et al. Implementation of pharmacist-managed anticoagulation clinic in a saudi arabian health center. Hosp Pharm. 2014;49(3):260–8.
157. Poon L.;Brown, E. N.;Braun, U. K. IO ;La. The impact of pharmacist-managed oral anticoagulation therapy in older veterans. J Clin Pharm Ther. 2007;32(1):21–9.
158. Schillig J, Kaatz S, Hudson M, Krol GD, Szandzik EG, Kalus JS. Clinical and safety impact of an inpatient Pharmacist-Directed anticoagulation service. J Hosp Med. 2011 ;6(6):322–8.
159. Ahmed NO, Osman B, Abdelhai YM, El-Hadiyah TMH, N.O. A, B. O, et al. Impact of clinical pharmacist intervention in anticoagulation clinic in Sudan. Int J Clin Pharm. 2017;39(4):769–73.
160. Garton L, Crosby JF. A retrospective assessment comparing pharmacist-managed anticoagulation clinic with physician management using international normalized ratio stability. J Thromb Thrombolysis. 2011;32(4):426–30.
161. Thanimalai S, Shafie AA, Hassali MA, Sinnadurai J. Comparing effectiveness of two anticoagulation management models in a Malaysian tertiary hospital. Int J Clin Pharm. 2013;35(5):736-43.
162. Chang J-YY, Wang C-CC, Kang H-CC, Shen L-JJ, Huang C-FF. Cost-effectiveness of the pharmacist-assisted warfarin monitoring program at a Medical Center in Taiwan.

Int J Qual Heal Care. 2017;29(6):817–25.

163. Bond CA, Raehl CL. Pharmacist-provided anticoagulation management in United States hospitals: death rates, length of stay, Medicare charges, bleeding complications, and transfusions. Pharmacotherapy. 2004;24(8):953–63.

164. Smith M, Harrison D, Ripley T, Grace S, Bronze MS, Jackson R. Warfarin management using point-of-care testing in a university-based internal medicine resident clinic. Am J Med Sci. 2012;344(4):289–93.

165. Airee A, Guirguis AB, Mohammad RA. Clinical Outcomes and Pharmacists' Acceptance of a Community Hospital's Anticoagulation Management Service Utilizing Decentralized Clinical Staff Pharmacists. Ann Pharmacother. 2009;43(4):621–8.

166. Eapen ZJ, Mi X, Qualls LG, Hammill BG, Fonarow GC, Turakhia MP, et al. Adherence and persistence in the use of warfarin after hospital discharge among patients with heart failure and atrial fibrillation. J Card Fail. 2014;20(1):23–30.

167. Brunetti L, Lee SM, Doherty N, Suh D, Kim JE, Lee SH, et al. Impact of warfarin discharge education program on hospital readmission and treatment costs. Int J Clin Pharm. 2018;40(3):721–9.

168. Stafford L, van Tienen EC, Bereznicki LRE, Peterson GM. The benefits of pharmacist-delivered warfarin education in the home. Int J Pharm Pract. 2012;20(6):384–9.

169. Amruso NA. Ability of clinical pharmacists in a community pharmacy setting to manage anticoagulation therapy. J Am Pharm Assoc. 2004;44(4):467–71.

170. Jones C, Lacombe G. Enhancing patient care via a pharmacist-managed rural anticoagulation clinic. Healthc Q. 2009;13 Spec No:69–74. A

171. Okuyama Y, Matsuo M, Matsuo H, Sakaguchi Y, Takai H, Horiguchi Y, et al. Introduction of Point-of-Care Testing in Japanese Outpatient Clinics Is Associated With Improvement in Time in Therapeutic Range in Anticoagulant-Treated Patients. Circ J. 2014;78(6):1342–8.

172. Jackson SL, Peterson GM, House M, Bartlett T. Point-of-care monitoring of anticoagulant therapy by rural community pharmacists: Description of successful outcomes. Aust J Rural Health. 2004;12(5):197–200.

173. Waitzman J, Hiller DP, Marciniak MW, Ferreri S. Assessment of patient perceptions concerning a community pharmacy-based warfarin monitoring service. Inov Pharm.

2012;3(1).

174. van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of Study Setting on Anticoagulation Control. Chest. 2006;129(5):1155–66.

175. de Lima Silva RG, Bertollo CM, Ferreira IG, Brant LC, Martins MAP. Assessment of oral anticoagulation control at two pharmacist-managed clinics in Brazil. Int J Clin Pharm. 2017;39(6):1157–61.

176. Stafford L, Peterson GM, Bereznicki LR, Jackson SL, Tienen EC van, Angley MT, et al. Clinical Outcomes of a Collaborative, Home-Based Postdischarge Warfarin Management Service. Ann Pharmacother. 2011;45(3):325–34.

177. Roughead EE, Barratt JD, Ramsay E, Pratt N, Ryan P, Peck R, et al. Collaborative home medicines review delays time to next hospitalization for warfarin associated bleeding in Australian war veterans. J Clin Pharm Ther. 2011;36(1):27-32.

178. Shaw J, Harrison JJ, Harrison JJ. A community pharmacist-led anticoagulation management service: Attitudes towards a new collaborative model of care in New Zealand. Int J Pharm Pract. 2014;22(6).

179. Ingram SJ, Kirkdale CL, Williams S, Hartley E, Wintle S, Sefton V, et al. Moving anticoagulation initiation and monitoring services into the community: Evaluation of the Brighton and hove community pharmacy service. BMC Health Serv Res. 2018;18(1):1–7.

180. Abdelhafiz A, Wheeldon N. Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. Clin Ther. 2004;26(9):1470–8.

181. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. Chest. 2005;127(5):1515–22.

182. Sudas Na Ayutthaya N, Sakunrak I, Dhippayom T. Clinical Outcomes of Telemonitoring for Patients on Warfarin after Discharge from Hospital. Int J Telemed Appl. 2018;2018:1–6.

183. Tan KM, Tallon E, Noone I, Hughes G, O'Shea D, Crowe M. Difficulties encountered by the very elderly with atrial fibrillation on warfarin attending an outpatient anticoagulant monitoring service. Eur Geriatr Med. 2012;3(2):78–81.

184. Garwood CL, Dumo P, Baringhaus SN, Laban KM. Quality of Anticoagulation Care in Patients Discharged from a Pharmacist-Managed Anticoagulation Clinic After Stabilization of Warfarin Therapy. Pharmacotherapy. 2008;28(1):20–6.

185. Gurusamy VK, Brobert G, Vora P, Friberg L. Sociodemographic factors and choice of oral anticoagulant in patients with non-valvular atrial fibrillation in Sweden: A population-based cross-sectional study using data from national registers. BMC Cardiovasc Disord. 2019; 19(1):43.

186. Manji I, Pastakia DD, Do AN, Ouma MN, Schellhase E, Karwa R, et al. Performance outcomes of a pharmacist-managed anticoagulation clinic in the rural, resource-constrained setting of Eldoret, Kenya. J Thromb Haemost. 2011;9(11):2215–20.

187. Zhou S, Sheng XY, Xiang Q, Wang ZN, Zhou Y, Cui YM. Comparing the effectiveness of pharmacist-managed warfarin anticoagulation with other models: a systematic review and meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2016;41(6):602–11.

188. Entezari-Maleki T, Dousti S, Hamishehkar H, Gholami K. A systematic review on comparing 2 common models for management of warfarin therapy; Pharmacist-led service versus usual medical care. J Clin Pharmacol. 2016;56(1):24–38.

189. Manzoor BS, Cheng W-HH, Lee JC, Uppuluri EM, Nutescu EA. Quality of Pharmacist-Managed Anticoagulation Therapy in Long-Term Ambulatory Settings: A Systematic Review. Ann Pharmacother. 2017;51(12):1122–37.

190. Niznik JD, He H, Kane-Gill SL. Impact of clinical pharmacist services delivered via telemedicine in the outpatient or ambulatory care setting: A systematic review. Res Soc Adm Pharm. 2018;14(8):707–17.

191. Saedder EA, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. Eur J Clin Pharmacol. 2014 70(6):637–45.

192. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding Complications With Warfarin Use. Arch Intern Med. 2007;167(13):1414.

193. HALMED. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2018. godini. 2019;1–41.

194. Brezzi M, Dijkstra L, Ruiz V. OECD Extended Regional Typology. Development. 2011;1–21.

195. Mountford CM, Lee T, De Lemos J, Loewen PS. Quality and usability of common

drug information databases. Can J Hosp Pharm. 2010;63(2):130–7.

196. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, Seripa D, Pazienza AM, Pepe G, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a Geriatric Unit: A prospective study of 1756 patients. Drug Saf. 2008;31(6):545–56.
197. Mehran R, Rao S V., Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the bleeding academic research consortium. Circulation. 2011;123(23):2736–47.
198. Samsa G, Matchar DB, Dolor RJ, Wiklund I, Hedner E, Wygant G, et al. A new instrument for measuring anticoagulation-related quality of life: Development and preliminary validation. Health Qual Life Outcomes. 2004;2:1–11.
199. Pelegrino FM, Dantas RA, Corbi IS, da Silva Carvalho AR, Schmidt A, Filho AP. Cross-cultural adaptation and psychometric properties of the Brazilian-Portuguese version of the Duke Anticoagulation Satisfaction Scale. J Clin Nurs. 2012;21:2509–17.
200. Lucijanic M, Skelin M, Lucijanic T. Survival analysis, more than meets the eye. Biochem Medica. 2017;27(1):14–8.
201. Marusic S, Gojo-Tomic N, Erdeljic V, Bacic-Vrca V, Franic M, Kirin M, et al. The effect of pharmacotherapeutic counseling on readmissions and emergency department visits. Int J Clin Pharm. 2013;35(1):37–44.
202. Falamić S. Kvaliteta antikoagulacijskog liječenja varfarinom i mogući utjecaj interakcija lijekova Specijalistički rad Farmaceutsko-biokemijski fakultet sveučilišta u Zagrebu Zagreb 2015.
203. Horvat E. Vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera kod pacijenata starije životne dobi s politerapijom Specijalistički rad Farmaceutsko-biokemijski fakultet sveučilišta u Zagrebu Zagreb 2017.
204. Kuharić M. Praćenje vrijednosti INR u pacijenata s fibrilacijom atrija na terapiji varfarinom. prospektivno opservacijski istraživanje Specijalistički rad Farmaceutsko-biokemijski fakultet sveučilišta u Zagrebu Zagreb 2015.
205. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2010;31(19):2369–429.
206. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy. Antithrombotic therapy and prevention of

thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2 SUPPL.).

207. Marinko Grizelj AA. Projekcije stanovništva Republike Hrvatske od 2010. -2061. Državni zavod za Stat Republike Hrvat. 2011;1–268.
208. Cruess DG, Localio AR, Platt AB, Brensinger CM, Christie JD, Gross R, et al. Patient Attitudinal and Behavioral Factors Associated with Warfarin Non-adherence at Outpatient Anticoagulation Clinics. Int J Behav Med. 2010;17(1):33–42.
209. Fang MC, Machtinger EL, Wang F, Schillinger D. Health literacy and anticoagulation-related outcomes among patients taking warfarin. J Gen Intern Med. 2006;21(8):841–6.
210. Baernholdt M, Yan G, Hinton I, Rose K, Mattos M. Quality of Life in Rural and Urban Adults 65 Years and Older: Findings From the National Health and Nutrition Examination Survey. J Rural Heal. 2012;28(4):339–47.
211. Gessert C, Waring S, Bailey-Davis L, Conway P, Roberts M, VanWormer J. Rural definition of health: a systematic literature review. BMC Public Health. 2015;15(1):378.
212. Knežević A, Nadinić M, Užović Frakin I, Trkulja V. Poor warfarin anticoagulation in long-term thromboprophylaxis: a survey in a southern Croatian county. Croat Med J. 2019;60(1):2–11.
213. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. J Am Heart Assoc. 2013;2(1):1–15.
214. Saokaew S, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N, Nathisuwan S, Sukonthasarn A. Effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2418–27.
215. Mearns ES, White C, Kohn CG, Hawthorne J, Song J-S, Meng J, et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. Thromb J. 2014;12(1):14.
216. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. J Am Geriatr Soc. 2006;54(8):1231–6.

217. Young S, Bishop L, Twells L, Dillon C, Hawboldt J, O'Shea P. Comparison of pharmacist managed anticoagulation with usual medical care in a family medicine clinic. BMC Fam Pract. 2011;12(1):88.

