

# Usporedba zadovoljstva pacijenata na varfarinu i novim oralnim antikoagulansima

---

**Bošnjaković, Antonija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*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:163:579592>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-12**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Antonija Bošnjaković**

**Usporedba zadovoljstva pacijenata varfarinom i  
novim oralnim antikoagulansima**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Maje Ortner Hadžiabdić.

*Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić na svom vremenu, pomoći, strpljivosti, savjetima i predanosti prilikom izrade ovog diplomskog rada. Drago mi je što ste tu ulogu imali baš Vi.*

*Posebne zahvale upućujem mag. Alici te ostalim djelatnicima ljekarne br.2 u Sl. Brodu na velikom trudu i brizi tijekom ovih nekoliko mjeseci izrade rada; bez vas bi sve ovo bilo teško ostvarivo. Zahvaljujem i svima ostalima koji su na bilo koji način pomogli stvaranju ovoga rada.*

*Hvala mojoj obitelji koja mi je bila velika podrška tijekom cijelog studiranja, počevši od onog prvotnog „što ja radim ovdje“, preko svakog položenog ispita i naposljetku prilikom izrade diplomskog rada i stručnog osposobljavanja. Hvala mom Marinu na svim zajedničkim trenutcima, savjetima i skuhanim ručcima. Veliko hvala svim mojim prijateljima koji su tu već godinama; hvala za strpljenje kod svake odbijene kave zbog toga što „moram učiti“. Hvala i onima koje sam upoznala tijekom studiranja, posebno onima za koje znam da će ostati i kada sve ovo završi ♥*

## **SADRŽAJ:**

<b>1.UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Kratki pregled antikoagulacijskih lijekova.....	1
1.2. Varfarin i novi oralni antikoagulansi.....	5
1.2.1. Usporedba mehanizama djelovanja oralnih antikoagulansa.....	6
1.2.2. Usporedba farmakokinetičkih parametara i kontrole doziranja oralnih antikoagulansa.....	8
1.2.3.Čimbenici koji utječu na ishod terapije oralnih antikoagulansa.....	11
1.2.4. Kontraindikacije za primjenu oralnih antikoagulansa.....	15
1.2.5. Rizici primjene pojedinih oralnih antikoagulansa.....	15
1.3. Kriteriji odabira oralnog antikoagulansa.....	16
1.4. Procjena zadovoljstva i kvalitete života u bolesnika na oralnim antikoagulansima.....	18
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME.....</b>	<b>21</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE.....</b>	<b>22</b>
3.1. Metodologija.....	22
3.1.1. Protokol.....	22
3.1.2. Ispitanici.....	23
3.2. Materijali pri prikupljanju podataka.....	23
3.2.1. Demografski i klinički podaci.....	23
3.2.2. DASS upitnik (eng. Duke Anticoagulation Satisfaction Scale, Ljestvica zadovoljstva antikoagulacijskom terapijom).....	24
3.2.3. Upitnik o adherenciji.....	25
3.3. Statistička obrada podataka.....	26
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>27</b>
4.1. Podaci o ispitanicima.....	27

4.2. Analiza DASS upitnika.....	30
4.3. Procjena stupnja adherencije.....	34
4.4. Povezanost zadovoljstva antikoagulacijskom terapijom s karakteristikama pacijenata i adherencijom.....	36
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>38</b>
5.1. Usporedba dobivenih DASS rezultata s drugim istraživanjima.....	38
5.2. Usporedba stupnja adherencije.....	41
5.3. Interpretacija povezanosti zadovoljstva s karakteristikama pacijenata.....	42
5.4. Ograničenja istraživanja.....	44
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>45</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>46</b>
<b>8. SAŽETAK/SUMMARY.....</b>	<b>52</b>
<b>9. PRILOZI.....</b>	<b>54</b>
9.1. Informirani pristanak.....	54
9.2. Demografski i klinički podaci za varfarin.....	57
9.3. Demografski i klinički podaci za NOAK-e.....	58
9.4. DASS upitnik za varfarin.....	59
9.5. DASS upitnik za NOAK-e.....	62
9.6. Upitnik o adherenciji.....	66

## **TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA**

## 1. UVOD

Hemostaza je precizno reguliran dinamički proces kojem je zadaća održavanje fluidnosti krvi; popravljjanje ozljeda nastalih u krvnim žilama i ograničavanje gubitka krvi dok istovremeno sprječava nastanak ugrušaka (tromba) (Katzung i sur., 2011).

U normalnim okolnostima, postoji ravnoteža između koagulacije (zgrušavanja) i fibrinolize (otapanja ugrušaka). Narušavanje te ravnoteže prema pretjeranoj koagulaciji može dovesti do tromboze (Brunton i sur., 2011).

Lijekovi koji sprječavaju narušavanje ravnoteže i nastanak tromboze dijele se na antikoagulanse i antitrombotike, a lijekovi koji otapaju već nastale ugruške nazivaju se fibrinolitici. Svi zajedno čine skupinu lijekova za poremećaje koagulacije, a u ovom radu opisuju se i istražuju samo antikoagulansi.

Općenito, antikoagulansi se koriste kao osnova terapije za liječenje akutnih venskih tromboembolijskih događaja (duboke venske tromboze i plućne embolije), koriste se u prevenciji neželjenih događaja kod naslijeđenih i stečenih hiperkoagulabilnih stanja, za prevenciju stvaranja ugrušaka kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom i kod ugradnje stranih tijela, kao što su umjetni srčani zalisci ili endoproteze na kuku ili koljenu, koji su u kontaktu sa sastojcima krvi (Goel i Srivathsan, 2012).

### 1.1. Kratki pregled antikoagulacijskih lijekova

Antikoagulansi se mogu podijeliti (klasificirati) na nekoliko načina, a jedan od najjednostavnijih je prema vremenu dolaska na tržište. Takva podjela dijeli ih na stare i nove. Ekstrakti hirudina iz medicinske pijavice prvi put su se koristili 1909., ali njihova upotreba je ograničena zbog neželjenih učinaka i teškoće dobivanja ekstrakata visoke čistoće. Antikoagulacijski učinak heparina otkriven je 1915.godine, a zatim je 1939. slijedilo otkriće kumarina. Heparini i kumarini (varfarin, acenokumarol i sl.) bili su osnova antikoagulacijske terapije više od 60 godina (Gomez-Outes i sur., 2012).

Poboljšano poznavanje farmakologije i koagulacijske kaskade omogućilo je razvoj novijih antikoagulansa. Počevši 1980-ih s niskomolekularnim heparinima i fondaparinuksom (Goel i

Srivathsan, 2012), sada gledano već starim lijekovima, unazad desetak godina došlo je do otkrića i sve veće primjene novih oralnih antikoagulansa.

Druga podjela podrazumijeva način primjene, a dijeli ih na one koji se primjenjuju parenteralno (intravenski ili supkutano) te na one koji se primjenjuju oralno (Tablica 1).

Tablica 1. Podjela antikoagulansa prema vremenu dolaska na tržište i načinu primjene (uključuje samo one koji su na listi HZZO-a)

	STARI	NOVI
PARENTERALNI	heparin	
	niskomolekularni heparini	
	fondaparinuks	
ORALNI	varfarin	dabigatran
		rivaroksaban
		apikasaban

Ipak, najčešća je podjela prema mehanizmu djelovanja unutar koagulacijske kaskade (Slika 1) i na taj način možemo ih podijeliti u četiri podskupine: heparinska, kumarinska, izravni inhibitori trombina te izravni inhibitori faktora Xa.

*Neizravni inhibitori trombina (heparinska skupina)*– HEPARIN (NEFRAKCIONIRANI), NISKOMOLEKULARNI HEPARINI (DALTEPARIN, ENOKSAPARIN, NADROPARIN), FONDAPARINUKS

Naziv „neizravni inhibitori trombina“ dobili su jer se njihov antitrombotski učinak temelji na vezanju za endogeni antikoagulacijski protein antitrombin (Katzung i sur., 2011).

Prirodni heparin fiziološki se sintetizira u nekoliko različitih tkiva. Nefrakcionirani heparin je mješavina sulfatiranih ugljikohidrata različitih duljina i molekulske mase i dobiva se iz goveđih i/ili svinjskih mukoznih tkiva (Whelihan i sur., 2015).

Vezanje heparina na antitrombin (antitrombin III) povećava oko 1.000 puta prirodnu inhibiciju aktivacije trombina, faktora Xa i ostalih koagulacijskih faktora. Koagulacijska

aktivnost ovisi o koncentraciji heparina, antitrombina i koagulacijskih faktora. Stoga se doza mora odrediti za svakog bolesnika pojedinačno ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Primjenjuje se intravenski ili supkutano, a tijekom terapije potrebno je stalno praćenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV). U slučaju predoziranja specifični antidot je protamin sulfat koji djeluje kao antagonist heparina.

Niskomolekularni heparini dobivaju se depolimerizacijom heparina i imaju nekoliko prednosti pred heparinom: manje se vežu za proteine plazme, endotelne stanice, makrofage i trombocite i stoga imaju predvidljiviji profil (Whelihan i sur., 2015).

Isto tako, imaju jednaku učinkovitost, veću bioraspoloživost nakon supkutane primjene i zahtijevaju rjeđe doziranje što pojednostavljuje primjenu terapije i povećava adherentnost pacijenata (Katzung i sur., 2011).

Međutim, budući da imaju kraći lanac, slabije vežu trombin, a protamin sulfat kao antidot ima slabiji učinak i stoga se koriste u slučajevima gdje je rizik od krvarenja manji (Whelihan i sur., 2015).