218. Víquez-Jaikel A, Victoria Hall-Ramírez, Ramos-Esquivel A. Improvement of time in therapeutic range with warfarin by pharmaceutical intervention. Int J Clin Pharm. 2017;39(1):41–4.

219. Clarkesmith DE, Pattison HM, Khaing PH, Lane DA. Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Lane DA, editor. Cochrane Database Syst Rev. [Internet] 2017[pristupljeno 28.11.2019.] Dostupno na: https://www.cochrane.org/CD008600/VASC_educational-and-behavioural-interventions-increase-time-therapeutic-range-patients-atrial

220. Marusic S, Bacic-Vrca V, Obreli Neto PR, Franic M, Erdeljic V, Gojo-Tomic N. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: A prospective observational study. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(9):1717–24.

221. Stafford L, Stafford A, Hughes J, Angley M, Bereznicki L, Peterson G. Drug-related problems identified in post-discharge medication reviews for patients taking warfarin. Int J Clin Pharm. 2011;33(4):621–6.

222. Daniels PR, Manning DM, Moriarty JP, Bingener-Casey J, Ou NN, O'Meara JG, et al. Improving inpatient warfarin therapy safety using a pharmacist-managed protocol. BMJ Open Qual. 2018;7(2):e000290.

223. Jackson SL, Peterson GM, Vial JH, Jupe DML. Improving the outcomes of anticoagulation: an evaluation of home follow-up of warfarin initiation. J Intern Med. 2004;256(2):137–44.

224. Damaske DL, Baird RW. Development and Implementation of a Pharmacist-Managed Inpatient Warfarin Protocol. Baylor Univ Med Cent Proc. 2005;18(4):397–400.

225. Harper P, McMichael I, Griffiths D, Harper J, Hill C. The community pharmacy-based anticoagulation management service achieves a consistently high standard of anticoagulant care. N Z Med J. 2015;128(1422):31–41.

226. Vestergaard AS, Skjøth F, Larsen TB, Ehlers LH. The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of atrial fibrillation: a meta-regression analysis. PLoS One. 2017;12(11):1–17.

227. Hasan SS, Teh KM, Ahmed SI, Chong DWK, Ong HC, Naina B. Quality of life (QoL) and International Normalized Ratio (INR) control of patients attending anticoagulation clinics. Public Health. 2015;129(7):954–62.

228. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. N Engl J Med. 2010;363(17):1608–20.

229. Sølvik UØ, Løkkebø E, Kristoffersen AH, Brodin E, Averina M, Sandberg S. Quality of Warfarin Therapy and Quality of Life are Improved by Self-Management for Two Years. Thromb Haemost. 2019;19(10):1632–41.

230. Almeida G, Noblat L de A, Passos L, do Nascimento H. Quality of Life analysis of patients in chronic use of oral anticoagulant: an observational study. Health Qual Life Outcomes. 2011;9(1):91.

231. Ng DL-C, Gan G-G, Chai C-S, Chee K-H, Tan K-L, Tan S-B, et al. Comparing quality of life and treatment satisfaction between patients on warfarin and direct oral anticoagulants: a cross-sectional study. Patient Prefer Adherence. 2019;13(10):1363–73.

232. Bartoli-Abdou JK, Patel JP, Crawshaw J, Vadher B, Brown A, Roberts LN, et al. Exploration of adherence and patient experiences with DOACs one year after switching from vitamin-K antagonists- insights from the switching study. Thromb Res. 2018;162:62-68.

233. Martina D. Zadovoljstvo bolesnika antikoagulacijskom terapijom varfarinom. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet;2016.

234. Bošnjaković A. Usporedba zadovoljstva pacijenata varfarinom i novim oralnim antikoagulansima. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet;2018.

8. PRILOZI

Prilog 1 Kartica praćenja tijeka liječenja ispitanika tijekom studije

KARTICA PRAĆENJA PACIJENTA NA TERAPIJI VARFARINOM

IME I PREZIME										
ADRESA STANOVANJA/KONTAKT										
INDIKACIJA		**CILJANI INR RASPON**								
		TJEDNA SHEMA DOZIRANJA								
DATUM MJERENJA	VRIJEDNOST INR-a	PON	UTO	SRI	ČET	PET	SUB	NED	DATUM IDUĆEG MJERENJA	napomena

KLJUČNE NAPOMENE

- Lijek uzimajte uvijek u isto vrijeme svaki dan, neovisno o jelu. Ukoliko zaboravite uzeti lijek u jednom danu (na primjer ujutro), možete ga uzeti navečer. Ako jedan dan zaboravite uzeti lijek, ne smijete idući dan povećati dozu, već samo normalno nastavite dalje koristiti lijek.
- Redovito obavljajte kontrolno vađenje krvi po kojem se vidi koliko je vaše liječenje lijekom uspješno. Uobičajene kontrole su jednom mjesečno kada vam to odredi liječnik.
- Najčešće nuspojave primjene Martefarina su krvarenja. Mogu biti manja (krvarenje zubnog mesa, krvarenje iz nosa, modrice na koži) ili jača (svako krvarenje koje je obilno i ne prestaje, izrazito taman urin,krv u stolici ili stolica boje taloga kave, izrazita glavobolja ili bol u trbuhu, povrćanje ili iskašljavanje krvi). Svaku ovu nuspojavu mora se prijaviti liječniku ili ljekarniku.
- Sigurnost i uspješnost liječenja ovisi i o svakom novom lijeku koji vam propiše liječnik ili sami kupite (svi biljni pripravci, čajevi, različiti vitamini, tablete protiv bolova i temperature). Posavjetujte se s ljekarnikom prije nego sami kupite bilo kakav multivitamin, lijek za temperaturu ili bolove, biljni lijek, čaj i slično. O svakom novom lijeku koji dobijete od liječnika obavijestite ljekarnika.
- Unos alkohola mora se ograničiti na maksimalno jedno piće dnevno (1 pivo ili 1 čaša vina).
- Hrana utječe na liječenje jer sadrži vitamin K kojega naviše ima u zelenom povrću. Zato je bitno imati ustaljenu prehranu. Ne mijenjajte naglo način ishrane i ne krećite s dijetama bogatima povrćem ako niste obavijestili liječnika ili ljekarnika. O načinu prehrane razgovarajte s ljekarnikom.
- Pri obavljanju svakodnevnih poslova čuvajte se povreda (nosite zaštitne rukavice pri korištenju oštrih predmeta, zaštitite se od pada i udaraca zaštitnom odjećom i obućom). Koristite mekane četkice za zube.

Prilog 2 DAAS UPITNIK NA HRVATSKOM JEZIKU

Ljestvica zadovoljstva antikoagulantnom terapijom (DASS)

Željeli bismo znati kako na Vas utječe terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka (varfarin) te što znate i osjećate u vezi nje. Molimo označite odgovor koji najbolje odgovara Vašoj situaciji. Ako se pitanje ne odnosi na Vas, označite „vrlo malo“.

Sve stavke imaju sedam kategorija odgovora:

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

Tijekom terapije protiv stvaranja krvnih ugrušaka obično lakše dolazi do krvarenja ili pojave modrica. Stoga će vaše tjelesne aktivnosti možda biti ograničene. **Ograničenje** znači da se manje bavite određenom aktivnošću ili da se njome više uopće ne bavite.

1. U kojoj Vas mjeri mogućnost krvarenja ili pojave modrica ograničava u **tjelesnim aktivnostima** (npr. kućanski poslovi, vrtlarstvo, ples, sportovi ili nešto drugo što biste inače radili)?

   vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

2. U kojoj Vas mjeri mogućnost krvarenja ili pojave modrica ograničava u pogledu **putovanja**?

   vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

3. U kojoj Vas mjeri mogućnost krvarenja ili pojave modrica ograničava u pogledu dobivanja potrebne **medicinske skrbi** (npr. posjet zubaru, kiropraktičaru ili odabranom liječniku)?

   vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

4. U kojoj mjeri mogućnost krvarenja ili pojave modrica ograničava Vašu sposobnost za **plaćeni rad**?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

5. **Općenito**, u kojoj mjeri mogućnost krvarenja ili pojave modrica utječe na Vaš svakodnevni život?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

Terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka može značiti i promjenu nekih Vaših drugih navika.

6. U kojoj Vam mjeri terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka ograničava **izbor hrane** (prehranu)?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

7. U kojoj Vam mjeri terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka ograničava unos **alkoholnih pića** koja biste željeli konzumirati?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

8. U kojoj Vam mjeri terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka ograničava primjenu **bezreceptnih lijekova** (primjerice, aspirina, ibuprofena, vitamina) koje biste željeli uzeti?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

9. **Općenito**, u kojoj mjeri terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka utječe na Vaš svakodnevni život?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izrazito

Primjena terapije protiv stvaranja krvnih ugrušaka podrazumijeva obavljanje brojnih zadataka, nekih na dnevnoj osnovi, a nekih rjeđe.

Svakodnevni zadaci mogu uključivati: redovito uzimanje lijeka u određeno vrijeme, uzimanje primjerene doze lijeka, izbjegavanje konzumacije alkohola, pridržavanje umjerene prehrane, izbjegavanje pojave modrica i krvarenja i tako dalje.

Povremeni zadaci mogu uključivati: posjete bolnici radi krvnih laboratorijskih pretraga, posjete bolnici u slučaju krvarenja ili drugih značajnih događaja i tako dalje.

10. U kojoj Vam mjeri izvršavanje svakodnevnih zadataka u okviru terapije protiv stvaranja krvnih ugrušaka predstavlja gnjavažu (neugodnost)?

    vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

11. U kojoj Vam mjeri izvršavanje povremenih zadataka u okviru terapije protiv stvaranja krvnih ugrušaka predstavlja gnjavažu (neugodnost)?

    vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

Uzimajući u obzir terapiju protiv stvaranja krvnih ugrušaka u cijelosti (tj. svakodnevne i povremene zadatke), molimo odgovorite na sljedeća pitanja.

12. U kojoj mjeri svoju terapiju protiv stvaranja krvnih ugrušaka smatrate **kompliciranom**?
    vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

13. U kojoj mjeri svoju terapiju protiv stvaranja krvnih ugrušaka smatrate **vremenski zahtjevnom**?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

14. U kojoj mjeri svoju terapiju protiv stvaranja krvnih ugrušaka smatrate **frustrirajućom**?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

15. U kojoj mjeri svoju terapiju protiv stvaranja krvnih ugrušaka smatrate **bolnom**?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

16. **Općenito**, u kojoj mjeri Vam terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka predstavlja **opterećenje**?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

17. **Općenito**, koliko ste **sigurni** u svoje postupanje u pogledu terapije protiv stvaranja krvnih ugrušaka?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

Završna pitanja u nastavku odnose se na ono što znate o terapiji protiv stvaranja krvnih ugrušaka i što osjećate u vezi nje.

18. Prema Vašem mišljenju, u kojoj mjeri **razumijete medicinski razlog** zbog kojeg primate terapiju protiv stvaranja krvnih ugrušaka?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

19. U kojoj se mjeri **osjećate smireno** zbog terapije protiv stvaranja krvnih ugrušaka?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

20. Koliko **brinete zbog krvarenja i pojave modrica**?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

21. Općenito, u kojoj mjeri terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka **pozitivno utječe** na Vaš život?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

22. Općenito, u kojoj mjeri terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka **negativno utječe** na Vaš život?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

23. **Općenito**, koliko ste **zadovoljni** svojom terapijom protiv stvaranja krvnih ugrušaka?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

24. U usporedbi s drugim terapijama koje ste uzimali, koliko Vam je **teško podnositi terapiju protiv stvaranja krvnih ugrušaka**?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

25. Koliko je vjerojatno da biste ovaj oblik terapije protiv stvaranja krvnih ugrušaka **preporučili** drugoj osobi s Vašom bolesti ili zdravstvenim stanjem?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

Prilog 3 Dva izvorna znanstvena rada objavljena u časopisima zastupljenim u bazama Current Contents koji obrađuju rezultate iznesene u ovom doktorskom radu

1. Falamić S, Lucijanić M, Hadžiabdić MO, Marušić S, Bačić Vrca V. Pharmacist's interventions improve time in therapeutic range of elderly rural patients on warfarin therapy: a randomized trial. Int J Clin Pharm. 2018;40(5):1078-1085.

2. Falamić S, Lucijanić M, Ortner-hadžiabdić M, Marušić S, Bačić Vrca V. Pharmacists' influence on adverse reactions to warfarin: a randomised controlled trial in elderly rural patients. Int J Clin Pharm. 2019;41(5):1166-1173.

International Journal of Clinical Pharmacy
https://doi.org/10.1007/s11096-018-0691-z

RESEARCH ARTICLE

Pharmacist's interventions improve time in therapeutic range of elderly rural patients on warfarin therapy: a randomized trial

Slaven Falamić[1] · Marko Lucijanić[2] · Maja Ortner Hadžiabdić[3] · Srećko Marušić[4] · Vesna Bačić Vrca[5]

Received: 17 February 2018 / Accepted: 5 July 2018
© Springer Nature Switzerland AG 2018

Abstract

Background Community pharmacists can play an important role in optimizing warfarin treatment, which is very important in vulnerable patient groups such as the elderly patients in rural areas. *Objective* To evaluate the impact of a community pharmacist's interventions on the quality of anticoagulation in elderly rural patients receiving warfarin. *Setting* A community pharmacy in Donji Miholjac in Croatia's province of Slavonia. *Method* We conducted a prospective randomized trial. Eligible patients were recruited at the pharmacy and randomized into two groups. All participants were followed up monthly for a period of 6 months. Repeated education and a follow up plan were provided to the participants in the intervention group, and their general practitioners were contacted to correct the warfarin dose or to avoid drug interactions. *Main outcome measure* Time in therapeutic range (TTR) calculated by the Rosendaal method. *Results* A total of 140 patients were randomized and 131 patients finished the study, 65 patients in the intervention group. Median age was 73 years. At the end of the follow-up period, the median TTR was significantly higher in the intervention group (93 vs. 31.2% for intervention and control, respectively; $P < 0.001$). The proportion of patients with TTR $\geq 65\%$ was also significantly higher in the intervention group (86.2 vs. 7.6% for intervention and control, respectively; $P < 0.001$). Factors independently associated with TTR $\geq 65\%$ were intervention ($P < 0.001$), less frequent dose change ($P = 0.005$), better adherence ($P < 0.001$) and less variable vitamin K intake ($P = 0.010$).

Keywords Croatia · Elderly · Pharmacist intervention · Anticoagulation · Rural population · Warfarin

Impacts on practice

- Community pharmacist in rural areas in Croatia should be educated for active involvement in optimization of warfarin therapy.
- Barriers in healthcare of rural patients could be bridged by community pharmacist's involvement.

Introduction

Warfarin has been used for decades but it is still challenging to achieve an effective and safe treatment. The most common indication for warfarin therapy is atrial fibrillation, whose incidence is associated with increasing age. Taking into consideration the prolonged life span of the population, there is an anticipatory rise in the number of patients taking oral anticoagulants and warfarin. Elderly patients are particularly sensitive to warfarin [1]. Age related changes affect

✉ Slaven Falamić
sfalamic1983@gmail.com

1 Community Pharmacy Branka Marušić, Trg Ante Starčevića 24, 31540 Donji Miholjac, Croatia

2 Hematology Department, University Hospital Dubrava, Avenija Gojka Suska 6, 10000 Zagreb, Croatia

3 Centre for Applied Pharmacy, University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Ante Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

4 Department of Clinical pharmacology, University Hospital Dubrava, Avenija Gojka Suska 6, 10000 Zagreb, Croatia

5 Department of Clinical pharmacy, University Hospital Dubrava, Avenija Gojka Suska 6, 10000 Zagreb, Croatia

Published online: 26 July 2018

the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs; the elderly patients are prescribed multiple drug therapy, which might affect adherence and that, among other factors, complicates the management of warfarin therapy due to the narrow therapeutic index of the drug [2]. Data on adverse drug reactions as causes of hospital admission has shown that warfarin was strongly associated with hospitalization [3]. Even in developed countries, rural patients have problems accessing healthcare and have poorer health then urban patients [4]. Pharmacists can play an important role in achieving safe and effective warfarin treatment in patients. Some non-randomized data on the impact of the pharmacist's interventions on optimizing warfarin treatment in rural patients are available [5–7]. However, there are currently no randomized control trials exploring the impact of community pharmacist's interventions on optimizing warfarin treatment in the population of rural elderly patients. The possible impact is important from a clinical and pharmacoeconomic point of view.

Aim of the study

The primary aim of this study was to evaluate the pharmacist's impact on the quality of anticoagulation expressed as time in therapeutic range (TTR) in a specific population of elderly rural patients on warfarin, in primary care.

Ethics approval

The ethics approval for this study (number 251-62-03-15-28) was obtained on 20/4/2015 from the Ethical Committee of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb.

Methods

Study design and clinical setting

The study was registered retrospectively at Clinicaltrials.gov under the number NCT03212898 and complies with the CONSORT statement. The study was conducted from May 2015 to January 2017 in a community pharmacy in Donji Miholjac, Croatia. The pharmacy is a part of a primary care medical centre that consists of 9 general practitioner's ambulances, a laboratory, a paediatric and a gynaecologist ambulance, radiology with X-ray and ultra sound and 4 dentist ambulances. The study was a double-blind randomised control trial with a 6-month follow up. Double-blinded design in this study refers to the participants and assessors who were not aware of the subjects' allocation. In particular, those were general practitioners and laboratory staff who performed the INR measurements. Due to the nature of the intervention, however, pharmacist who was responsible for patient education and patient follow-up needed to be unmasked to patient assignment. Patients were recruited at the pharmacy and those who accepted to participate signed the informed consent form. Eligible patients were randomised into two groups, intervention and control. The randomization list was designed through a computer-generated randomization program. The inclusion criteria were: (1) age > 65 years (2) rural place of living (3) duration of warfarin therapy for at least 3 months before the study, with the expected duration for at least 6 months. The exclusion criteria was: prescribing a drug with an interaction X degree of clinical significance based on the Lexi®-interact base.

The only warfarin available in Croatia is 100X3 mg generic tablets (Martefarin® 100X 3 mg, Orion Corporation, Orion Pharma, Espoo, Finland).

Study protocol

Baseline assessment

At the baseline, the investigator collected the sociodemographic, social, and patient's clinical data by interviewing the patients, using the data provided by the general practitioners (GPs) and the pharmacy data. Data on all comorbidities, indication for pharmacotherapy, age and INR target range were and added to the study database.

First visit and follow up visits for the intervention group

The first visit after randomisation included an approximately 45 min education considering all aspects of warfarin treatment. The investigator educated the participants on the indication for warfarin use, action mechanism, method of laboratory monitoring, meaning of INR value and therapeutic range definition, effect and importance of adherence, diet, drug interactions, alcohol consumption and changes in health status on the quality of anticoagulation and adverse drug reactions (ADRs). The participants were provided with a follow up plan—a form with a schedule for laboratory monitoring, INR values and dosing scheme, as well as most important messages provided during the education. The participants were provided a pillbox for warfarin therapy only and were instructed to fill the pillbox according to the dosing scheme. A medication review was done to avoid drug interactions with warfarin, and, if necessary, the GP was contacted with a proposal for drug change or dose modification. Only drug interactions with the degree of clinical significance D according to the Lexi®-Interact base were

taken into account. Acceptance of interventions made to the GPs was noted. The participants were instructed to contact the investigator by telephone or to visit him every time a new drug was added to the therapy to scan for drug interactions and to contact the GP if necessary.

The frequency of INR monitoring for the whole course of the study was driven by the GPs, while the INR values were taken from the GP's electronic base. Time in therapeutic range (TTR) was calculated by the Rosendaal method [8], and all of the collected INR values were taken into account because the frequency of INR monitoring was satisfactory regarding the linearity of the method. The target TTR was set to 65%. Expanded TTR (TTR $\pm$ 0.3), time below therapeutic range (TBR) and time above therapeutic range (TAR) were also assessed.

The follow up visits were scheduled monthly, when participants were taking their usual therapy at the pharmacy. The follow up visits lasted for approximately 20 min. At the follow up visit, the investigator repeated the key education themes (laboratory monitoring, diet, drug and disease interactions, ADRs, adherence) and measured adherence. The investigator checked the INR result and the dosing scheme if the INR was checked that day. The dose and INR values were compared to the previous one and, if the patient was outside the range and no dose changes were made, the GP was contacted and a proposal for a dose change according to the guidelines was given [9]. If the INR was checked on other dates outside of the scheduled monthly visit, the participants were ringed by the investigator to discuss the INR result and to contact the GP, if necessary, as described. The complexity of the dosing schemes were categorized into 3 degrees (simple-one same dose of warfarin every day of the week, without splitting pills); intermediate—two different doses of warfarin in the week, one of which includes splitting of pills; complex-two different doses of warfarin in the week, both including splitting of pills. Intake of vitamin K was determined similar as in study of Franco et al. [10]. The participants were asked whether they had eaten more, less, or the usual amount of vitamin K–rich vegetables over week before the INR measurement. Patients were asked to contrast their usual consumption of vitamin K rich food such as kale, collard, spinach, parsley, endive, cabbage and other greens to the consumption before the INR was taken. If there was a difference in consumption it was noted as a change in vitamin K intake. Adherence was measured by the number of pills taken by the patient. It was expressed as percentage of pills taken and calculated according to the dosing scheme, number of pills in the pillbox and remaining pills in the original pill package. The number of pills in the original package was recounted at first visit.

Follow up visits for the control group

The control group had a usual anticoagulation GP-managed care. After the INR measurement, the patient contacted the GP to get instructions on dose change if necessary. Dosage changes and time intervals for INR blood tests and the related education were at the discretion of the individual physician. The control group had a monthly scheduled follow up visit just like the intervention group. At the follow up visits, the investigator noted the complexity of the dosing schemes, INR result, and intake of vitamin K before the INR measurement as described. The adherence was measured as in the control group, by calculating the pills taken from the original pill package. The number of pills in the original package was recounted at first visit.

Data analysis and sample size

Analyses were done per protocol as TTR was estimated only in patients that finished the study. The normality of distribution of numerical variables was tested by the Kolmogorov–Smirnov's test. Non-normally distributed numerical variables were presented as median and inter-quartile range (IQR), and the differences between groups were tested with the Mann-Whitney's test. Categorical variables were presented as percentages and the difference between groups was tested using the Chi squared test. Multivariable analysis of factors associated with the TTR $\geq$ 65% was performed using a logistic regression (enter method). P-values less than 0.05 were considered to be statistically significant. All analyses were performed using the MedCalc Statistical Software ver. 17.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Assuming the difference in TTR between two groups of 10%, the standard deviations of TTR means in the two groups equal to 0.25, 80% power and α-level of 0.05, a sample size of least 130 patients was needed.

Results

Study population

A total of 230 patients were screened and a total of 140 patients that fulfilled the study criteria were randomized: 70 patients were assigned into each group. Study flowchart is shown in Fig. 1.

A total of 131 patients, 65 (49.6%) in intervention and 66 (50.4%) in control group, were evaluated for the here presented TTR analysis. There were 67 (51%) male patients; median age was 73 years (IQR 70–80). Detailed demographic and clinical characteristics of the study participants belonging to either intervention or control group are provided in Table 1. Intervention and control group did not

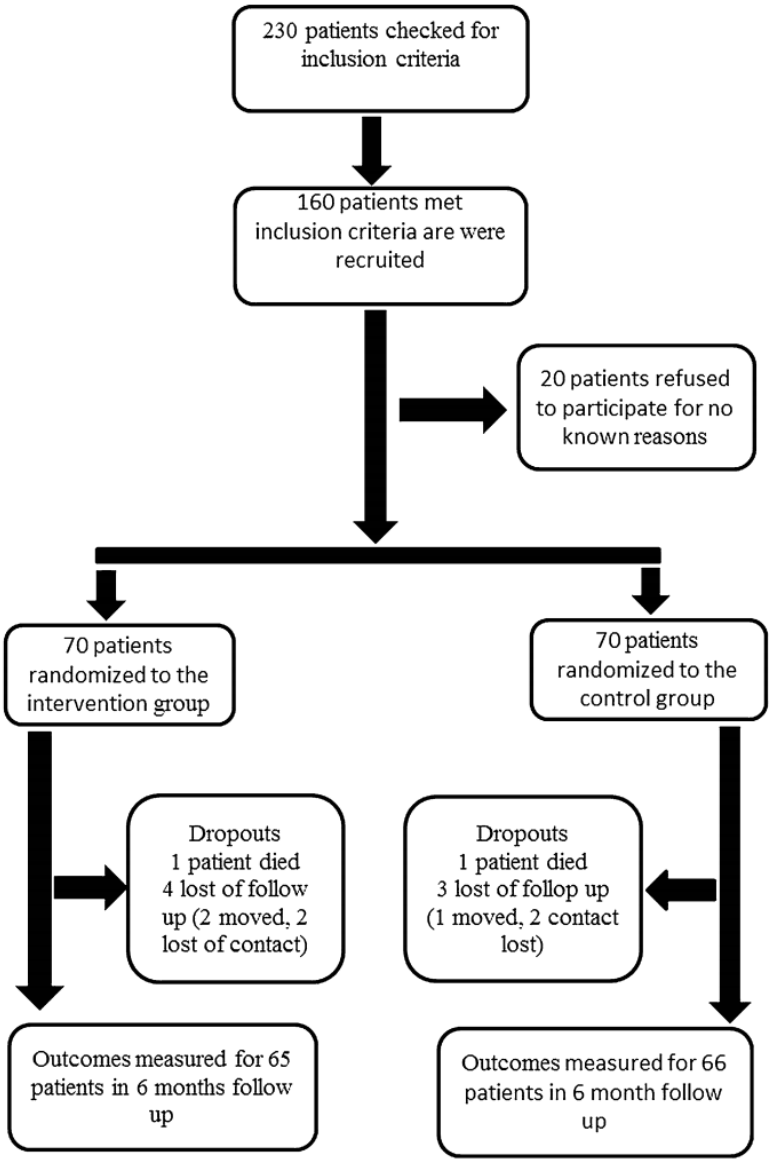


Fig. 1 Flow diagram showing patients recruitment and retention during study period

significantly differ regarding the baseline characteristics nor in the CHA_2DS_2-VASc [11] and HAS-BLED score [12].