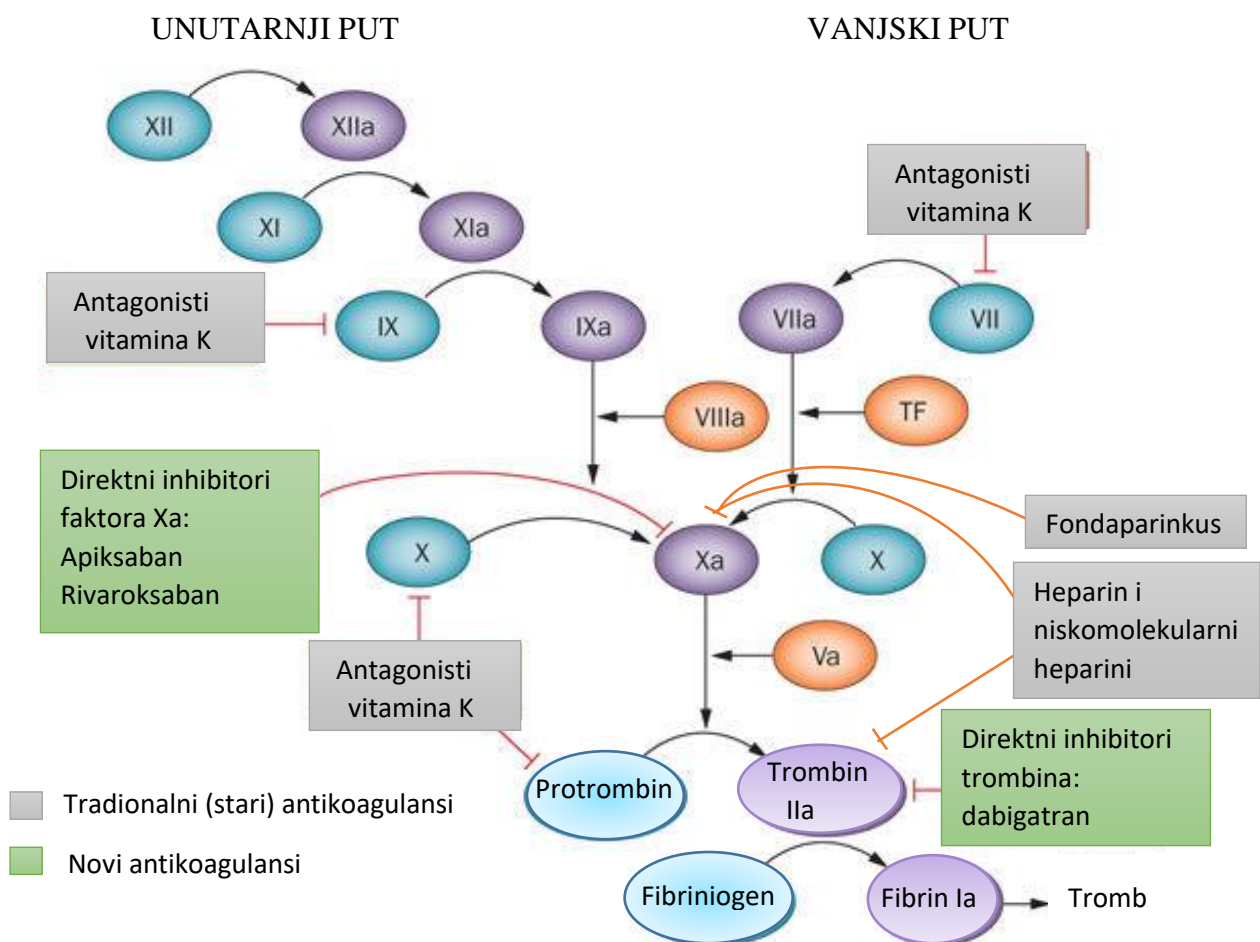
Fondaparinuks je sintetski, sulfatirani pentasaharid koji je zapravo sekvenca prirodnog heparina (tom sekvencom heparin se veže za antitrombin). Dok heparin inaktivira i trombin i faktor X, niskomolekularni također oba (iako zbog kraćeg lanca trombin inaktiviraju manje), fondaparinuks ima učinak jedino na faktor X. Protamin sulfat ne inhibira aktivnost fondaparinskusa i stoga se ne može koristiti kao njegov antidot. Heparinska skupina lijekova može se koristiti kao početna terapija venske tromboze i plućne embolije zbog brzog početka djelovanja (Brunton i sur., 2011). U tom slučaju, oralni antikoagulans varfarin, obično se počinje primjenjivati istovremeno s lijekom iz heparinske skupine (obično niskomolekularni heparini), koji se koriste još minimalno pet dana dok oralni antikoagulans ne postigne učinak, tj. do postizanja ciljne vrijednosti INR-a. Za razliku od varfarina, primjena izravnih inhibitora faktora Xa ili izravnog inhibitora trombina uz heparine nije opravdana. Ipak, kratkotrajna terapija heparinskih lijekova u pacijenata na apikasabanu i rivaroksabanu je prihvatljiva, dok je pri primjeni dabigatrana petodnevna terapija heparinima preporučljiva. Dabigatran, apiksaban i rivaroksaban kao oralna terapija počinju se koristiti tek nakon prekida korištenja parenteralnih antikoagulansa (heparina). Heparini se također mogu koristiti za početnu terapiju nestabilne angine pectoris i kod akutnog infarkta miokarda (Brunton i sur., 2011).



*Antagonisti vitamina K (kumarinski antikoagulansi) – VARFARIN, DIKUMAROL, ACENOKUMAROL*

Klinička primjena kumarinskih antikoagulansa započela je otkrićem antikoagulacijske tvari koja je nastala u sijenu djeteline i uzrokovala hemoragijsku bolest goveda. Na zahtjev farmera, identifikacija je 1939. godine pokazala da se radi o toksičnoj tvari bishidroksikumarinu. Sintetizirani derivat dikumarol i njegovi nasljednici, od kojih je najpoznatiji varfarin, u početku su se koristili kao rodenticidi. 1950-ih godina varfarin je predstavljen kao lijek (Katzung i sur., 2011).

Više o varfarinu obrađeno je u poglavlju 1.2., Varfarin i novi oralni antikoagulansi.



Slika 1. Koagulacijska kaskada i djelovanje antikoagulansa unutar kaskade. Preuzeto i prilagođeno prema Makaryus i suradnicima, 2013

*Izravni inhibitori faktora IIa (trombina) – DABIGATRAN*

Dabigatran je prvi put sintetizirao Norbert H. Huel 2002. godine. On je potentni, reverzibilni inhibitor slobodnog i za tromb vezanog faktora IIa. Prva klinička ispitivanja 2004. nisu

pokazala inferiornost u odnosu na enoksaparin za prevenciju duboke venske tromboze (Goel i Srivathsan, 2012). Odobren je 2010. godine za prevenciju moždanog udara kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom (Cavallari i sur., 2011).

Detaljnije o njemu nalazi se u poglavlju 1.2., Varfarin i novi oralni antikoagulansi.

### *Izravni inhibitori faktora Xa – APIKSABAN, RIVAROKSABAN*

Faktor Xa izabran je kao zanimljiva meta za razvoj novih antikoagulansa zbog specifičnog mjesta unutar koagulacijske kaskade (nalazi se na križanju unutarnjeg i vanjskog puta) i zbog ključne uloge u nastanku trombina. Razvoj sintetskih oralnih direktnih inhibitora faktora Xa započeo je s molekulom DX-9065a. Unatoč obećavajućim studijama, njen razvoj je zaustavljen zbog slabe oralne bioraspodivnosti, koja iznosi samo 2-3% (Yeh i sur., 2012).

Ipak, osigurala je podlogu za razvoj novih oralnih inhibitora faktora Xa, a nakon desetljeća istraživanja sintetizirani su danas široko korišteni rivaroksaban, apiksaban i edoksaban (na listi lijekova HZZO-a samo su rivaroksaban i apiksaban).

Rivaroksaban je odobren 2011. godine za prevenciju duboke venske tromboze nakon operacije koljena (Cavallari i sur., 2011).

Detaljnije o njima obrađeno je u poglavlju 1.2., Varfarin i novi oralni antikoagulansi.

## **1.2. Varfarin i novi oralni antikoagulansi**

Kroz 60-ak godina varfarin je bio osnova oralne antikoagulacijske terapije za prevenciju tromboembolijskih događaja, dok su 2009. novi oralni antikoagulansi (u daljenjem tekstu NOAK-i; eng. *NOAC- Non-vitamin K antagonist Oral Anti-Coagulants ili Novel Oral Anti-Coagulants*), također zvani DOAK (eng. *DOAC- Direkt Oral Anti-Coagulants*) odobreni kao alternativa varfarinu (Riley i sur., 2017). Pod pojmom „NOAK-i“ podrazumijevamo dakle tri lijeka: dabigatran, rivaroksaban i apiksaban.

Varfarin je na hrvatskom tržištu registriran pod zaštićenim nazivom Martefarin®, u dozi od 3g i 5g. Indikacije varfarina prema HALMEDU su:

- Liječenje i prevencija duboke venske tromboze i plućne embolije
- Sekundarna prevencija infarkta miokarda i 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 ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr))

Dabigatran je registriran pod zaštićenim nazivom Pradaxa® i dolazi u dozama od 75 mg, 110 mg i 150mg. Indikacije prema EMA-i (EMA- Europska agencija za lijekove) su:

- sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u venama odraslih osoba nakon kirurškog zahvata zamjene kuka ili koljena
- sprječavanje moždanog udara i nastanka krvnih ugrušaka u odraslih osoba koje imaju nevalvularnu fibrilaciju atrijsku te za koje se smatra da su izloženi riziku od moždanog udara
- liječenje duboke venske tromboze, liječenje plućne embolije i sprječavanje ponavljanja tih stanja u odraslih ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

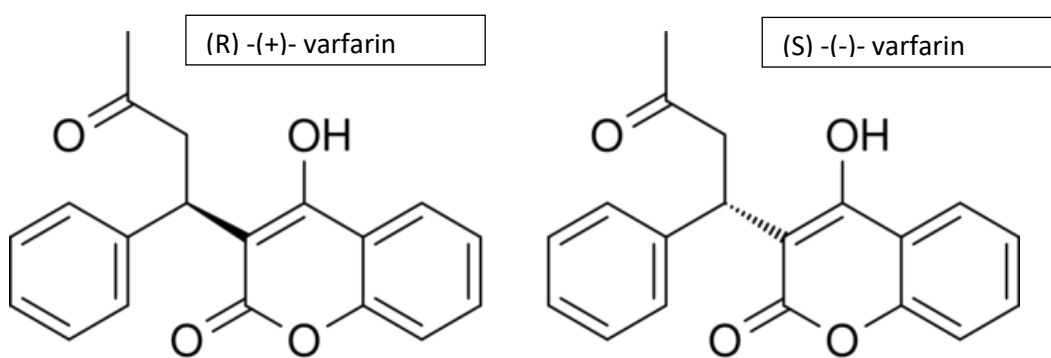
Rivaroksaban je registriran pod zaštićenim nazivom Xarelto® i nalazi se u dozama od 2,5 mg, 10 mg, 15 mg i 20mg, a indikacije za njegovo korištenje prema EMA-i poklapaju se s navedenim indikacijama za dabigatran, uključujući još i sprječavanje aterotrombotskih događaja u osoba nakon akutnog koronarnog sindroma (akutni koronarni sindrom uključuje nestabilnu anginu pektoris i srčani udar) ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Apiksaban se na hrvatskom tržištu nalazi pod zaštićenim nazivom Eliquis®, u dozama od 2,5 mg i 5mg. Indikacije prema EMA-i su jednake kao i kod dabigatrana ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