Time in therapeutic range (TTR)

At the end of the follow-up period, the median TTR was significantly higher in the intervention than in the control group [median 93% (IQR 71.7–100) vs. 31.2% (IQR 0–50.2); $P < 0.001$] demonstrating that patients in intervention group spent significantly more time in therapeutic range compared to the controls. The proportion of patients with good quality of INR control, presented as TTR ≥ 65%, was accordingly also significantly higher in the intervention group (86.2 vs. 7.6% for intervention and control, respectively; $P < 0.001$). TTR related outcomes for the intervention and control groups are presented in Table 2.

INR values differed significantly between the groups in the study period. Number of INR values in range were significantly higher in the intervention than in the control group (273 vs. 124; $P < 0.001$ respectively). Number of INR values

Table 1 Baseline sociodemographic and clinical characteristics of the study participants

Variable	Control group (n = 66)	Intervention group (n = 65)	*P*
Age (years)	74.5 (71–81)	72 (68–79)	0.053
Gender (male)	34 (51.5%)	33 (50.8%)	0.932
Indication			
Atrial fibrillation	47 (71.2%)	50 (76.9%)	0.456
Phlebothrombosis	6 (9.1%)	6 (9.2%)	
Other	13 (19.7%)	9 (13.8%)	
CHA_2DS_2-VASc	5 (4–5)	5 (4–5)	0.533
HAS-BLED	3 (3–3)	3(3–3)	0.838
Number of comorbidities	4 (4–5)	5 (3–5)	0.408
Number of drugs in therapy	6 (5–7)	6 (5–8)	0.187
Length of previous warfarin therapy			0.326
1–3 years	1/66 (1,5%)	1/65 (1,5%)	
3–5 years	7/66 (10,6%)	13/65 (20%)	
More than 5 years	58/66 (87,9%)	51/65 (78,5%)	
Education			
No formal education	2/66 (3%)	1/65 (1.5%)	0.260
Elementary school	45/66 (68.2%)	40/65 (61.5%)	
High school	15/66 (22.7%)	22/65 (33.8%)	
College	3/66 (4.5%)	0/65 (0%)	
University	1/66 (1.5%)	2/65 (3.1%)	
Pre study INR	2 (1.8–2.2)	2.1(1.9–2.3)	0.065

CHA_2DS_2-VASc [11]

HAS-BLED [12]

Data are presented as n (%) or median (interquartile range)

P values obtained by Mann-Whitney U test for numerical data or Chi squared test for categorical variables

outside the therapeutic range were significantly higher in the control than in the intervention group (175 vs. 52; $P < 0.001$ respectively).

Besides pharmacist's intervention, other factors that were univariately associated with TTR ≥ 65% were less frequent dose changes ($P < 0.001$), less complex dosing scheme ($P < 0.001$), higher adherence ($P < 0.001$) and less variability of vitamin K intake ($P < 0.001$). When these parameters were compared in a multivariate logistic regression model additionally adjusted for age and gender, pharmacist intervention, less frequent dose changes, better adherence and less variability in vitamin K intake remained independently associated with TTR ≥ 65% as shown in Table 3.

Study period

The main intervention of our study was educational. Other interventions were classified based on PharmDISC classification defined by Maes et al. [13] and were summarized and shown in Table 4.

There was no statistically significant difference in average weekly dose of warfarin between the intervention and control group ($P = 0.321$). However, intervention and control group significantly differed in the frequency of dose changes, complexity of dosing and frequency of patients with variable vitamin K intake as shown in Table 2.

One patient per group died during study period (from death of unknown causes) which did not significantly differ between the groups.

Discussion

The retrospective studies demonstrated benefits of pharmacists involvement in warfarin management; Manji et al [7]. achieved a TTR of 64,6% and Young et al [14]. achieved a TTR of 73%. A recent systematic review of Entezari-Maleki et al [15]. has shown that pharmacist led anticoagulation services are superior to usual medical care in managing warfarin therapy. The control group in our trial had a low TTR of 31.2% IQR (0–50.2). The data from Víquez-Jaikel et al. [16] shown a rise in TTR from 37.4 to 73% after educational intervention by the pharmacist. A TTR of 37, 4% is similar to the TTR of our control group. Saokaew et al. [17]

Table 2 Outcomes in the intervention and control group after 6 months

Variable	All participants (n = 131)	Control group (n = 66)	Intervention group (n = 65)	*P*
TTR	62.8 (31.2–93.1)	31.2 (0–50.2)	93 (71.7–100)	< 0.001*
95% interval of TTR	0–100	0–87.42	53.8–100	< 0.001*
TTR ≥ 65%	61 (46.6%)	5 (7.6%)	56 (86.2%)	< 0.001*
Time below target range	36.7 (2.5–67.9)	67.9 (45.8–100)	5.7 (0–29.3)	< 0.001*
Time above target range	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0.374
Expanded TTR	100 (99.3–100)	100 (81.8–100)	100 (100–100)	0,068
Expanded TTR ≥ 65%	122/131 (93.1%)	58/66 (87.9%)	64/65 (98.5%)	0.033 *
Complexity of dosing scheme				
Simple	69/131 (52.7%)	22/66 (33.3%)	47/65 (72.3%)	< 0.001*
Intermediate	51/131 (52.7%)	34/66 (51.5%)	17/65 (26.2%)	0.003*
Complex	11/131 (38.9%)	10/66 (15.2%)	1/65 (1.5%)	0.005*
Adherence	75.5 IQR (69–81.1)	69 IQR (64.3–72.4)	80.2 IQR (75.9–87)	< 0.001*
Frequency of dose change				
0	69/131 (52.7%)	22/66 (33.3%)	47/65 (72.3%)	< 0.001*
1	51/131 (38.9%)	34/66 (51.5%)	17/65 (26.2%)	0.003*
2	11/131 (8.4%)	10/66 (15.2%)	1/65 (1.5%)	0.005*
Variability of vitamin K intake				
No change	74/131 (56.5%)	25/66 (37.9%)	49/65 (75.4%)	< 0.001*
Change detected	57/131 (43.5%)	41/66 (62.1%)	16/65 (24.6%)	< 0.001*

*Statistically significant at $P < 0.05$. *P* values obtained by Mann-Whitney U test for numerical data or Chi squared test for categorical variables

Data are presented as n (%) or median (interquartile range). TTR-time in the therapeutic range, TTR ≥ 65—more than 65% of time in therapeutic range. Therapeutic range was INR 2.0–3.0. Expanded TTR = therapeutic range ± 0.3 INR units

Table 3 Multivariate analysis of factors associated with good quality of anticoagulation (TTR ≥ 65%)

Variable	OR (odds ratio) and 95% C.I.	*P*
Adherence	OR 1.3 95% CI [1.11–1.52]	< 0.001*
Pharmacist's intervention	OR 77.84 95% CI [8.25–734.14]	< 0.001*
Age	OR 1.09 95% CI [0.96–1.24]	0.164
Male gender	OR 5.71 95% CI [0.82–39.74]	0.079
Frequency of dose change	OR 0.06 95% CI [0.01–0.43]	0.005 *
Simple dosing scheme	OR 0.97 95% CI [0.09–11.11]	0.983
Variability of vitamin K intake	OR 0.09 95% CI [0.01–0.56]	0.010 *

TTR-time in the therapeutic range, TTR ≥ 65—INR 2.0–3.0 more than 65% of time

*Statistically significant at $P < 0.05$

P values obtained using logistic regression

performed a semi-quasi-experimental study with a control group receiving usual care with TTR of 40%.

Randomised trials exploring similar interventions and TTR outcomes reported different TTRs of the controls, for example 59% in Gallagher et al. [18] study, and 71.3% in warfarin naive patients, study done by Clarkesmith et al. [19]. Data from Croatia by Šupe et al. [20] demonstrated that a TTR of 75–79% was achieved in a tertiary care centre but these were acute patients and the study was not randomized. We believe these examples are not comparable with ours, because of the difference in studied population, study site and methodology.

The ROCKET AF trial has shown that geographic region was one of the determinants for individual TTR result with an INR distribution shift towards low INR [21]. Low INR is responsible for most cases of thromboembolism in patients on warfarin [22]. It is possible that GPs tend to set a lower INR for this elderly population but there is no rationale for this. The study of Fang et al. [23] has shown that INR values less than 2.0 were not associated with lower risk for intracranial haemorrhage compared to the therapeutic range 2.0–3.0 in elderly patients.

TTR of patients in our intervention group (median 93%) was significantly higher than in controls and indicates high quality of anticoagulation control. On the other hand, control group patients experienced rather poor control over quality of anticoagulation with only five patients achieving target TTR. For example, data from the AuriculA registry are an

Table 4 Pharmacist's interventions during study period (intervention group)

Problem	Interventions	Cause of intervention	Acceptance rate	Outcome	Example
Safety of treatment	Substitution or stopping of therapy	Drug interactions	4/7	4 interventions accepted and implemented, 3 not accepted	Switching from NSAID (diclofenac to paracetamol) or discontinuation of NSAID
Treatment effectiveness	Dose adjustment	Underdose	6/7	6 interventions accepted and implemented, 1 not accepted	In patients with subtherapeutic INR dose of warfarin was increased by approximately 10% of the weakly dose

example of high quality anticoagulation care with TTR of 72.6% [24]. Usual anticoagulation care provided to the control group from our trial resulted in poor TTR, indicating urgent need for optimization or strong consideration for switching to DOACs to avoid thromboembolism.

Our intervention group had less frequent dose changes, more simple dosing schemes, better adherence and more stable vitamin K intake than the control group demonstrating wide range of beneficial effects of pharmacist's interventions. The interventions towards GPs were well accepted. Interactions of NSAID with warfarin are important to address and result in higher risk of bleeding [25]. A study from Thailand [17] reported an acceptance rate of 80.3% for pharmacist's interventions in a tertiary-care hospital.

The secondary aim was to detect and compare factors influencing quality of anticoagulation.

Our multivariate regression model shows that pharmacist intervention, smaller frequency of dose changes, better adherence and less variability in vitamin K intake remained independently associated with target TTR $\geq$ 65%. The primary intervention in our trial was patient education and actively approached patients benefited from this intervention. Variety of educational models are described in the literature and periodic education followed by the initial education may benefit patients [26]. Complexity of dosing schemes and number of dose changes were also important, which is not surprising but was not directly monitored and reported in other studies known to us. Our conclusion is that the simple dosing regimen, if possible, is the best choice for this subpopulation and number of dose change are indicators of low TTR. Adherence was better in the intervention group and Nochowitz et al. [27] shown pillboxes can help optimize warfarin therapy. Intake of vitamin K was determined qualitatively and was a predictor of TTR. The intake of vitamin K is known to influence the TTR [28] and highlights the socioeconomic status of this population as an important factor for anticoagulation quality. Living in low-income, rural area, participants of this study mostly consume the food they produce on their own. Their intake of green vegetables varies during the year, depending on the season. Therefore, focusing on consistent and balanced vitamin K intake should always be a part of education for this population.

Elderly rural patients are a vulnerable group of patients. Tan et al. [29] have shown that even in outpatient anticoagulant monitoring services this subpopulation has significant difficulties during warfarin treatment. Community pharmacist's point of care can be helpful in rural areas as shown by the Australian pharmacists [30]. These interventions can be implemented in a variety of models depending on local or regional circumstances and can potentially be an alternative to DOACs especially in countries where DOACs are a big financial burden to patients.

Study limitations

Our study has several limitations. This was a centralized study, with only one centre recruiting and providing service to the patients so our regional findings are geographically limited. All the patients in the study had a defined therapeutic range of INR 2–3 therefore the results are not generalizable for the wider population. The participants may not represent elderly rural patients in other countries due to socioeconomic, cultural and other differences. We did not measure the knowledge of patients about warfarin, but sociodemographic characteristics suggest that our study population mainly has only basic formal education and that could have contributed to the effect.

Conclusion

Our study demonstrated that community pharmacist's interventions significantly improved TTR in a population of elderly rural patients in Croatia.

Acknowledgements Study is a part of Ph.D. thesis of the first author. The authors would like to acknowledge all the general practitioners for

their assistance: Dr. Nada Dumančić, Dr. Spomenka Drašinac Kurtagić, Dr. Vanda Balković, Dr. Dahna Jantoš, Dr. Brankica Brlić Tarbuk, Dr. Vjeran Bogović, Dr. Wadi Zoghbi, Dr. Tatjana Bakaran and Dr. Ljubica Toth.

Funding This study was self-funded.

Conflicts of interest None declared.

References

1. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in the elderly. J Am Coll Cardiol. 2010;56(21):1683–92.
2. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. Drug Metab Rev. 2009;41:67–76.
3. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. BMJ. 2004;329(7456):15–9.
4. Douthit N, Kiv S, Dwolatzky T, Biswas S. Exposing some important barriers to health care access in the rural USA. Pub Health. 2015;129:611–20.
5. Rossiter J, Soor G, Telner D, Aliarzadeh B, Lake J. A Pharmacist-led point-of-care INR clinic: optimizing care in a family health team setting. Int J Family Med. 2013;2013:691454. https://doi.org/10.1155/2013/691454.
6. Harrison J, Shaw JP, Harrison JE. Anticoagulation management by community pharmacists in New Zealand: an evaluation of a collaborative model in primary care. Int J Pharm Pract. 2015;23:173–81.
7. Manji I, Pastakia SD, Do AN, Ouma MN, Schellhase E, Karwa R, et al. Performance outcomes of a pharmacist-managed anticoagulation clinic in the rural, resource-constrained setting of Eldoret, Kenya. J Thromb Haemost. 2011;9:2215–20.
8. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1993;69(3):236–9.
9. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133:160S–98S.
10. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. Am J Med. 2004;116(10):651–6.
11. Lip GYH, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. Am J Med. 2010;123:484–8.
12. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the euro heart survey. Chest. 2010;138:1093–100.
13. Maes KA, Studer H, Berger J, Hersberger KE, Lampert ML. Documentation of pharmaceutical care: validation of an intervention oriented classification system. J Eval Clin Pract. 2017;23(6):1425–32.
14. Young S, Bishop L, Twells L, Dillon C, Hawboldt J, O'Shea P, et al. Comparison of pharmacist managed anticoagulation with usual medical care in a family medicine clinic. BMC Fam Pract. 2011;12:88.
15. Entezari-Maleki T, Dousti S, Hamishehkar H, Gholami K. A systematic review on comparing 2 common models for management of warfarin therapy; pharmacist-led service versus usual medical care. J Clin Pharmacol. 2016;56:24–38.
16. Víquez-jaikel A, Hall-Ramírez V, Ramos-Esquivel A. Improvement of time in therapeutic range with warfarin by pharmaceutical intervention. Int J Clin Pharm. 2017;39(1):41–4.
17. Saokaew S, Sapoo U, Nathisuwan S, Chaiyakunapruk N, Permsuwan U. Anticoagulation control of pharmacist-managed collaborative care versus usual care in Thailand. Int J Clin Pharm. 2012;34(1):105–12.
18. Gallagher J, Mc Carthy S, Woods N, Ryan F, O'Shea S, Byrne S. Economic evaluation of a randomized controlled trial of pharmacist-supervised patient self-testing of warfarin therapy. J Clin Pharm Ther. 2015;40:14–9.
19. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. PLoS ONE. 2013;8(9):e74037.
20. Šupe S, Božina N, Matijević V, et al. Prevalence of genetic polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1—implications for warfarin management and outcome in Croatian patients with acute stroke. J Neurol Sci. 2014;343(1–2):30–5.
21. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. J Am Heart Assoc. 2013;2(1):e000067. https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000067.
22. Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song J-S, Meng J, et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. Thromb J. 2014;12:14.
23. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2004;141(10):745–52.
24. Wieloch M, Själander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry AuriculA. Eur Heart J. 2011;32:2282–9. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr134
25. Penning-van Beest FJ, Koerselman J, Herings RMC. Quantity and quality of potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands. Pharm World Sci. 2007;29:671–5.
26. Mazor KM, Baril J, Dugan E, Spencer F, Burgwinkle P, Gurwitz JH. Patient education about anticoagulant medication: is narrative evidence or statistical evidence more effective? Patient Educ Couns. 2007;69:145–57.
27. Nochowitz B, Shapiro NL, Nutescu EA, Cavallari LH. Effect of a warfarin adherence aid on anticoagulation control in an inner-city anticoagulation clinic population. Ann Pharmacother. 2009;43(7):1165–72.
28. Cryder B, Felczak M, Janociak J, Dela pena L, Allen S, Gutierrez P. Prevalent aetiologies of non-therapeutic warfarin anticoagulation in a network of pharmacist-managed anticoagulation clinics. J Clin Pharm Ther. 2011;36(1):64–70.
29. Tan KM, Tallon E, Noone I, Hughes G, O'Shea D. Crowe M Difficulties encountered by the very elderly with atrial fibrillation on warfarin attending an outpatient anticoagulant monitoring service. Eur Geriatr Med. 2012;3:78–81.
30. Jackson SL, Peterson GM, Bereznicki LR, Misan GM, Jupe DM, Vial JH. Improving the outcomes of anticoagulation in rural Australia: an evaluation of pharmacist-assisted monitoring of warfarin therapy. J Clin Pharm Ther. 2005;30(4):345–53.

International Journal of Clinical Pharmacy
https://doi.org/10.1007/s11096-019-00894-4

RESEARCH ARTICLE

Pharmacists' influence on adverse reactions to warfarin: a randomised controlled trial in elderly rural patients

Slaven Falamić[1] · Marko Lucijanić[2] · Maja Ortner-Hadžiabdić[3] · Srećko Marušić[4] · Vesna Bačić-Vrca[5]

Received: 18 November 2018 / Accepted: 22 August 2019
© Springer Nature Switzerland AG 2019

Abstract
Background Adverse reactions to warfarin may be serious and can lead to hospitalisation or death. Minimising the risk of adverse drug reactions through the intervention of community pharmacists is important for patients receiving warfarin, especially for elderly (≥ 65 years) patients living in rural areas. *Objective* To evaluate the impact of an intervention by community pharmacists on the risk of adverse drug reactions in elderly rural patients receiving warfarin. Setting: A community pharmacy in a rural area of Croatia. *Method* We conducted a prospective randomised trial. Eligible patients were recruited at the pharmacy and randomised into one of two groups. The participants were followed up every month for 6 months. Main outcome measure: The incidence and type of adverse drug reactions caused by warfarin and the time-to-event. *Results* In total, 140 patients were randomized and 131 patients completed the study; 65 patients were in the intervention group. The median age of patients was 73 years of age. The cumulative incidence of adverse drug reactions was significantly lower in the intervention group (6-months rate 29% vs. 85% for intervention and control, respectively; hazard ratio = 0.17, $p < 0.001$) than in the control group. Factors multivariately associated with the development of adverse drug reactions related to warfarin ($p < 0.05$) were the absence of pharmaceutical intervention, higher time in therapeutic range, change of warfarin dose, changes in dietary vitamin K intake, and marital status other than married. *Conclusion* Overall, the pharmacist's intervention significantly prolonged the time to occurrence of adverse drug reactions and reduced their incidence.

Keywords Adverse drug reactions · Croatia · Elderly · Pharmacists' intervention · Rural population · Warfarin

Impacts on practice

- Community pharmacist's interventions reduce the risk of warfarin's adverse drug reactions in elderly rural patients in Croatia.
- Pharmacists—general practitioner collaborative care provides safer warfarin therapy in elderly patients.

Introduction

Warfarin-related adverse drug reactions (ADRs) are one of the most frequent causes of hospitalization and death [1, 2]. The mean expected hospitalization cost from a warfarin-related bleeding hospitalization is estimated as $835 per year per person [3]. The tight control of the international normalized ratio (INR) in the therapeutic range is very important to ensure safe and effective warfarin treatment. Concurrently, achieving a tight control of INR in therapeutic range is quite challenging because of the pharmacokinetic characteristics of warfarin and its narrow therapeutic index. INRs outside therapeutic range account for the majority of thromboembolic and haemorrhagic events in patients with atrial fibrillation [4]. Moreover, elderly patients are particularly sensitive to ADRs related to warfarin and taking warfarin in older age

✉ Slaven Falamić
sfalamic1983@gmail.com

[1] Pharmacy Branka Marušić, Trg Ante Starčevića 24, 31450 Donji Miholjac, Croatia

[2] Hematology Department, University Hospital Dubrava, Avenija Gojka Suska 6, 10000 Zagreb, Croatia

[3] Centre for Applied Pharmacy, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, Ante Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

[4] Department of Clinical Pharmacology, University Hospital Dubrava, Avenija Gojka Suska 6, 10000 Zagreb, Croatia

[5] Department of Clinical Pharmacy, University Hospital Dubrava, Avenija Gojka Suska 6, 10000 Zagreb, Croatia

Published online: 07 September 2019

is recognized as a predictor of ADRs [5]. Previous research has shown that pharmacists' actions improve the quality of warfarin therapy [6, 7]. However, little is known about how pharmacists can influence the risk of ADRs in a specific subpopulation of patients taking warfarin, such as rural elderly patients. We performed a randomised controlled trial to investigate the influence of the pharmacist's intervention on the efficacy of warfarin use and showed that the pharmacist's interventions significantly improved the time in therapeutic range (TTR) in elderly rural patients [8]. Herein, we report secondary analyses on the effects of the pharmacist's interventions on the type and severity of warfarin-related ADRs.

Aim of the study

The aim was to explore the influence of the pharmacist's interventions on the incidence and type of warfarin-related ADRs in a subpopulation of elderly rural patients. We further explored other risk factors for the development of ADRs by using univariate and multivariate analyses.

Ethics approval

Ethical approval (Number 251-62-03-15-28) for this study was obtained on April 20th, 2015, from the Ethical Committee of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb.

Method

The trial was conducted between May 2015 and January 2017 in a community pharmacy in Donji Miholjac, Croatia, and is registered at clinicaltrials.gov (NCT03212898).

Elderly patients were randomised into one of two groups (intervention and control) by using a computer-generated randomisation program (www.randomization.com) and were prospectively followed up for 6 months. Patients were defined as "elderly" if their chronological age was 65 years or older [9]. Other inclusion criteria were: (1); rural place of residence and (2) duration of warfarin therapy of at least 3 months before the study with an expected duration of at least a further 6 months. The exclusion criterion was: prescribed interacting drug with X degree of clinical significance based on the Lexi®-interact database. Lexi-interact database rates the risk of potential drug interactions in several risk categories (A; B; C; D; X), with the X category indicating two drugs should not be combined.

The study site Donji Miholjac in Croatia has a population of 9400 inhabitants, located in province Slavonia, qualifies as rural area based on the OECD (The Organisation for Economic Co-operation and Development) criteria [10] and has a surrounding rural population of around 13 000 inhabitants. The pharmacy is a part of a primary care medical centre that consists of nine general practitioner's out patient clinics, a laboratory, a paediatric and gynaecologist ambulance, radiology with X-ray and ultra sound and four stomatology ambulances. The centre provides healthcare to sparse surrounding population that is primarily elderly and limited in getting medical care due to the poor public transport.

The goal TTR was set to a minimum of 65%, to assure warfarin was superior to antiplatelet drugs [11].

The intervention group was repeatedly educated on all aspects of warfarin therapy, including potential ADRs, during monthly visits to the pharmacy and was provided with a follow-up plan and a pillbox. Interventions for warfarin dose change and the avoidance of drug interactions were made by contacting general practitioners (GPs). The control group had standard GP-managed care, and were not educated by the pharmacist.