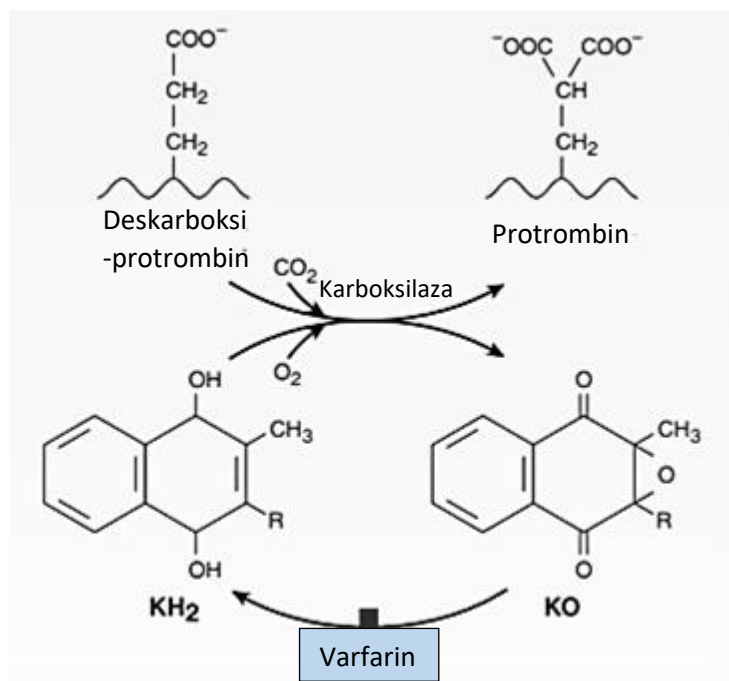
### **1.2.1. Usporedba mehanizama djelovanja oralnih antikoagulansa**

Varfarin je derivat 4-hidroksikumarina, molekule s nepolarnim ugljikom na položaju 3, na kojoj se temelji njegova antikoagulacijska aktivnost (Slika 2). Navedeni ugljik je u molekuli varfarina asimetričan, odnosno sva četiri supstituenta na tom ugljikovom atomu su različita pa je takva molekula kiralna. Postoje dakle dva enantiomera varfarina koji se označavaju kao R i S. Ovo svojstvo važno je istaknuti jer se enantiomeri varfarina međusobno razlikuju u jačini antikoagulacijskog djelovanja, metabolizmu, eliminaciji i interakciji s drugim lijekovima. Unatoč razlici, komercijalni su pripravci racemične smjese; nije utvrđena prednost pred jednim od enantiomera (Brunton i sur., 2011).

Zajednički mehanizam djelovanja kumarinskih antikoagulanasa je nekompetitivno inhibiranje enzima zvanog vitamin K epoksid reduktaza kompleks 1 (VKORC1), enzima odgovornog za redukciju vitamina K u aktivni oblik u jetri (Scaglione, 2013). Tako sprječavaju  $\gamma$ -karboksilaciju nekoliko glutamatnih ostataka u protrombinu te faktorima VII, IX i X koagulacijske kaskade, što rezultira nastajanjem inaktivnih molekula koagulacijskih faktora. Vitamin K mora biti u reduciranom obliku kako bi moglo doći do karboksilacije navedenih faktora. Varfarin dakle sprječava redukciju inaktivnog oblika vitamina K i nastanak aktivnog hidrokinonskog oblika (Slika 3) (Katzung i sur., 2011).



Slika 2. Kemijska struktura dvaju enantiomera varfarina. Preuzeto i prilagođeno prema [http://health-and-medicine.wikia.com/wiki/File:Warfarin\\_racemate.svg](http://health-and-medicine.wikia.com/wiki/File:Warfarin_racemate.svg)



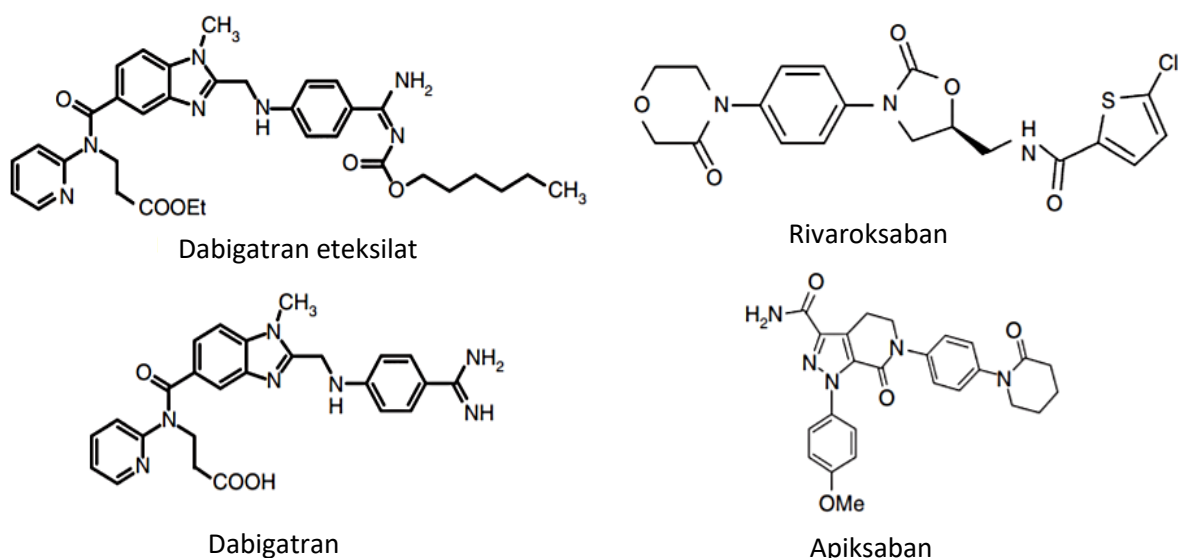
Slika 3. Mehanizam djelovanja varfarina. Preuzeto i prilagođeno Katzung i sur., 2011

Za razliku od varfarina koji cilja na više faktora unutar kaskade, NOAK-i su specifični samo za jedan.

Dabigatran je molekula male molekulske mase, a zbog velike polarnosti njegova bioraspoloživost je minimalna i samim time oralna primjena bi bila onemogućena (Eisert i sur., 2010). Stoga dolazi u obliku prolijeka dabigatran eteksilata, koji se nakon oralne primjene pretvara u aktivni oblik (Slika 4).

On je potentni, kompetitivni i reverzibilni direktni inhibitor trombina. Vezan za aktivno mjesto na trombinu, inhibira i slobodni i za fibrin vezani trombin. Indirektni inhibitori trombina (heparini) mogu vezati samo slobodni trombin, pa se već tu očituje prednost dabigatrana. Nakon inhibiranja trombina, spriječen je daljnji slijed kaskade (Scaglione, 2013).

Apiksaban i rivaroksaban (Slika 4) potentni su direktni inhibitori faktora Xa koagulacijske kaskade. Inhibicija se postiže vezanjem za dva mjesta na faktoru Xa. Inaktiviraju ga bez obzira je li slobodan, za protrombinazu ili za ugrušak vezan (Scaglione, 2013).



Slika 4. Kemijske strukture dabigatrana (eteksilata), rivaroksabana i apiksabana.

Preuzeto i prilagođeno prema Bauer, 2011

### 1.2.2. Usporedba farmakokinetičkih parametara i kontrole doziranja oralnih antikoagulansa

- **Apsorpcija**

Bioraspoloživost varfarina nakon oralne, intravenske ili rektalne primjene je gotovo potpuna, a prisutnost hrane u GIT-u može smanjiti apsorpciju. Varfarin se obično može detektirati u

plazmi već 1h nakon primjene, a vršne koncentracije ( $c_{max}$ ) postižu se nakon 2-8h (Brunton i sur., 2011).

Nakon peroralne primjene, dabigatraneteksilat se brzo i potpuno hidrolizira do dabigatrana, a njegova apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 6.5%. Nakon naglog porasta koncentracije u plazmi,  $c_{max}$  se postiže nakon 0,5 do 2h. Hrana ne utječe na bioraspoloživost dabigatraneteksilata, ali odgađa vrijeme do postizanja vršne koncentracije za 2 sata (www.ema.europa.eu).

Apsolutna bioraspoloživost apiksabana za doze do 10mg iznosi oko 50%, a nakon brze apsorpcije  $c_{max}$  se postiže nakon 3-4h. Apiksaban se može uzimati s hranom ili bez nje (www.ema.europa.eu).

Apsorpcija rivaroksabana nakon peroralne primjene je brza, a bioraspoloživost visoka (80-100%).  $C_{max}$  se postiže nakon 2-4h, a tablete u dozama do 10mg uzimaju se neovisno o obroku, dok se veće doze preporučuje uzimati s hranom (www.ema.europa.eu).

- **Distribucija, metabolizam i eliminacija**

Varfarin se značajno veže za proteine plazme (98-99%) i gotovo potpuno se metabolizira u inaktivne metbolite. (R)-varfarin se metabolizira putem CYP1A2, CYP3A4 i karbonil reduktaze, dok se (S)-varfarin gotovo potpuno metabolizira putem polimorfnog enzima CYP2C9 (www.halmed.hr).

Dabigatran se za proteine plazme veže slabo i to ovisno o koncentraciji (34-35%), a eliminira uglavnom u nepromijenjenom obliku putem urina (85%) (www.ema.europa.eu).

Približno 87% apiksabana veže se za proteine u plazmi. Oko 25% doze se metabolizira i u takvom obliku izlučuje uglavnom fecesom, dok oko 27% ukupnog klirensa čini izlučivanje urinom. Prvenstveno se metabolizira putem CYP3A4 (www.ema.europa.eu).

Rivaroksaban se u visokom postotku veže za proteine plazme (92-95%). 2/3 doze metabolizira se i to najvećim dijelom putem CYP3A4 i CYP2J2, a eliminira se podjednako urinom i fecesom (www.ema.europa.eu).

- **Kontrola doziranja**

Uobičajena doza varfarina za odrasle je 2-5mg na dan, prva dva do četiri dana, nakon čega slijedi doziranje od 1-10mg na dan ovisno o vrijednosti internacionalnog normaliziranog

omjera (eng. *Internacional normalized ratio* – INR), vrijednosti koja se dobiva iz protrombinskog vremena (PV) pacijenta. Mjerenje PV-a provodi se radi nepredvidljivosti antikoagulacijskog učinka i usklađenosti doziranja, jer je odgovor na varfarin vrlo varijabilan i ovisi o mnogo faktora (Poglavlje 1.2.3., Čimbenici koji utječu na ishod terapije). PV je produljeno kada je smanjena razina fibrinogena te faktora V, X, II i VII. Smanjen nivo faktora IX ne utječe na PV (Brunton i sur., 2011).

Mjerenje PV-a nije standardizirano kada se mjeri u sekundama, ili kao običan omjer pacijentovog PV-a i onog zdravog dobrovoljca, kao ni omjer u normalnoj razrijeđenoj plazmi. Zbog toga se koristi INR, koji je jednak sljedećem omjeru: (pacijentov PV/srednja vrijednost normalnih PV-a u predmetnom laboratoriju)<sup>ISI</sup> (Ageno i sur., 2012). ISI je internacionalni indeks osjetljivosti, a ovisi o reagensima i instrumentima koji se koriste prilikom mjerenja (Katzung i sur., 2011).

Mjerenja vrijednosti INR-a provode se svaki dan laboratorijskim pretragama plazme sve dok se ne postigne stabilna ciljna razina. Razdoblje između mjerenja INR-a produljuje se svaki tjedan sve do ciljanog razmaka od četiri tjedna između dva mjerenja ([www.halemd.hr](http://www.halemd.hr)).

Za većinu indikacija, ciljna vrijednost INR-a je 2-3. Vrijednosti manje od 2 znače veću sklonost stvaranju ugrušaka, a vrijednosti veće od 3 pojačan rizik krvarenja.

Dabigatran se primjenjuje dva puta dnevno (ovisno o indikaciji, moguće je i doziranje jednom dnevno). Produljenje koagulacijskih parametara (protrombinskog i trombinskog vremena, ECT-a) linearno je s koncentracijom dabigatrana u krvi (Eisert, 2010). Dakle, dabigatran ima predvidljivu i brzu učinkovitost i dobar sigurnosni profil te ne zahtjeva praćenje terapije kao ni prilagodbu doze (Scaglione, 2013).

Apiksaban se u većini slučajeva primjenjuje dva puta dnevno, dok se rivaroksaban većinom uzima jedanput na dan.

Zbog manje interakcija s hranom i lijekovima te farmakodinamike i farmakokinetike koje su pretežno ovisne o dozi, odgovor na terapiju inhibitorima faktora Xa predvidljiv je nakon davanja fiksne doze lijeka. Stoga nema potrebe za praćenjem terapije (Yeh i sur., 2012).

Pregled farmakokinetičkih svojstava pojedinih oralnih antikoagulansa prikazan je u Tablici 2.

S druge strane, praćenje terapije kod varfarina može biti pokazatelj kvalitete antikoagulacijskog učinka i pomoć pri predviđanju eventualnih komplikacija prilikom liječenja, što ne vrijedi za NOAK-e (Castellucci i sur., 2015).

Tablica 2. Farmakokinetički parametri varfarina i NOAK-a (Izvori: www.ema.europa.eu, Scaglione, 2013 i Bauer, 2011).

	Varfarin	Dabigatran	Apiksaban	Rivaroksaban
Bioraspoloživost	<95%	6,5%	50%	80-100%
Početak djelovanja	3-4 dana	Brzo	Brzo	Brzo
T <sub>max</sub> (h)	Varijabilno	0,5-2	3-4	2.5-4
Metabolizam	CYP2C9, CYP1A2 i CYP3A4	-	Uglavnom CYP3A4	CYP3A4 i CYP2J2
Vežanje za p.p.	99%	35%	87%	92-95%
Eliminacija nepromijenjenog oblika	-	85% urin	27% urin	33% urin
Prolijek	Ne	Da	Ne	Ne
Doziranje	1x dnevno (ovisno o INR-u)	2x dnevno	2x dnevno	1x dnevno
Rutinsko praćenje	Da	Ne	Ne	Ne

### 1.2.3. Čimbenici koji utječu na ishod terapije oralnih antikoagulansa

#### ♥ Polimorfizmi i genetska varijabilnost

Odgovor i potrebne doze varfarina ovise o genetskoj varijaciji CYP2C9 (utjecaj na farmakokinetiku) i VKORC1 gena (utjecaj na farmakodinamiku) te o kliničkim značajkama pojedinog bolesnika kao što su, primjerice; dob, visina i težina. Zato je ponekad potrebna prilagodba doze na temelju genotipa bolesnika. Bolesnici kojima je određeno da su slabi CYP2C9 metabolizatori obično trebaju niže početne i doze održavanja (www.halmed.hr; Brunton i sur., 2011).

Što se tiče NOAK-a, još uvijek ne postoje preporuke za genotipizaciju radi prilagodbe doze (Vranckx i sur., 2018).

Istraživanje provedeno 2016. godine na Sveučilištu u Michiganu pokazalo je da polimorfizmi karboksil esteraze 1 (CES1) iz jetre (enzim koji pretvara dabigatraneteksilat u aktivni oblik) utječu na razlike u aktivaciji dabigatraneteksilata. Također je pokazana varijabilnost aktivacije u odnosu na spol, budući da je ekspresija CES1 veća kod žena. Međutim, nije pokazano utječe



li različitost aktivacije među spolovima na konačni antikoagulacijski učinak te su potrebne daljnje studije (Shi i sur., 2016).

2018. godine u Rusiji provedeno je istraživanje koje je proučavalo genetske polimorfizme gena ABCB1 (gen koji kodira sintezu P-glikoproteina) i gena za CYP3A4, koji oboje sudjeluju u metabolizmu apiksabana i rivaroksabana. Ispitivanje je provedeno na apiksabanu i nije pokazalo utjecaj navedenih polimorfizama na njegovu farmakokinetiku (Kryukov i sur., 2018).

#### ♥ *Interakcije s hranom*

Budući da je varfarin antagonist vitamina K, povećan unos tog vitamina može uzrokovati subterapijsku vrijednost INR-a i veći rizik nastanka ugrušaka, a njegove smanjene koncentracije povećavaju rizik od krvarenja.

Bogata opskrba vitaminom K putem hrane tako smanjuje učinak varfarina, a bolesnici s nedovoljnom opskrbom vitaminom K putem hrane ovisni su o vitaminu K2 kojeg proizvode crijevne bakterije ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Vitamin K nalazi se u svom zelenom povrću; špinat, brokula i kelj posebno su bogati tim vitaminom, a može se pronaći i u sojinom ulju te ulju uljane repice (Suttie, 2011).

Velika upotreba alkohola uz prisutnost zatajenja jetre povećava učinak varfarina.

Sok ili drugi proizvodi od brusnice mogu pojačati učinak varfarina i stoga je potrebno izbjegavati istovremenu primjenu ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Sok ili drugi oblici konzumiranja grejpa također povisuju razine varfarina u krvi (Vranckx i sur., 2018).

Za sada ne postoje podaci koji bi pokazali potencijalne interakcije NOAK-a s hranom i biljnim lijekovima (Vranckx i sur., 2018).

#### ♥ *Interakcije s lijekovima*

Varfarin stupa u interakcije s brojnim lijekovima, a najopasnije su one koje povećavaju rizik od krvarenja. Različiti mehanizmi dovode do farmakokinetičkih interakcija, a uključuju: smanjenu apsorpciju zbog prekida enterohepatičke cirkulacije, istiskivanje s veznog mjesta na proteinima plazme (npr. valproat i diuretici Henleove petlje) te indukciju ili inhibiciju metabolizma. Posljednje se posebno odnosi na metabolizam putem enzima CYP2C9. Induktori tog enzima smanjuju razinu varfarina u plazmi (npr. rifampicin, barbiturati i karbamazepin), dok inhibitori djeluju suprotno (npr. amiodaron, azolni antifungici,

fluoksetin). Do farmakodinamičkih interakcija dolazi s lijekovima koji utječu na hemostazu i trombocite (primjerice aspirin, klopidogrel, tiklopidin, dipirdamol, spironolakton, klortalidon te NSAIL). Mnogi antibiotici mogu smanjiti sintezu vitamina K2, što dovodi do povećanog učinka varfarina (www.halmed.hr; Scaglione, 2013; Brunton i sur., 2011; Katzung i sur., 2011).

Iako je za NOAK-e rizik od interakcija s lijekovima manji u odnosu na varfarin, još uvijek postoji velik potencijal stupanja u interakcije (Salem i sur., 2014).

Najviše farmakokinetičkih interakcija između dabigatrana i drugih lijekova događa se na mjestu apsorpcije u epitelnim stanicama GIT-a, dok se interakcije drugih NOAK-a s lijekovima odvijaju i prilikom metabolizma u jetri. Svi NOAK-i su aktivni supstrati P-glikoproteina koji se nalazi na epitelnim stanicama GIT-a, pa lijekovi koji induciraju P-gp (npr. rifampicin, gospina trava, karbamazepin) mogu smanjiti njihovu koncentraciju u plazmi, dok je inhibitori P-gp-a (npr. amiodaron, ketokonazol, itrakonazol, ciklosporin, dronedaron) mogu povećati. Rivaroksaban i apikasaban stupaju u interakcije s inhibitorima CYP3A4 (npr. klaritromicin, eritromicin, flukonazol) i njegovim induktorima (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, gospina trava). Što se tiče farmakodinamičkih interakcija, nužan je oprez prilikom primjene drugih antikoagulansa (odnosi se na rivaroksaban; za apikasaban istodobna primjena drugih antikoagulansa je kontraindicirana), antitrombotika, NSAIL-a (nesteroidni antiinflamatorni lijekovi) i SSRI-a (eng. *Selective serotonin reuptake inhibitors*, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina) jer postoji povećan rizik od krvarenja (www.ema.europa.eu; Fitzgerald i Howes, 2016)

### ♥ *Adherencija*

Adherencija, odnosno suradljivost, također je jedan od bitnih čimbenika koji utječu na rezultate liječenja.

Loša adherencija u kroničnim terapijama teško kompromitira njihovu učinkovitost, stoga to postaje vrlo važan problem za zdravlje populacije - gledajući kako sa strane kvalitete života, tako i s ekonomske strane u zdravstvu (WHO, 2003).

Kod terapije varfarinom, neadherencija pacijenata je jedan od najvažnijih uzroka variranja INR-a. Razne studije pokazale su da glavni utjecaji na neadherentnost uključuju loše razumijevanje terapije, stupanj obrazovanja, mentalno stanje i inteligenciju, nezaposlenost,

režim doziranja (jer često uključuje različite doze unutar jednog tjedna i česte promjene doziranja) te bračno stanje (Ageno i sur., 2012).

Iako varfarin ima brojne mane među kojima je i potreba za stalnim praćenjem terapije, kod korištenja NOAK-a upravo zbog toga što nema kontrole terapije postoji povećana bojazan od (ne)adherencije, jer se ne mjere parametri koji bi bili objektivni pokazatelj (ne)adherentnosti. Zbog toga, liječnicima je jedini izvor informacija o adherentnosti prema NOAK-u riječ pacijenta. Budući da, u usporedbi s varfarinom, NOAK-i imaju puno kraće  $t_{1/2}$ , propuštene doze NOAK-a mogu izložiti pacijente većem riziku od tromboze (Castellucci i sur., 2015).

#### ♥ *Jetrena i bubrežna funkcija*

Pacijenti koji imaju oštećenu funkciju jetre sukladno tome imaju povećan rizik od tromboembolijskih događaja i potrebu za adekvatnom terapijom. Budući da je u tom slučaju smanjena sinteza nekih faktora zgrušavanja, endogenih antikoagulansa i enzima koji sudjeluju u tom procesu, a koncentracija prokoagulansa u krvi povećana, oštećenje jetrene funkcije može dovesti do povećanog rizika i od tromboze i od krvarenja. Paradoksalno, korištenje varfarina u svrhu liječenja tako nastalih tromboza može biti rizično jer smanjenje funkcije jetre može pojačati učinak varfarina i rizik od krvarenja (Qamar i sur., 2018).