At baseline, the CHA_2DS_2-VASc [12] and HAS-BLED [13] risk scores were calculated for each patient; sociodemographic data (age, gender, and marital status) and clinical data (warfarin indication, comorbidities, and medication and social history) were collected. Adherence, INR, complexity of dosing scheme, variability of vitamin K intake, and possible ADRs were assessed monthly for all the participants. Adherence was measured by the number of pills missing or removed and the complexity of the dosing scheme was categorised into three categories (simple: the same dose of warfarin every day of the week, without splitting pills; intermediate: two different doses of warfarin in a week, one of which required pill splitting; complex: two different doses of warfarin in a week, both of which required pill splitting. The only warfarin drug in Croatia is the 100X 3 mg generic tablet (Martefarin® 100X 3 mg, Orion Corporation, Orion Pharma, Espoo, Finland). The variability of vitamin K intake was reported by the patients and assessed by the investigator, as performed in the study of Franco et al. [14]. The participants were asked if they had eaten more, less, or the usual amount of vitamin K-rich vegetables over the week preceding the INR measurement. The duration of warfarin use before the study period was measured as number of years of continuous use.

To detect a potential ADR at the follow-up visit, the investigator interviewed patients about an experience of a new or worsening symptom or sign and asked if the patient had had an unplanned visit to the GP or the emergency department, or was hospitalized. Alternatively, patients unable to attend the follow-up visit were contacted by phone. If an event had occurred, the GP was contacted for additional data on laboratory findings, information from the discharge letter, or any relevant medical records. To assess the suspected ADR, a case report with the information from the interview, GP, laboratory,

or other available data was created. Each case report was discussed between the investigator, a clinical pharmacologist, and a clinical pharmacist. The probability of the ADRs was determined by the algorithm developed by Naranjo et al. [15]. The algorithm consists of 10 questions with different point values (−1, 0, +1, or +2) assigned to each answer and includes the usual features that are important for the assessment of causality. Based on the score of the algorithm, ADRs can be defined as doubtful, possible, probable, or definite; in this study, we only accepted ADRs scoring a minimum of 1 point.

If there were differences in judgments on the ADRs, these were resolved by discussion and a consensus was reached for each case.

We recorded the type of ADRs, the probability, incidence, and time-to-event of ADRs. All ADRs were assessed separately and reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices (www.halmed.hr), the national legal entity for pharmacovigilance.

With regard to the severity of bleeding, ADRs were defined and classified in accordance with the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding by Mehran et al. [16]: type 0, no evidence of bleeding; type 1, bleeding needing no medical intervention; type 2, bleeding that requires medical intervention, but that does not reach the criteria of severe bleeding; and types 3, 4, and 5, severe bleeding with clinical, laboratory, and/or imaging evidence of bleeding and one of the following: reduction in haemoglobin; need for transfusion; or need for surgical interventions or fatal bleeding.

The normality of distribution of numerical variables was examined by using Kolmogorov–Smirnov's test. The numerical variables were non-normally distributed and were presented as the median and inter-quartile range (IQR), with differences between the groups examined using Mann–Whitney's U test. Categorical variables were presented as percentages and the differences between groups were tested using the Chi squared (χ^2) test. The cumulative incidence over time/time-to-event analysis was based on the method by Kaplan and Meier, and differences between groups were tested using the Cox–Mantel version of the log-rank test [17]. The data were screened by using the custom-made MS Excel workbook [18]. The multivariate analyses were performed by using the logistic regression. p values of < 0.05 were considered statistically significant. All reported analyses were performed using the MedCalc statistical software ver. 17.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Results

The study comprised a total of 131 patients; 66 in the control and 65 in the intervention group. The sociodemographic and clinical characteristics of the study participants are shown in Table 1. The median age of patients at the beginning of the study was 73 years of age, and 51% of them were male.

The median CHA_2DS_2-VASc risk score for thromboembolic events was 5, and the median HAS-BLED score was 3, which showed that a substantial proportion of the included patients were at high risk of both thromboembolic incidents and major bleeding.

At the end of the 6 month follow-up period, only bleeding ADRs were detected.

In total, 56 (85%) patients in the control and 19 (29%) patients in the intervention group [$p < 0.001$] experienced an ADR. The patterns of observed ADRs are shown in Table 2.

The most frequent ADR was skin bruising, which occurred in 70% versus 29% of cases in the control and intervention group, respectively. More serious bleeding that required medical intervention (type 2) occurred only in the control group and was categorised as a definite ADR and all the other ADRs were defined as possible according to the Naranjo algorithm. The cumulative incidence curves for different types of ADRs are shown in Fig. 1.

The pharmacist's intervention significantly improved the cumulative incidence of overall ADRs [$p < 0.001$, HR (hazard ratio) = 0.17] and type 1 ADRs [$p < 0.001$, HR = 0.22]; the same tendency was observed for type 2 ADRs, but did not reach statistical significance pP = 0.083].

Factors univariately associated with the development of warfarin-related ADRs were the absence of pharmacist's intervention ($p < 0.001$), older age ($p < 0.001$), lower TTR ($p < 0.001$), a higher number of warfarin dose changes ($p < 0.001$), a higher complexity of dosing scheme ($p < 0.001$), lower adherence to therapy ($p < 0.001$), changes in dietary vitamin K intake ($p < 0.001$), longer experience with warfarin therapy prior to study inclusion ($p < 0.015$), and marital status other than single ($p = 0.001$).

We also performed multivariate logistic regression analysis that investigated the independent contribution of parameters univariately associated with the development of warfarin-related ADRs while also controlling for HAS-BLED score. The results are shown in Table 3. The factors that remained significantly associated and therefore predictive of the development of ADRs independently of each other were the absence of pharmaceutical intervention, higher TTR, change of warfarin dose, changes in dietary vitamin K intake, and marital status other than married.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first randomised trial conducted in the subpopulation of elderly patients living in a rural area showing that the provision of interventions by a community pharmacist lowered the rate of ADRs related to warfarin.

Table 1 Sociodemographic and clinical characteristics of the study participants

Variable	Control group (n = 66)	Intervention group (n = 65)	*p* value
Age	75 (71–81)	72 (68–79)	0.053
Gender			
Female	32 (48%)	32 (49%)	0.793
Male	34 (52%)	33 (51%)	
Warfarin indication			
Atrial fibrillation	47 (71.2%)	50 (76.9%)	0.456
Thrombophlebitis	6 (9.1%)	6 (9.2%)	
Other	13 (19.7%)	9 (13.8%)	
CHA_2DS_2-VASc	5 (4–5)	5 (4–5)	0.533
HAS-BLED	3 (3–3)	3 (3–3)	0.838
Number of comorbidities	4 (4–5)	5 (3–5)	0.408
Number of drugs in therapy	6 (5–7)	6 (5–8)	0.187
Study INR	1.9 (1.8–2.1)	2.2 (2.1–2.4)	< 0.001*
Marital status			
Married	36	29	0.431
Single	2	4	
Widowed	28	32	
Time in therapeutic range	31.2 (0–50.2)	93 (71.7–100)	< 0.001*

Data are presented as n (%) or median; IQR = interquartile range. P values were obtained by the Mann–Whitney U test for numerical data or the Chi squared for categorical variables

CHA_2DS_2-VASc Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, function Hypertension, Age ≥ 75 (doubled), Age 65–74, Sex category (female)

HAS-BLED Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly

Table 2 Adverse drug reactions after 6 months in the control and intervention group

Adverse drug reaction	Control group (n = 66)	Intervention group (n = 65)	Bleeding type*	*p* value
Bruising (n, %)	46 (70%)	19 (29%)	Type 1	< 0.001**
Bleeding from nose or gums (n, %)	7 (10%)	0	Type 1	0.006**
Bleeding requiring medical intervention (n, %)	3 (5%)	0	Type 2	0.244
Overall incidence (n, %)	56 (85%)	19 (29%)	–	< 0.001**

*Ref. [6] **Chi squared of Fisher's exact test for categorical data

Our study sample comprised of elderly patients at a high risk of thromboembolic events, as well as a high risk of bleeding events with median CHA_2DS_2-VASc C and HAS-BLED scores of 5 and 3, respectively. The participants were also characterised by specific sociocultural habits, such as the frequent use of self-grown food and poor education. The overall incidence of ADRs was high, but the majority of these ADRs were not serious and the probability of most ADRs was categorised as possible according to the Naranjo's algorithm. Unexpectedly, no patients experienced a thromboembolic incident, despite suboptimal TTR and INR values below the range in the control group of patients. The INR values of patients assigned to either intervention or control group had a general tendency towards lower values of the therapeutic range (below 2.5), but significantly lower INR values were observed in patients managed by GPs (control group), although no thromboembolic event was recorded during the follow up period. We would assume that a longer follow-up period as well as a bigger sample size could have produced different results in terms of thromboembolic events. Meta-analysis from Saokaew and colleagues [19] suggested that a follow-up time of 6 months would be required to capture all dimensions of pharmacist managed warfarin therapy effects on clinical outcomes. They found that the effects of pharmacist warfarin therapy management on bleeding were largely observed in the trials with short follow-up time while these effects were not evident

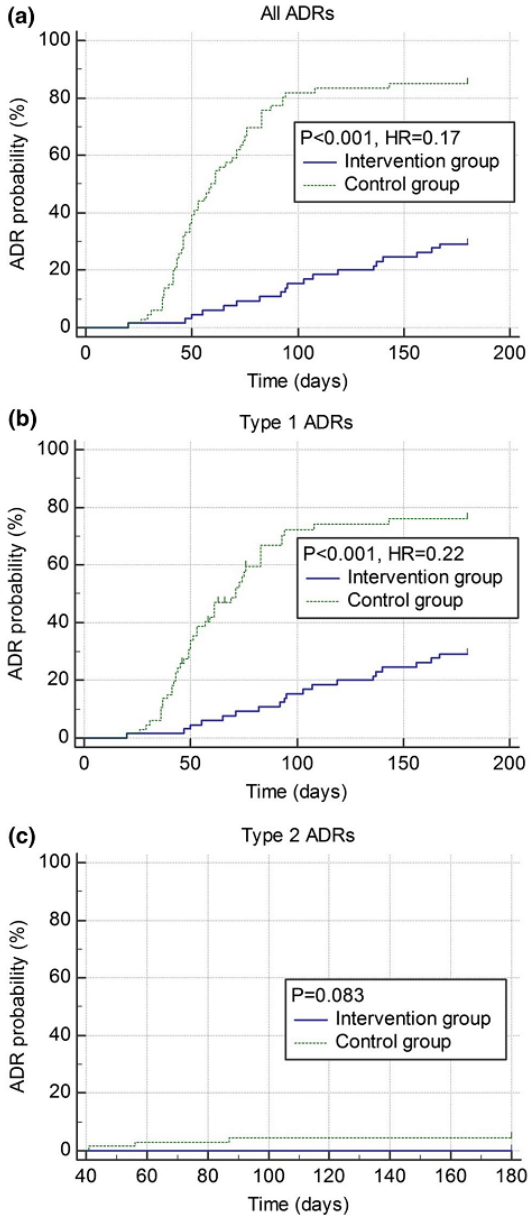


Fig. 1 Cumulative incidence curves for the development of warfarin-related ADRs in the intervention and control groups: **a** all ADRs; **b** type 1 ADRs; **c** type 2 ADRs

in studies with longer follow-up time. On the contrary, the effects of the pharmacist warfarin therapy management on thromboembolic events were clearly shown in studies with a longer follow-up time.

Table 3 Multivariate logistic regression model showing the independent contribution of different factors to the development of ADRs

Variable	OR and 95% CI	*p* value
Pharmacist's intervention	0.08 (0.02–0.41)	0.002*
Age	1.04 (0.96–1.12)	0.340
TTR ≥ 65%	5.54 (1.01–30.5)	0.049*
1 dose change	2.98 (1–8.83)	0.049*
> 1 dose change	1.45 (0.27–7.81)	0.666
Complex dosing scheme	1.59 (0.45–5.59)	0.473
Adherence < 80%	1.51 (0.48–4.72)	0.479
Change in vitamin K intake	3.22 (1.16–8.96)	0.025*
Longer warfarin use	0.8 (0.28–2.26)	0.672
Non-married marital status	4.67 (1.53–14.28)	0.007*
HAS-BLED score	1.23 (0.65–2.33)	0.527

Overall $p < 0001$ Nagelkerke R^2 0.75

*Statistically significant at $p < 0.05$

Furthermore, the difference between the groups in our study concerning the incidence (85% vs. 29% in the control and intervention group, respectively) and severity of ADRs was significant. Only three bleeds were recorded that required medical intervention, but were not categorized as major bleeding; all three cases occurred in the control group. These bleeds were categorized as a definite ADR, with documented elevation of INR above the therapeutic range.