Što se tiče korištenja NOAK-a u pacijenata s oštećenom jetrom, još uvijek nisu napravljene prikladne studije koje bi procijenile njihovu sigurnost (Qamar i sur., 2018). Tako je u sažetku opisa svojstava lijeka njihova primjena kod teškog oštećenja jetrene funkcije kontraindicirana ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Kod bubrežnih bolesnika u pravilu nije potrebna prilagodba doze varfarina, zbog nastajanja inaktivnog metabolita koji ne utječe na funkciju bubrega. Ipak, prilagodba može biti potrebna ovisno o komorbiditetima ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Kod NOAK-a je situacija drugačija, posebice kod dabigatrana koji se prvenstveno izlučuje nepromijenjen urinom. Korištenje rivaroksabana i apiksabana manje ovisi o klirensu kreatinina. Kod umjerenog oštećenja bubrega, inhibitori fXa su prikladniji nego dabigatran, ali svejedno zahtijevaju praćenje bubrežne funkcije. Apiksaban se, u usporedbi s rivaroksabanom, manje izlučuje putem bubrega te se može koristiti kod pacijenta s klirensom kreatinina  $> 25 \text{ mL/min/1.73m}^2$  (korištenje rivaroksabana dopušteno je za klirens kreatinina

>30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Kod teškog oštećenja renalne funkcije varfarin je još uvijek najbolji izbor (Selem i sur., 2014).

#### **1.2.4. Kontraindikacije za primjenu oralnih antikoagulansa**

Varfarin je kontraindiciran u trudnoći, kod pojačane sklonosti krvarenjima te stanjima pojačanog rizika od krvarenja, kod teškog zatajenja jetre, neliječene ili nekontrolirane hipertenzije te kod neuroloških bolesti koje bi pojačale rizik od padova i psiholoških bolesti koje bi mogle utjecati na suradljivost ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Dabigatran, apiksaban i rivaroksaban su kontraindicirani kod pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima, kod teškog oštećenja bubrega i jetre, kod aktivnog krvarenja ili rizika od krvarenja, kod istodobne primjene drugih antikoagulansa i tijekom trudnoće i dojenja. Dabigatran je kontraindiciran i kod istodobne primjene nekih drugih lijekova, kao što su azolni antifungici i ciklosporin ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

#### **1.2.5. Rizici primjene pojedinih oralnih antikoagulansa**

Najopasnija nuspojava kod korištenja antikoagulansa je krvarenje. Rizik od krvarenja raste s intenzitetom i trajanjem antikoagulacijske terapije, korištenjem drugih lijekova koji utječu na hemostazu te postojanjem potencijalnog izvora krvarenja unutar tijela. Najopasniji scenariji događaju se na mjestima gdje dolazi do sabijanja vitalnih struktura i time do nepopravljivog oštećenja (npr. intrakranijalno i perikardijalno krvarenje) ili kad dođe do velikog gubitka krvi što se teško dijagnosticira (Brunton i sur., 2011).

Općenito, istraživanja nisu pokazala povećan rizik krvarenja kod NOAK-a u odnosu na varfarin; štoviše, svi NOAK-i povezuju se sa značajnim smanjenjem intrakranijalnog krvarenja u odnosu na varfarin (Yeh i sur., 2012).

Osim razloga opisanih u prethodnom poglavlju, do krvarenja može doći i prilikom predoziranja antikoagulansima.

U slučaju predoziranja varfarinom, prvih nekoliko dana prati se vrijednost INR-a i u skladu s njom i kliničkim simptomima, kao specifični antidot daje se vitamin K. U slučaju težih

krvarenja može se dati nadomjestak faktora koagulacije i traneksamična kiselina. Također je moguće pražnjenje želuca i primjena aktivnog ugljena ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Općenito, mjerenje antikoagulacijske aktivnosti NOAK-a klasičnim testovima kao što je INR i PV ne pomaže pri određivanju iste (Salem i sur., 2014).

U slučaju predoziranja dabigatranom, kalibrirani kvantitativni testovi (dTT; eng. *dilute Thrombin Time*, razrijeđeno trombinskog vrijeme) mogu pomoći pri otkrivanju rizika od krvarenja, na način da predviđaju vrijeme u kojem će doći do određene koncentracije dabigatrana u plazmi. Kao specifični antidot daje se idarucizumab, a također kao i kod varfarina, moguće je dati koncentrate koagulacijskih faktora. Kod predoziranja dabigatranom veoma je bitno održati stalnu diurezu. Za rivaroksaban i apiksaban najbolji test koji pokazuje korelaciju s koncentracijom lijeka u plazmi je kalibrirani kvantitativni anti-faktor Xa test. Specifični antidoti za njih još uvijek nisu u primjeni, pa se u slučaju predoziranja može primijeniti aktivni ugljen, koncentrat koagulacijskih faktora ili rekombinantni faktor VIIa ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr); Salem i sur., 2014). Ipak, FDI (eng. *Food and Drug Administration*) je u svibnju 2018. u SAD-u odobrila andeksanet alfa kao antidot za inhibitore faktora Xa te najavila da će navedeni antidot biti dostupan na ljeto 2018 (Garcia i Crowther, 2018).

Zbog navedenog rizika od krvarenja, terapiju antikoagulansima potrebno je prekinuti prilikom odlaska na operacije te povećati oprez prilikom vađenja zubi. Kod korištenja varfarina zub se može izvaditi ako je INR 2-2,2 ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

### **1.3. Kriteriji odabira oralnog antikoagulansa**

Odabir prikladnog oralnog antikoagulansa nije bio težak zadatak sve do dolaska NOAK-a na tržište. U današnje vrijeme postavlja se pitanje koji oralni antikoagulans odabrati za kojeg pacijenta, prvenstveno misleći na odabir između antagonista vitamina K i NOAK-a, a zatim i na najprikladniji lijek između samih NOAK-a.

Studije koje analiziraju NOAK-e prilikom njihove primjene u stvarnom životu bitne su jer upozoravaju na prednosti i nedostatke pojedinih antikoagulansa, pogotovo onoga što se nije pokazalo u prethodnim fazama kliničkih ispitivanja. No, problem istraživanja u stvarnom životu su različite karakteristike pacijenata te nekontroliranje adherencije i prisutnosti drugih

bolesti i terapija. Larsen je 2016. godine u Danskoj napravio observacijsku kohortnu analizu oralnih antikoagulanasa kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom i zaključio sljedeće: u usporedbi s varfarinom, godišnja stopa ishemijskog moždanog udara bila je značajno manja kod rivaroksabana, ali ne i kod dabigatrana i apiksabana. Rizik od smrtnih slučajeva je, u usporedbi s varfarinom, bio manji za apiksaban i dabigatran, ali ne i za rivaroksaban. Rivaroksaban je pokazao sličnu stopu krvarenja kao i varfarin, dok su apiksaban i dabigatran pokazali manji rizik od krvarenja u odnosu na varfarin. Ova studija zaključila je da su sva tri NOAK-a sigurne i učinkovite alternative varfarinu (Lee, 2016).

Zaključno, podaci o sigurnosti i učinkovitosti razlikuju se u različitim studijama, a ponajviše ovise o ispitivanoj populaciji i indikaciji za koju se NOAK primjenjivao. Stoga, još uvijek ne možemo dati jednoznačan zaključak te postoji potreba za dodatnim istraživanjima s najvišom razinom dokaza.

Trenutne europske smjernice za liječenje atrijske fibrilacije (iz 2016. godine) preporučuju NOAK kod započinjanja terapije i zamjenu varfarina s NOAK-om ako je prilikom korištenja varfarina razdoblje u kojem je INR unutar terapijskog raspona manje od optimalnog (Suarez-Fernandez i sur., 2018).

Liječnici ne odabiru lijek samo na temelju njegove učinkovitosti i sigurnosti, nego i prema cijeni, osobito kada pacijenti moraju platiti za taj lijek. Stoga je za odabir prikladnog lijeka bitan sveobuhvatni pogled koji uključuje dobrobit, rizik i cijenu lijeka (eng. *benefit-risk-cost*) (Mendoza-Sanchez i sur., 2018).

U Republici Hrvatskoj trenutno je varfarin na osnovnoj listi (nema nadoplate za sve indikacije). Dabigatran je na osnovnoj listi (bez nadoplate) samo za sljedeću indikaciju po HZZO: prije i poslijeoperacijska profilaksa tromboembolije u visokorizičnih bolesnika kod operacije kuka i totalne zamjene koljena u ortopediji. Za sve ostale indikacije nalazi se na dopunskoj listi i nadoplata iznosi 262,40kn za kutiju od 60 tableta (što je obično količina za mjesec dana).

Kod apiksabana i rivaroksabana situacija je otprilike jednaka kao i kod dabigatrana - postoje jedino (manja) odstupanja u cijeni, ovisno o propisanoj dozi i pakiranju ([www.hzzo.hr](http://www.hzzo.hr)).

Mendoza-Sanchez i suradnici napravili su 2017. godine višekriterijsku analizu donošenja odluke (eng. MCDA- *Multicriteria Decision Analysis*) za liječenje atrijske fibrilacije, koja je

uključivala dobrobit, rizik i cijenu lijeka i dobili sljedeće rezultate: ukupno najveću ocjenu dobio je apiksaban zbog smanjenog rizika od nuspojava, a slijede ga redom dabigatran zbog veće dobrobiti u smanjenju mortaliteta i moždanih udara, varfarin zbog cijene te potom rivaroksaban (najveće težište bilo je stavljeno na rizik, a najmanje na cijenu - da je dobrobit imala veće težište od rizika, dabigatran bi bio najbolja opcija). Slične analize provedene godinu i dvije ranije koje su imale drugačije kriterije pokazale su dabigatran kao najbolju opciju (Mendoza-Sanchez i sur., 2018).

Kod propisivanja antikoagulacijske terapije, iz perspektive liječnika, cijena ima malu ulogu (manju nego rizik i dobrobit), dok iz perspektive pacijenata može imati i veću. Međutim, pacijenti većinom preferiraju skuplji lijek ako on ima veću dobrobit i sigurnost. Zato je važno da NOAK-i postanu cijenom dostupniji pacijentima (Mendoza-Sanchez i sur., 2018).

Ipak, ako se uzme u obzir cjelokupna cijena kod terapije varfarinom (sam lijek i laboratorijsko praćenje), korištenje NOAK-a ne ispada skuplje za cjelokupni zdravstveni sustav. Dvije farmakoekonomske analize rađene 2012. godine na dabigatranu (McKeage; Davidson i sur.) i apiksabanu (Kamel i sur.; Lee i sur.) za liječenje atrijske fibrilacije pokazale su da su sveukupno isplativiji od korištenja varfarina (Scaglione, 2013).

#### **1.4. Procjena zadovoljstva i kvalitete života u bolesnika na oralnim antikoagulansima**

Kvaliteta života pacijenata povezana je s njihovom percepcijom zdravlja i utjecajem bolesti na njihov život, gledano sa socijalnog, emocionalnog te fizičkog i funkcionalnog stajališta.

Oralni antikoagulansi u kroničnoj terapiji mogu utjecati na kvalitetu života pacijenata zbog promjena koje uvode u njihovu svakodnevnicu, ali ponajviše zbog toga što terapija ne donosi simptomatsku dobrobit, dok predstavlja dobro definiran rizik (Almeida i sur., 2011).

Postoje dva temeljna pristupa za mjerenje kvalitete života kod pacijenata na antikoagulansima: opći i specifični. Opće ljestvice služe za procjenu karakteristika koje su zajedničke većem broju pojedinaca. SF-36 upitnik primjer je takve ljestvice, a sastoji se od 8 podskupina pitanja koje ispituju tjelesnu funkciju i ulogu, tjelesnu bol, opće zdravlje, vitalnost, socijalnu funkciju, emocionalnu ulogu te mentalno zdravlje. Opće ljestvice ne samo da olakšavaju usporedbu s drugim populacijama (npr. usporedbu pacijenata koji su na antikoagulansima i onih koji koriste lijekove za liječenje astme), nego njihova sveobuhvatnost

može pomoći pri identifikaciji stanja tijekom istraživanja koja možda nisu previđena prilikom razvoja specifičnih skala (Samsa i sur., 2004).

Suprotno od opće, specifične skale usredotočene su na kvalitetu života koja je usko povezana s određenim stanjem. Primjerice, ljestvica za artritis bi mogla uključivati pitanja vezana za bol u zglobovima, broj natečenih zglobova itd. U idealnom slučaju ove dvije ljestvice osiguravaju komplementarne rezultate - opća je opsežna, ali ne nužno i detaljna; dok za specifičnu vrijedi obratno (Samsa i sur., 2004).

Primjer specifične ljestvice je DASS ljestvica (eng. *Duke Anticoagulation Satisfaction Scale*, Ljestvica zadovoljstva antikoagulacijskom terapijom) koja procjenjuje kvalitetu života pacijenata na oralnim antikoagulansima, a uključuje aspekte kao što su ograničenja, nezadovoljstvo i opterećenje terapijom te pozitivne psihološke značajke (Almeida i sur., 2011).

Jedna od najvažnijih karakteristika mjernog instrumenta je validiranost. Kako bi se neka konstrukcija validirala, preporučuje se vrednovanje povezanosti među sličnim konstrukcijama. Vrednovanje povezanosti između DASS i SF-36 upitnika u Samsinom istraživanju pokazalo je njihovu međusobnu korelaciju, kao i u Pelegirnovoj brazilsko-portugalskoj verziji (Pelegirino i sur., 2011).

Almeida je 2011. u istraživanju na varfarinu koristila SF-36 i DASS upitnik te su dobiveni pozitivni rezultati glede kvalitete života (Almeida i sur., 2011).

U Hrvatskoj je 2016. godine provedeno istraživanje koje je koristilo navedene upitnike za pacijente na varfarinu te je pokazan prilično visok stupanj zadovoljstva (Drljanovčan, 2016).

Današnja su istraživanja sve više usmjerena na usporedbu varfarina s NOAK-ima, kako u pogledu farmakoloških svojstava, tako i u pogledu zadovoljstva terapijom.

Balci je u istraživanju provedenom 2015. koristeći SF-36 i HADS upitnik (eng. *Hospital anxiety and depression scale*) zaključio da pacijenti na varfarinu, u odnosu na one na NOAK-u, imaju veću razinu anksioznosti i depresije na temelju samoprocjene te manju kvalitetu života povezanu sa zdravstvenim stanjem (eng. *Health-related quality of life, HR-QoL*). Rezultati su možda povezani s većom učestalošću krvarenja i većim brojem hospitalizacija kod pacijenata na varfarinu (Balci i sur., 2015.).

Međutim, 2017. godine Dominguez je u svom istraživanju koristio upitnike SF-36 i SAFUCA (eng. *Satisfaction with Medical Care in Patients with Atrial Fibrillation*, Zadovoljstvo s



medicinskom skrbi kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom) i njegovi rezultati pokazali su podjednaku incidenciju krvarenja kod pacijenata na varfarinu i NOAK-u. Iako je kvaliteta života bila slična u obje skupine, pacijenti na NOAK-u pokazali su veće zadovoljstvo terapijom (Dominguez i sur., 2017).

Provedene su razne studije koje su imale isti cilj, a koristile su različite upitnike. Rezultati se većinom podudaraju, pokazujući podjednaku kvalitetu života kod antagonista vitamina K i NOAK-a, ali ipak veće zadovoljstvo i manje opterećenje terapijom kod pacijenata koji koriste NOAK. Općenito, pri korištenju obje skupine lijekova kvaliteta života i zadovoljstvo bili su visoki (Suarez-Fernandez i sur., 2018; Benzimra i sur., 2018; Contreras Muruaga i sur., 2017).

Studije koje bi uspoređivale kvalitetu života pacijenata na varfarinu i NOAK-u u Hrvatskoj do sada nisu rađene.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Kako su kardiovaskularne bolesti još uvijek najveći uzrok smrtnosti u svijetu, potreba za lijekovima na tom području djelovanja ne jenjava. Naprotiv, budući da su takve terapije većinom doživotne, traže se lijekovi koji će što manje narušavati kvalitetu života pacijenata.

Antikoagulansi su skupina lijekova, koji u indikacijama kao što su liječenje i prevencija duboke venske tromboze i plućne embolije te prevencija tromboembolijskih komplikacija često mogu spasiti život, ali ga i narušiti ako se ne koriste pravilno. U tom kontekstu, varfarin je do sada bio najpropisivaniji oralni antikoagulans, unatoč brojnim rizicima njegove primjene.

Danas se u terapiji pacijenata sve češće mogu naći NOAK-i (dabigatran, apiksaban i rivaroksaban). Dosadašnja ispitivanja potvrđuju njihovu učinkovitost - ipak, oprez je potreban kao i kod svakog novog lijeka, jer se neki značajni rizici pokazuju tek širokim korištenjem u praksi (Kovačova i Červenova, 2017). Osim toga, rezultati ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti su heterogeni, ovisno o indikaciji i drugim čimbenicima vezanima za terapiju te o samom lijeku iz skupine NOAK-a (Poglavlje 1.3. Kriteriji odabira lijeka). Kao jedan od značajnih čimbenika koji utječu na terapiju lijekovima pokazalo se i pacijentovo zadovoljstvo terapijom.

Cilj ovog istraživanja bio je, koristeći DASS upitnik, usporediti zadovoljstvo antikoagulacijskom terapijom kod pacijenata koji su na terapiji varfarinom u odnosu na one koji koriste NOAK-e.

Sekundarni cilj istraživanja bio je ustanoviti povezanost adherencije s rezultatima DASS upitnika. Prema nama dostupnim literaturnim podacima, takvo istraživanje dosada nije rađeno na hrvatskoj populaciji.

### **3. MATERIJALI I METODE**

#### **3.1. Metodologija**

Istraživanje je dizajnirano kao opažajno (opservacijsko) i presječno. Opažajno istraživanje je ono u kojem je istraživač promatrač trenutnog stanja i ne utječe na to tko će biti izložen nekom utjecaju. Pojam „presječno“ znači da se provodi u jednoj vremenskoj točki (u sadašnjosti) i samim time ne proučava uzročno posljedične veze rezultata. Isto tako ne prati pacijente nakon prikupljanja podataka.

Ovaj diplomski rad nastao je kao nastavak na diplomski rad Martine Drljanovčan pod temom „Zadovoljstvo bolesnika antikoagulacijskom terapijom varfarinom“.

Također je dio većeg istraživanja čiji je cilj istražiti utjecaj ljekarničkih intervencija na učinkovitost liječenja varfarinom, a provodi ga mag. pharm. Slaven Falamić pod vodstvom prof. dr. sc. Vesne Bačić-Vrce i doc. dr. sc. Srećka Marušića.

##### **3.1.1. Protokol**

Za provedbu istraživanja bilo je potrebno pronaći pacijente koji u terapiji imaju antikoagulans; varfarin odnosno NOAK. Cilj je bio prikupiti ukupno 100 pacijenata, uključujući podjednak broj onih koji koriste varfarin i onih koji koriste NOAK.

Magistri farmacije u javnim ljekarnama zamoljeni su za pomoć pri prikupljanju podataka na način opisan u daljnjem tekstu.

Prilikom susreta s pacijentom na navedenoj terapiji ljekarnik bi upoznao pacijenta s istraživanjem i zamolio ga za sudjelovanje. Ako je pacijent voljan te fizički i vremenski sposoban ispuniti upitnik u ljekarni, on bi to učinio tamo sam ili uz njihovu pomoć. Ako je pacijent u žurbi ili iz nekog drugog razloga nije u mogućnosti odmah i samostalno ispuniti upitnik, istog bi mu dali da ponese kući i vrati ga sljedećom prilikom ili da ostavi kontakt broj. U tom slučaju pacijenti bi bili kontaktirani od strane istraživača i s njima bi bio dogovoren termin susreta za ispunjavanje upitnika.

U istraživanje je bila pozvana ukupno 41 ljekarna – od toga ih je 35 na području grada Zagreba i šest na području grada Slavonskog Broda te su magistri farmacije osobnim putem ili putem e-maila zamoljeni za pomoć u istraživanju.

Od ukupnog broja u istraživanje se aktivno uključilo 11 ljekarni.

Predviđeno vremensko trajanje ispunjavanja sva tri upitnika uključujući i osobne podatke bilo je 30-ak minuta, a varijacije bi ovisile o individualnim karakteristikama pojedinaca uključenih u istraživanje.

### **3.1.2. Ispitanici**

Ispitanici su bili svi zainteresirani pacijenti na antikoagulacijskoj terapiji koji su ispunjavali kriterije za uključivanje (starosna dob veća od 18 godina, trajanje antikoagulacijske terapije dulje od tri mjeseca) te koji su svoje dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju potvrdili potpisanim informiranim pristankom.

## **3.2 Materijali pri prikupljanju podataka**

Za provedbu ovog istraživanja korišten je DASS upitnik, preuzet u prevedenom i hrvatskom jeziku prilagođenom obliku, iz diplomskog rada „Zadovoljstvo bolesnika antikoagulacijskom terapijom varfarinom“ studentice Martine Drljanovčan. Njemu je dodano nekoliko pitanja vezanih uz osobne podatke bolesnika te upitnik o adherenciji koji sadrži Moriskyjevu skalu od četiri pitanja, objavljenu u znanstvenom radu *Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence*, Donald E. Morisky, Lawrence W. Green and David M. Levine, 1986.