Published data on the related topic originates mainly from studies conducted in hospital setting, or studies involving patients starting warfarin during hospitalisation and transferring to primary care, which is very different from our study sample [20, 21]. Most studies reported a non-significant trend toward fewer bleeding episodes [22, 23] or no differences between groups [24–28]. Moreover, no difference was seen in bleeding, or thrombosis rates, between patients receiving pharmacist-recommended doses and those receiving traditional care, although sample sizes of the studies were small and none of the studies were powered to detect differences in the rates of adverse effects [21]. Manzoor et al. [29] performed a systematic review to evaluate the quality of warfarin anticoagulation control in outpatient pharmacist-managed anticoagulation services compared with routine medical care. Compared with routine care, pharmacist-managed outpatient-based anticoagulation services attained better quality of anticoagulation control, lower bleeding and thromboembolic events, and resulted in lower health care utilization. However, only three randomized trials were included in this systematic review with non-significant results on bleeding.

There is little data on this topic originating from the community pharmacy setting. Harper et al. performed a prospective audit, providing Community Pharmacy-Based Anticoagulation Management Service in New Zealand

[30], and reported similar results to ours: 82.3% minor bleeds and 15.6% moderate bleeds. Another prospective, non-randomised, controlled cohort trial, involving community pharmacists in Australia in a home-based post-discharge warfarin management service, reported reduced adverse events and improved persistence in patients taking warfarin following hospital discharge [31]. Manji and colleagues performed a retrospective study and reported the incidence of 1.25% major bleeding in patients receiving anticoagulation care provided by pharmacists in a rural area of Kenya but no data on minor ADRs. To our knowledge our study is the only randomized study evaluating a community pharmacist anticoagulation service in rural area and therefore our results add to the existing evidence on the topic.

The results are in accordance with the published data and meta-analysis showing pharmacist's interventions can optimise quality and safety of warfarin use in the primary care [29]. The study involved comprehensive interventions provided by clinical pharmacists in the community pharmacy involving patient education and counselling on warfarin, medication/drug interactions review, recommendations to GP's on warfarin dose adjustments based on INR, assessment of medication adherence, ADRs and diet related to warfarin therapy. In this randomised designed study we demonstrated that such a complex intervention resulted in better safety profile as evidenced by lower minor bleeding occurrence. This is of importance for countries and areas not having outpatient anticoagulation services established, especially in the rural areas. In Croatia, there are no widely accessible coagulation clinics (for outpatients), no national, regional or institutional patient registries, and the Croatian Health Insurance Fund does not reimburse the use of portable coagulometers [32]. A properly trained community pharmacist can fill in this gap, although such an intervention requires a dedicated time and effort.

In addition, the regression model detecting factors attributing to the development of warfarin related ADRs highlighted some factors that were not reported in previous randomised trials, such as the number of dose changes, and marital status; these were mainly consistent with the reports from observational studies [33]. The relationship between higher TTR and ADRs in the model is surprising but, Vestergaard et al., reported in their systematic review that an increase in the mean TTR was associated with a decrease in the rate of major bleeding, and that the association was markedly weakened when the differences in the relevant clinical characteristics of the included patient cohorts were accounted for [34]. Despite being illustrative our results need to be interpreted with caution due to the explorative nature of analysis, wide confidence intervals and Nagelkerke R^2 of 0.75. Nonetheless, the log-rank analysis showed that the pharmacist's interventions in the trial significantly prolonged the time to an adverse drug reaction and reduced the risk of ADRs.

The described educational and clinical interventions should be an important part of patient follow-up due to the significant health costs associated with ADRs associated with warfarin. Marušić et al. showed that the ADRs related to warfarin were common in a cohort of patients discharged from a clinic in Croatia [35]. Study of Urbonas et al. in Lithuania showed rural patients had lower TTR and fewer INR measurements than urban patients managing warfarin therapy in primary care [36].

Pharmacists can help bridge these gaps in healthcare especially using novel technologies as reported by Zhang et al. [37], where chat platforms were used to adjust warfarin doses and communicate with patients in rural areas; this resulted in a minor bleeding incidence of 8%.

Our study has several limitations. The study was performed at a single site so the results cannot be generalised. Our patients had a specific lifestyle, defined by culture, socio-economic status, and GP anticoagulation care specific for Croatia. The low probability of ADR scores may have been a result of the lack of laboratory monitoring that was under the control of GPs, or it is possible that some ADRs were not detected because the patient did not recognise them or forgot to report them, or due to incomplete patient's records. The change of intake of vitamin K was measured by reliance on patients' memory that could cause bias. The goal TTR of 65% set in our study is lower than the one recommended in the guidelines as high quality TTR of 70% [38] but the difference in TTR between study groups shows that this probably had no effect on the outcomes. In addition, the study was conducted for only a 6-month period, and had a small sample size that was not powered for the detection of major ADRs, especially thromboembolic events.

Conclusion

Our study shows that the pharmacist's intervention resulted in the reduction of ADRs in the intervention group compared with the control group. The pharmacist's intervention affected the risk of bleeding by affecting several variables, but contributed to the lower risk of bleeding, independently of other analysed factors. As our data provides the evidence that this type of intervention provided by community pharmacist reduces the risk for elderly rural patients receiving warfarin therapy, this type of intervention should be applied and investigated in a broader patient population. Further research in this area is needed to confirm our results.

Acknowledgements This study is a part of the Ph.D. thesis of the first author. The authors would like to acknowledge all the general

practitioners responsible for the study participants for the provision of the required data.

Funding This study was self-funded.

Conflicts of interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Patel TK, Patel PB. Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: a meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2018;74:819–32.
2. Pirmohamed M, Scott AK, Green C, Farrar K, Park BK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ. 2004;329(7456):15–9.
3. Kim MM, Metlay J, Cohen A, et al. Hospitalization costs associated with warfarin-related bleeding events among older community-dwelling adults. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010;19(7):731–6.
4. Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song J-S, Meng J, et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. Thromb J. 2014;12:14.
5. Hanlon JT, Pieper CF, Hajjar ER, Sloane RJ, Lindblad CI, Ruby CM, et al. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006;61(5):511–5.
6. Manji I, Pastakia SD, Do AN, Ouma MN, Schellhase E, Karwa R, et al. Performance outcomes of a pharmacist-managed anticoagulation clinic in the rural, resource-constrained setting of Eldoret, Kenya. J Thromb Haemost. 2011;9:2215–20.
7. Young S, Bishop L, Twells L, Dillon C, Hawboldt J, O'Shea P, et al. Comparison of pharmacist managed anticoagulation with usual medical care in a family medicine clinic. BMC Fam Pract. 2011;12:88.
8. Falamić S, Lucijanić M, Hadžiabdić MO, Marušić S, Bačić Vrca V. Pharmacist's interventions improve time in therapeutic range of elderly rural patients on warfarin therapy: a randomized trial. Int J Clin Pharm. 2018;40(5):1078–85.
9. Singh S, Bajorek B. Defining, "elderly" in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. Pharm Pract (Granada). 2014;12(4):489.
10. Brezzi M, Dijkstra L, Ruiz V. OECD extended regional typology: the economic performance of remote rural regions. OECD Regional Development Working Papers, 2011/06, OECD Publishing. http://dx.doi.org/10.1787/5kg6z83tw7f4-en Accessed 15 May 2019.
11. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. Circulation. 2008;118:2029–37.
12. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010;137(2):263–72.
13. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010;138(5):1093–100.
14. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. Am J Med. 2004;116(10):651–6.
15. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, Seripa D, Pazienza AM, Pepe G, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a Geriatric Unit: a prospective study of 1756 patients. Drug Saf. 2008;31:545–56.
16. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. Circulation. 2011;123:2736–47.
17. Lucijanic M, Skelin M, Lucijanic T. Survival analysis, more than meets the eye. Biochem Med (Zagreb). 2017;27(1):14–8.
18. Lucijanić M. Survival analysis in clinical practice: analyze your own data using an Excel workbook. Croat Med J. 2016;57(1):77–9.
19. Saokaew S, Sapoo U, Nathisuwan S, Chaiyakunapruk N, Permsuwan U. Anticoagulation control of pharmacist-managed collaborative care versus usual care in Thailand. Int J Clin Pharm. 2012;34(1):105–12.
20. Daniels PR, Manning DM, Moriarty JP, Bingener-Casey J, Ou NN, O'Meara JG, et al. Improving inpatient warfarin therapy safety using a pharmacist-managed protocol. BMJ Open Qual. 2018;7:e000290.
21. Lee T, Davis E, Kielly J. Clinical impact of a pharmacist-led inpatient anticoagulation service: a review of the literature. Integr Pharm Res Pract. 2016;5:53–63.
22. Airee A, Guirguis AB, Mohammad RA. Clinical outcomes and pharmacists' acceptance of a community hospital's anticoagulation management service utilizing decentralized clinical staff pharmacists. Ann Pharmacother. 2009;43(4):621–8.
23. Damaske DL, Baird RW. Development and implementation of a pharmacist-managed inpatient warfarin protocol. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2005;18(4):397–400.
24. Tschol N, Lai DK, Tilley JA, Wong H, Brown GR. Comparison of physician- and pharmacist-managed warfarin sodium treatment in open heart surgery patients. Can J Cardiol. 2003;19(12):1413–7.
25. Chilipko AA, Norwood DK. Evaluating warfarin management by pharmacists in a community teaching hospital. Consult Pharm. 2014;29(2):95–103.
26. Schillig J, Kaatz S, Hudson M, Krol GD, Szandzik EG, Kalus JS. Clinical and safety impact of an inpatient pharmacist-directed anticoagulation service. J Hosp Med. 2011;6(6):322–8.
27. Burns N. Evaluation of warfarin dosing by pharmacists for elderly medical in-patients. Pharm World Sci. 2004;26(4):232–7.
28. Rivey MP, Wood RD, Allington DR, Stratton TP, Erickson CC, Stenson TA. Pharmacy-managed protocol for warfarin use in orthopedic surgery patients. Am J Health Syst Pharm. 1995;52(12):1310–6.
29. Manzoor BS, Cheng WH, Lee JC, Uppuluri EM, Nutescu EA. Quality of pharmacist-managed anticoagulation therapy in long-term ambulatory settings: a systematic review. Ann Pharmacother. 2017;51:1122–37.
30. Harper P, Mcmichael I, Griffiths D, Harper J, Hill C. The community pharmacy-based anticoagulation management service achieves a consistently high standard of anticoagulant care. N Z Med J. 2015;128(1422):31–41.
31. Stafford L, Peterson GM, Bereznicki LR, et al. Clinical outcomes of a collaborative, home-based postdischarge warfarin management service. Ann Pharmacother. 2011;45(3):325–34.
32. Knežević A, Nadinić M, Užović Frakin I, Trkulja V. Poor warfarin anticoagulation in long-term thromboprophylaxis: a survey in a southern Croatian county. Croat Med J. 2019;60(1):2–11.

9. POPIS KRATICA

ATK anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova

COX engl. *ciclooxigenase* (ciklooksigenaza)

cTTR engl. *time in therapeutic range of center* (vrijeme provedeno u terapijskom rasponu centra)

CYP 450 citrokrom P 450

DASS engl *Duke anticoagulation satisfaction scale* (Duke upitnik zadovoljstva antikoagulacijom)

DOAC engl. *direct oral anticoagulant* (direktni oralni antikoagulans)

FPP engl. *fresh frozen plasma* (svježe smrznuta plazma)

INR engl. *interventional randomized ratio* (međunarodni normalizirani omjer)

ISC engl. *ischemic stroke* (ishemijski moždani udar)

ISI engl. *international sensitivity index* (međunarodni indeks osjetljivosti)

iTTR engl. *individual time in therapeutic range* (individualno vrijeme provedeno u terapijskom rasponu)

MEMS engl. *medication event monitoring systems* (sistem za praćenje medikacijskog događaja)

MMAS engl. *8-item Morisky Medication Adherence Scale Morisky* (Morisky skala adherencije sa osam pitanja)

MRA engl. *medicaltion refill adherence* (adherencija u preuzimanju lijekova)

OECD engl. *The Organisation for Economic Co-operation and Development* (Organizacija za ekonomski razvoj i suradnju)

PCC engl. *prothrombin complex concentrate* (koncentrat protrombinskog kompleksa)

POCT engl. *point of care test* (testiranje na mjestu pružanja skrbi)

PV protrombinsko vrijeme

RCT engl. *randomized control trail* (randomizirani klinički pokus)

RR engl. *risk reduction* (smanjenje rizika)

SNP engl. *single nucleotide polymorpism* (polimorfizam pojedinačnog nukelotida)

TAR engl. *time above therapeutic range* (vrijeme provedeno iznad terapijskog raspona)

TR engl. *therapeutic range* (terapijski raspon)

TTR engl. *time in therapeutic range* (vrijeme provedeno u terapijskom rasponu)

TUR engl. *time under therapeutic range* (vrijeme provedeno ispod terapijskog raspona)

UGT engl. *uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase* (uridin 5'-difosfo-glukuronil transferaza)

VAS engl.*visual analogue scale* (vizualno analogna skala)

VKORC1 vitamin K epoksid reduktaza C kompleks jedinica

10. ŽIVOTOPIS

Slaven Falamić rođen je 7. travnja 1983. u Doboju, Bosna i Hercegovina. Osnovnu školu i opću gimnaziju završava u Puli. Godine 2002. upisao je Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, smjer farmacija, koji završava 2008. godine te stječe zvanje magistra farmacije.