### **3.2.1. Demografski i klinički podaci**

Prvi dio cjelokupnog upitnika koji su ispunjavali pacijenti sadrži devet općenitih pitanja koja se odnose na dob pacijenta, spol, bračno stanje, radno stanje (zaposlenost), mjesto stanovanja (selo ili grad), postignutu stručnu spremu, duljinu korištenja antikoagulacijskog lijeka, indikaciju za antikoagulacijski lijek i ukupan broj lijekova koje pacijent koristi. Tu se nalaze i tri pitanja koja se odnose na prisutnost nuspojava povezanih s pojavom krvarenja (blažih ili jačih) te hospitalizacije zbog istih.

Ispitanici koji su na terapiji novim NOAK-ima u ovom su dijelu imali dodatno pitanje koje je ispitalo prethodno korištenje varfarina (Prilozi 9.2. Demografski i klinički podaci za varfarin i 9.3. Demografski i klinički podaci za NOAK-e).

### **3.2.2. DASS upitnik (eng. *Duke Anticoagulation Satisfaction Scale*, Ljestvica zadovoljstva antikoagulacijskom terapijom)**

DASS upitnik središnji je i glavni dio cjelokupnog upitnika. Sastoji se od 25 pitanja izravno vezanih uz terapiju antikoagulansom, a koja su podijeljena u tri cjeline: prva se odnosi na ograničenja zbog terapije (npr. ograničenja u bavljenju u tjelesnim aktivnostima zbog straha od krvarenja, ograničenja u prehrani itd.); druga na gnjavažu i opterećenje zbog terapije (npr. zbog potrebe za redovitim uzimanjem lijeka, povremenim posjetima liječniku itd.); treća na psihološke učinke terapije (npr. osjećaj smirenosti zbog korištenja lijeka) (Samsa i sur., 2004).

Sva pitanja odgovaraju se stavljanjem oznake „x“ u za to predviđenu kućicu i imaju sedam mogućih odgovora: „vrlo malo“, „malo“, „donekle“, „umjereno“, „prilično“, „jako“ i „izuzetno“. Ako pacijent smatra da se pitanje na njega uopće ne odnosi, označuje odgovor „vrlo malo“ (Samsa i sur., 2004.).

Prema obuhvaćenosti sadržaja pitanja se mogu podijeliti na općenita (npr. „Općenito, koliko ste zadovoljni svojom terapijom protiv stvaranja krvnih ugrušaka?“ i na specifična (npr. „U kojoj Vas mjeri mogućnost krvarenja ili pojave modrica ograničava u tjelesnim aktivnostima?). Neka pitanja (npr. U kojoj mjeri mogućnost krvarenja ili pojave modrica ograničava Vašu sposobnost za plaćeni rad?) odnose se samo na dio bolesnika, u ovom slučaju na one koji su zaposleni. Stoga će pacijent koji je primjerice u mirovini odgovoriti s „vrlo malo“.

Budući da DASS upitnik ima 25 pitanja, a svako pitanje sedam mogućih odgovora od kojih svako nosi odgovarajuću vrijednost (1-7), ukupan zbroj mogućih bodova za svakog ispitanika iznosi od 25 do 175. Većina pitanja u upitniku su negativnog predznaka (npr. „U kojoj mjeri vam terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka predstavlja opterećenje?“), pa tako odgovor „vrlo malo“ predstavlja najveće zadovoljstvo terapijom i nosi jedan bod. Šest pitanja u upitniku (pitanja rednog broja 17., 18., 19., 21., 23., 25.) pozitivnog su predznaka (npr. „U

kojoj se mjeri osjećate smireno zbog terapije protiv stvaranja krvnih ugrušaka?“) i stoga odgovor „vrlo malo“ u tom slučaju predstavlja najmanje zadovoljstvo. Iz tog razloga vrednovanje pitanja pozitivnog i negativnog predznaka istom bodovnom vrijednošću za isti odgovor ne bi bilo jednoznačno te je prilikom statističke analize za navedenih šest pitanja napravljeno obrnuto kodiranje (eng. *reverse coding*) i posljedično omogućeno da za svih 25 pitanja odgovor „vrlo malo“ nosi jedan bod, označujući najveće zadovoljstvo terapijom. Zaključno, manji ukupan zbroj svih pitanja znači veće zadovoljstvo terapijom, dok veći zbroj znači obratno.

Budući da se varfarin i NOAK-i međusobno razlikuju po farmakodinamičkim i farmakokinetičkim svojstvima, kako je opisano u Uvodu (poglavlje 1.2., Varfarin i novi oralni antikoagulansi), sva pitanja u DASS upitniku nisu mogla biti ista za pacijente na varfarinu i za one na NOAK-u.

Ovo se prvenstveno odnosi na interakcije antikoagulansa s hranom (poglavlje 1.2.3., Čimbenici koji utječu na ishod terapije). Tako je šesto pitanje u DASS upitniku, koje u izvornom obliku za varfarin glasi „U kojoj mjeri terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka ograničava Vaš izbor hrane (prehranu)?“ promijenjeno u „U kojoj Vam je mjeri teško uzimati terapiju protiv stvaranja krvnih ugrušaka za vrijeme obroka, kako je preporučeno?“.

Sva su ostala pitanja u oba slučaju ostala nepromijenjena.

Zaključno, korištene su dvije verzije upitnika- jedna za varfarin, a druga za sve NOAK-e (Prilozi 9.4. DASS upitnik za varfarin i 9.5. DASS upitnik za NOAK-e).

### **3.2.3. Upitnik o adherenciji**

Iako su zdravstveni djelatnici svjesni da neadherentnost predstavlja veliki problem, sami je pacijenti nerado otkrivaju bez nekih dodatnih ispitivanja (Morisky, 1986). Kako adherencija i pacijentovo zadovoljstvo terapijom uzajamno utječu jedno na drugo, a oboje na ishod terapije varfarinom i NOAK-ima (poglavlje 1.2.3., Čimbenici koji utječu na ishod terapije), zadnji dio upitnika čini Moriskyjeva skala od 4 pitanja (MMAS-4, eng. *Morisky Medication Adherence Scale* (Prilog 9.6. Upitnik o adherenciji).

Sva četiri pitanja imaju mogućnost odgovora DA ili NE, a svako pitanje nosi po 1 bod ako je odgovor DA, a 0 ako je NE. Na kraju se očitaju rezultati: 0 označava visoku, 1-2 srednju, a 3-4 nisku adherenciju.

### **3.3. Statistička obrada podataka**

Prikupljeni su podaci uneseni u IBM SPSS, verzija 22.0. (Armonk, NY: IBM Corp.).

Za određivanje osnovnih statističkih pokazatelja korištena je opisna statistika. Kao mjere središnje tendencije i varijabilnosti korišteni su prosjek i standardna devijacija. Kategorijski podaci prikazani su kao apsolutni i relativni broj (postotak). Za testiranje razlika između dviju skupina korišten je studentov t test, a za usporedbu više od dviju skupina korištena je ANOVA, uz post hoc LSD test. Kategorijski podaci analizirani su hi-kvadrat testom. Vrijednost  $p < 0,05$  smatrana je statistički značajnom.

U slučaju kada ispitanik nije odgovorio na neko pitanje, takva vrijednost je bila označena kao podatak koji nedostaje (eng. *misssing data*) te nije bila uključena u statističku analizu.

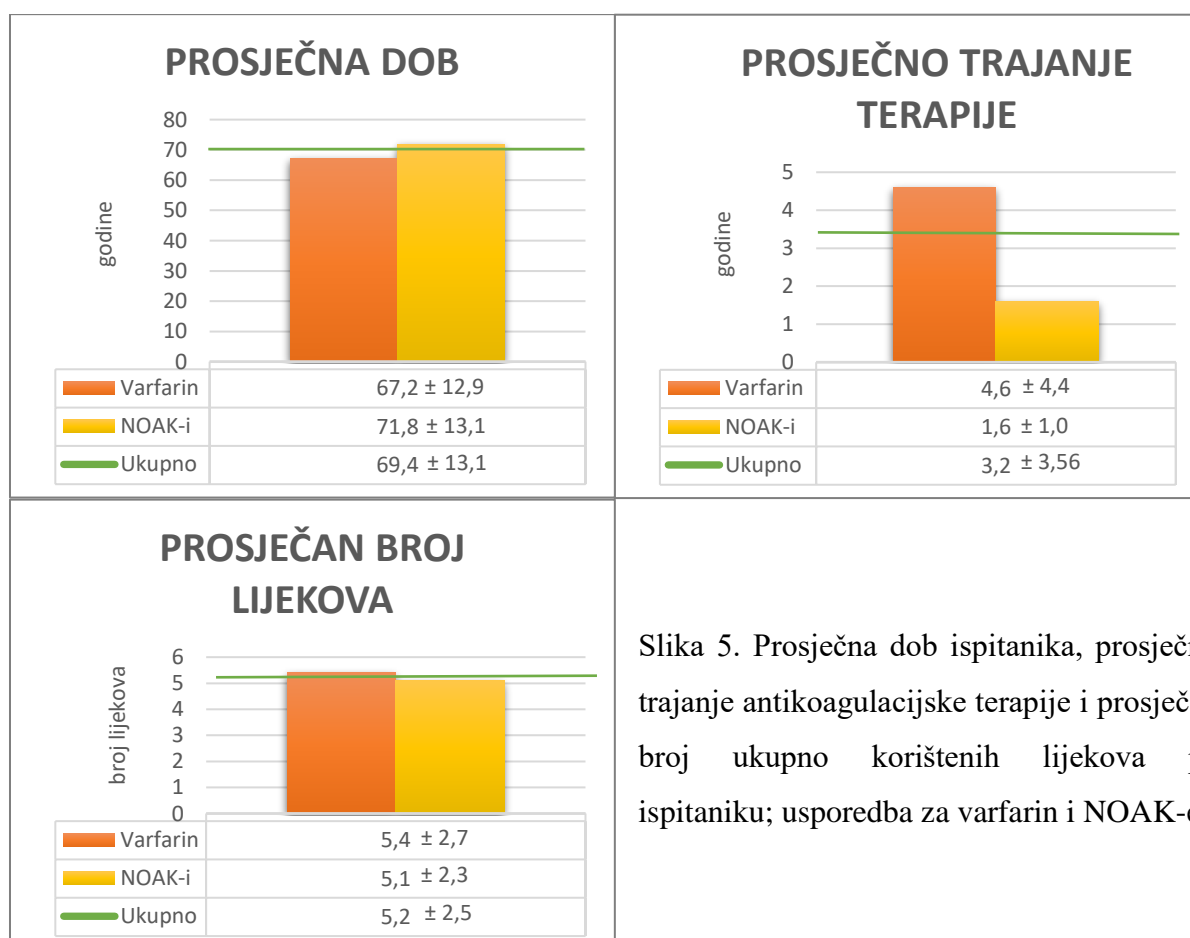
## 4. REZULTATI

### 4.1. Podaci o ispitanicima

Ukupan broj pacijenata uključenih u istraživanje bio je 88. Od ukupnog broja njih 46 (52,2%) bilo je na terapiji varfarinom, a njih 42 (47,7%) na terapiji NOAK-om.