Nakon pripravničkog staža sve do danas radi u ljekarni Branka Marušić u Donjem Miholjcu. Godine 2015. kao prvi specijalizant stječe titulu specijalista kliničke farmacije za javno ljekarništvo polaganjem specijalističkog ispita i obranom rada pod naslovom *Kvaliteta antikoagulacijskog liječenja varfarinom i mogući utjecaj interakcija lijekova.*

Član je Hrvatskog farmaceutskog društva i Hrvatske ljekarničke komore u kojima aktivno sudjeluje. Potpredsjednik je Sekcije za kliničku farmaciju pri Hrvatskom farmaceutskom društvu od 2012., od samog osnutka Sekcije. Pri Hrvatskoj ljekarničkoj komori od 2013. sudjelovao je u u radu Povjerenstva za unapređivanje ljekarničke prakse, a od 2014. vanjski je suradnik na predmetu Ljekarnička skrb pri Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Član je Europskog društva za kliničku farmaciju i hrvatski predstavnik u međunarodnoj grupaciji ljekarnika za antikoagulaciju iPACT (*International pharmacist for anticoagulation care taskforce).*

Aktivno sudjeluje na domaćim i međunarodnim stručnim skupovima, s više usmenih i posterskih priopćenja. Sudjeluje u brojnim edukacijama magistara farmacije. Koautor je tri znanstvena rada u časopisima citiranima u bazi *Current Contents* te tri stručna rada objavljena u ostalim časopisima.

Popis objavljenih radova i kongresnih priopćenja

Znanstveni radovi u časopisima indeksiranim u *Web of Science Core Collection*

1. Bacic Vrca V, Marusic S, Erdeljic V, **Falamić S**, Gojo-Tomic N, Rahelic D.

   The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. Pharm World Sci (2010) 32:815–821. https://doi.org/10.1007/s11096-010-9442-5

2. Falamić S, Lucijanić M, Hadžiabdić MO, Marušić S, Bačić Vrca V. Pharmacist's interventions improve time in therapeutic range of elderly rural patients on warfarin therapy: a randomized trial. Int J Clin Pharm. 2018;40(5):1078-1085.

3. **Falamić S**, Lucijanić M, Ortner-hadžiabdić M, Marušić S, Bačić Vrca V. Pharmacists' influence on adverse reactions to warfarin: a randomised controlled trial in elderly rural patients. Int J Clin Pharm. 2019;41(5):1166-1173.

Ostali znanstveni i stručni radovi

1. Matković I, Samardžić I, Frančić Pranjković Lj**, Falamić S**, Bačić Vrca V. Klinički profil rivaroksabana. Farmaceutski glasnik 2017;73:343-356

2. Bačić Vrca V, **Falamić S**. Klinički značajne interakcije antiepileptika. Farmaceutski glasnik 2008;64:443-56

3. Bačić Vrca V, Čolak M, **Falamić S**. Klinički značajne interakcije antitrombotika. Farmaceutski glasnik 2008;64:663-74

Sažeci kongresnih priopćenja objavljeni u knjigama sažetaka

1. **Falamić S**. Novi oralni koagulansi – izazovi za kliničke farmaceute, 6. Hrvatski kongres farmacije s međunarodnim sudjelovanjem, Rovinj 2019. Knjiga sažeta str. 61

2. **Falamić S**, Bačić Vrca V, Marušić S. Utjecaj ljekarničkih intervencija na učinkovitost liječenja varfarinom bolesnika starije životne dobi u ruralnim područjima. 2. hrvatski

kongres kliničke farmacije s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb 2017., Knjiga sažetaka str. 52.

3. Horvat E, **Falamić S**, Kuharić M, Smontara S, Bačić Vrca V. Vrijednosti INR-a kod vanbolničkih pacijenata starije životne dobi s politerapijom. 2. hrvatski kongres kliničke farmacije s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb 2017., Knjiga sažetaka str. 61.

4. Bačić Vrca V, Marinović I, Samardžić I, **Falamić S**, Bakalović P. Prescribing of potentially inappropriate drugs in the elderly. 45th ESCP Symposium, Oslo 2016., Abstract book PT013

5. **Falamić S** Posebnosti primjene oralnih antikoagulanasa u onkoloških bolesnika, predavanje, 8. Simpozij i godišnji sastanak HDIO + 10 Radni sastanak Radne skupine za onkološko ljekarništvo HFD-a, Trakošćan 2016. Str. 45.

6. **Falamić S**, Horvat E, Smontara S, Kuharić M, Bačić Vrca V. The incidence of potential clinically significant drug interactions of warfarin in elderly patients. 45th ESCP Symposium, Oslo 2016., Abstract book PE011

7. Benković I, Samardžić I, **Falamić S**, Perković G, Bačić Vrca V. Značaj potencijalnih interakcija atorvastatina. 5. hrvatski kongres farmacije s međunarodnim sudjelovanjem, Rovinj 2015., Knjiga sažetaka str. 237.

8. Smontara S, **Falamić S**, Samardžić I, Bačić Vrca V. Do patients seek proffesional help in treating headache with medications? 5. Simpozij kliničnih farmacevtov, Slovenija, Ljutomer 2015., Farm. vestn. 2015;66;111

9. Ivana Samardžić Sanja Smontara **Slaven Falamić** Vesna Bačić Vrca. Značaj potencijalnih interakcija lijekova za liječenje dijabetesa kod starijih pacijenata Poster VI. Kongres farmaceuta Srbije s međunarodnim sudjelovanjem 2014. Knjiga sažetaka str. 278

10. **Slaven Falamić** Sanja Smontara Ivana Samardžić Vesna Bačić Vrca Intervencije farmaceuta u liječenju Helicobacter pylori – studija slučaja Poster VI. Kongres farmaceuta Srbije s međunarodnim sudjelovanjem 2014. Knjiga sažetaka str. 304

11. **Slaven Falamić** Sanja Smontara Ivana Samardžić Vesna Bačić Vrca Potencijalne klinički značajne interakcije u antikoaguliranih bolesnika mlađih og 65 godina Poster VI. Kongres farmaceuta Srbije s međunarodnim sudjelovanjem 2014. Knjiga sažetaka str. 311.

12. Bačić Vrca V, Vrca A, **Falamić S**. Clinically significant interactions of antiepileptic drugs.VIII. Hrvatski simpozij o epilepsijama, Zagreb,2008, Knjiga sažetaka, Neurologia Croatica. 2008;57(supl.6):109

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Doktorski rad

UTJECAJ LJEKARNIČKIH INTERVENCIJA NA UČINKOVITOST LIJEČENJA VARFARINOM BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI IZ RURALNIH PODRUČJA

SLAVEN FALAMIĆ

Uvod: Učinkovitost liječenja varfarinom je neadekvatna iako je varfarin najkorišteniji antikoagulans u Hrvatskoj i svijetu. Bolesnici starije životne dobi u ruralnim sredinama čine ranjivu skupinu bolesnika na varfarinu zbog kliničkih i socioekonomskih okolnosti. Mogući utjecaj ljekarničkih intervencija na ovoj skupini bolesnika sa svrhom poboljšanja učinkovitosti liječenja još nije dokraja razjašnjen.

Svrha rada: Cilj ovog istraživanja bio je testirati moguće učinke seta ljekarničkih intervencija na učinkovitost i sigurnost liječenja varfarinom u osoba starije životne dobi iz ruralnih područja.

Metode i ispitanici: Provedeno je randomizirano prospektivno istraživanje u javnoj ljekarni u trajanju od šest mjeseci. Istraživanje je završio ukupno 131 ispitanik, 65 u intervencijskoj i 66 u kontrolnoj skupini, medijana dobi 73 godine. Ispitanici su praćeni mjesečno, a oni u intervencijskoj skupini imali su ponovljenu eukaciju o svim aspektima liječenja, dobili su dozator za lijekove i plan praćenja tijeka liječenja. Njihovi nadležni liječnici kontaktirani su u slučaju potrebe za promjenom terapije zbog interakcija lijekova ili korekcije doze varfarina. Na kraju studije izračunato je vrijeme u terapijskom rasponu za sve ispitanike, adherencija, incidencija nuspojava, kvaliteta života te su određeni faktori koji utječu na praćene parametre i uspoređeni rezultati između grupa.

Rezultati: Analizom rezultata pokazan je statistički značajan utjecaj ljekarničkih intervencija na učinkovitost liječenja. Osim pozitivnog utjecaja na učinkovitost liječenja, ljekarničke intervencije značajno su utjecale na kvalitetu života bolesnika i adherenciju, te smanjile incidenciju nuspojava u odnosu na kontrolnu skupinu.

Zaključak: Ljekarničke intervencije značajno poboljšavaju učinkovitost kao i sigurnost liječenja, adherenciju i kvalitetu života u ove ranjive skupine ispitanika.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Rad sadrži: 137 stranica, 4 slike, 17 tablica i 234 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: varfarin, ljekarničke intervencije, stariji ruralni bolesnici

Mentori: dr. sc Vesna Bačić Vrca, red. prof.

dr. sc. Srećko Marušić, nasl. izv. prof.

Povjerenstvo: dr. sc. Lidija Bach-Rojecky, izv.prof.

dr. sc. Renata Zadro, red. prof.

dr. sc. Vlatko Pejša, red. prof.

Rad je prihvaćen: 22.travnja.2020.

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb

Faculty of Pharmacy and Biochemistry Doctoral thesis

THE INFLUENCE OF PHARMACIST'S INTERVENTIONS ON THE EFFECTIVENESS OF WARFARIN THERAPY IN ELDERLY RURAL PATIENTS

SLAVEN FALAMIĆ

Background: The quality of warfarin treatment is poor aldough it is the most proscribed anticuagulant in the wordl and Croatia. Elderly rural patients on warfarin represent a particulary vournable group of patients because of their clinical and socioeconomic background. The possible effect of pharmacits's interventions in this subgrpuo of patients is not fully known.

Aim of the study: The aim of this study was to thest the possible effects of pharmacist's interventions on the effectiveness and safety of warfarin tretament in elderly rural patients.

Methods and patients: A randomised control trial was performed in a public pharmacy during six months. Overall 131 patients finised the study, 65 in the intervention group and 66 in the control group, with an average age of median 73 years. The participants were followd up monthly and those from the intervention group were provided by a pill box and a follow up plan and repeteately educated. Their general practitionares were contacted to avoid drug interactions or to correct the dose of warfarin if necessary. At the end of the study the time in therapeutic range was calculated as well as adherence, incidence of adverse drug reactions, quality of life and the afactors affecticting the parameters were identified. The results were comaparated between the groups.

Results: There was a statistically significant impact of the interventions on the effectiveness of warfarin treatment. Beside this positive impact, the interventions also had a statistcially significant impact on the quality of life, adherence, and the incidence of adverse drug reactions. All parameters were better in the interven group.

Conclusion: Pharmacist's interventions have a positive impact on clinical and humanistic outcomes in elderly rural patients on warfarin.

Thesis includes: 137 pages, 4 figures, 17 tables and 234 references. The original is in Croatian language.

Keywords: warfarin, pharmacist's interventions, elderly rural patients

Supervisors: Professor Vesna Bačić Vrca, PhD

Associate professor Srećko Marušić, PhD

Reviewers: Assistant Professor Lidija Bach-Rojecky, PhD

Professor Renata Zadro, PhD

Professor Vlatko Pejša, PhD

Accepted: April, 22nd, 2020.