50,0% ispitanika činile su žene, a muškarci 48,9%. U braku je bilo ukupno 60,2% ispitanika. Najveći dio ispitanika bili su umirovljenici (79,5%), dok je zaposlenih bilo 11,4%, a nezaposlenih svega 8%. Većina ispitanika (85,2%) stanovnici su u grada (35,2% ispitanika su stanovnici grada Slavonskog Broda, a 61,4% ispitanika živi u Zagrebu). Najviše ispitanika (41,4%) ima srednju stručnu spremu (Tablica 3).

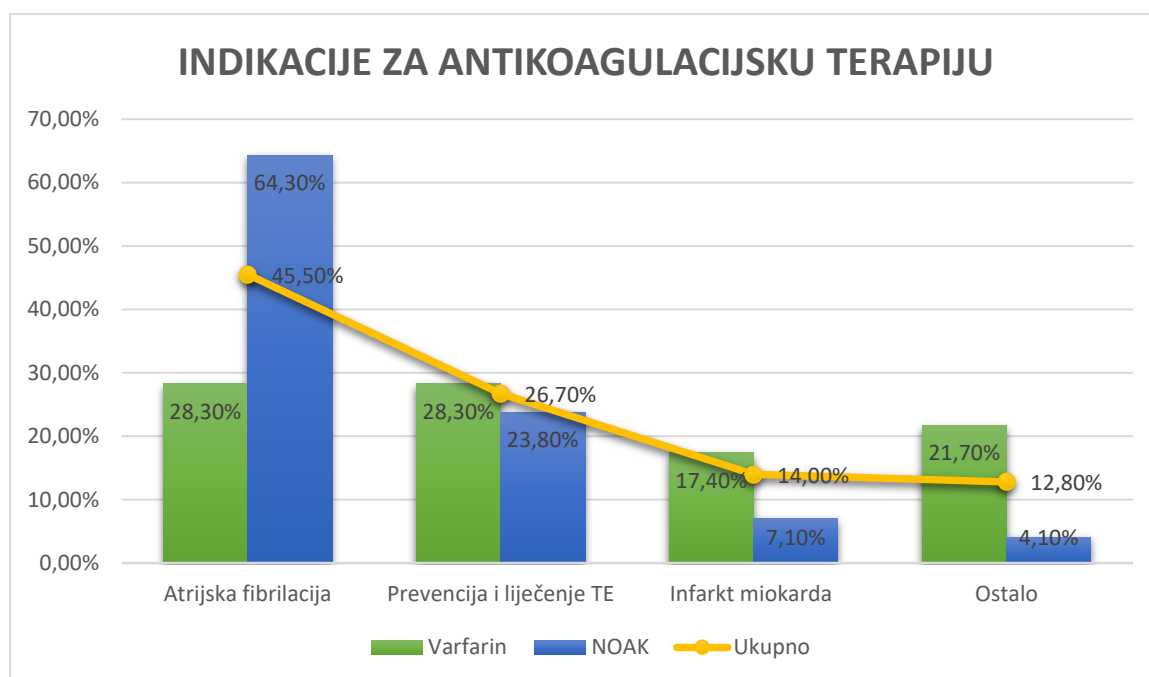
Prosječna dob ispitanika bila je 69,4 ( $\pm$  13,1) godina. Najmlađi pacijent imao je 18, a najstariji 87 godina. Terapiju su u prosjeku koristili 3,2 ( $\pm$  3,6) godine; za varfarin je prosječno razdoblje korištenja dulje (4,6  $\pm$  4,4 godina) nego za NOAK-e (1,6  $\pm$  1,0 godina). Ukupan broj lijekova koje pacijenti koriste u prosjeku iznosi 5,2  $\pm$  2,5 po osobi i približno je jednak za pacijente na varfarinu i one na NOAK-u.





Što se tiče indikacije za antikoagulacijski lijek, najveći udio činila atrijska fibrilacija (45,50%), dok su tromboembolijske komplikacije (TE), sekundarna prevencija infarkta miokarda (IM) i drugi razlozi bili manje zastupljeni.

Gledano pojedinačno za varfarin i NOAK-e, kod varfarina je atrijska fibrilacija jednako zastupljena kao i liječenje i prevencija TE (28,3%), dok je sekundarna prevencija IM zastupljena u malo manjoj mjeri (17,4%). Kod NOAK-a atrijska fibrilacija daleko prednjači pred ostalim indikacijama (64,3%) (Slika 6).

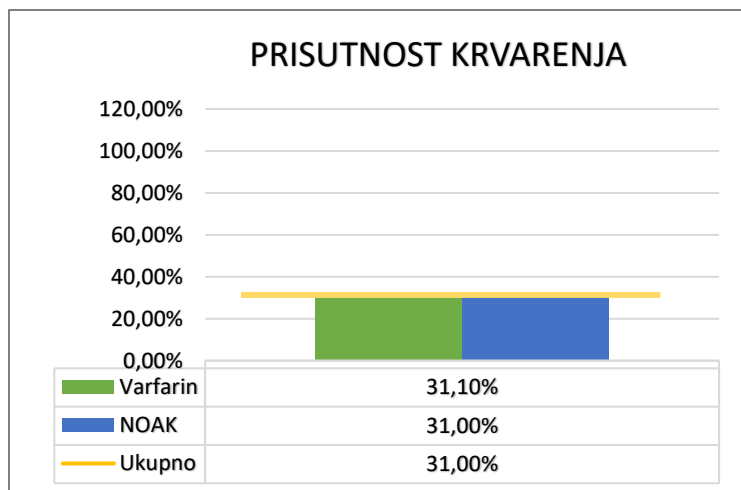


Slika 6. Usporedba indikacija za upotrebu varfarina i NOAK-a

Veći udio bolesnika nije imao nikakvih krvarenja kao nuspojavu antikoagulacijskog lijeka (68,2%), dok su se kod ostalih bolesnika krvarenja većinom manifestirala kao blaža, odnosno kao modrice. Nije pokazana značajna razlika u pojavi krvarenja kod varfarina u odnosu na NOAK-e (Slika 7).

Od ukupnog broja pacijenata na NOAK-u (42), njih polovica (21) prije sadašnje terapije koristili su varfarin.

U tablici 3 prikazane su karakteristike pacijenata uključenih u istraživanje, sumarno za varfarin i NOAK-e.



Slika 7. Usporedba prisutnosti krvarenja kod pacijenata na varfarinu i NOAK-ima

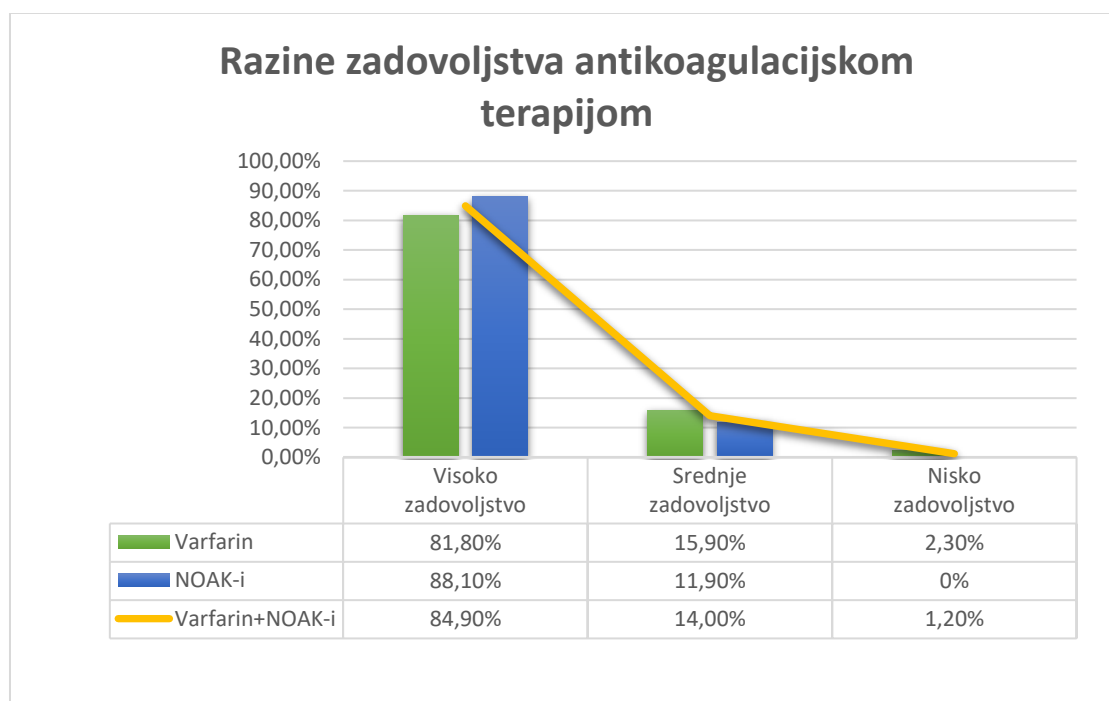
Tablica 3. Demografski podaci svih pacijenata uključenih u istraživanje (neovisno o korištenom antikoagulacijskom lijeku).

Parametar		Postotak (%)
<i>SPOL</i>	Muški	50,0
	Ženski	48,9
	Nepoznato	1,1
<i>BRAČNO STANJE</i>	U braku	60,2
	Sam/a	15,9
	Udovac/udovica	20,5
	Nepoznato	3,4
<i>ZAPOSLENJE</i>	Zaposlen/a	11,4
	Nezaposlen/a	8,0
	U mirovini	79,5
	Nepoznato	1,1
<i>MJESTO STANOVANJA</i>	Grad	85,2
	Selo	10,2
	Nepoznato	4,5
<i>STRUČNA SPREMA</i>	Osnovna škola/bez škole	11,4
	Srednja škola	41,4
	Viša stručna sprema (VŠS)	17,2
	Visoka stručna sprema (VSS) i više	29,9
	Nepoznato	1,1

## 4.2. Analiza DASS upitnika

Analizom DASS upitnika određen je stupanj zadovoljstva pacijenata antikoagulacijskom terapijom na način opisan u daljnjem tekstu.

Kao što je detaljno opisano u poglavlju 3.2.2. DASS upitnik (eng. *Duke Anticoagulation Satisfaction Scale*, Ljestvica zadovoljstva antikoagulacijskom terapijom), ukupan zbroj mogućih bodova za svakog ispitanika bio je između 25 i 175, pri čemu je niža vrijednost značila veće zadovoljstvo terapijom.



Slika 8. Postotak pacijenata koji su pokazali visoko, srednje i nisko zadovoljstvo s obzirom na pojedini antikoagulacijski lijek te sumarno za varfarin i NOAK-e

Ukupan zbroj bodova pitanja DASS upitnika za obje vrste antikoagulacijskih lijekova pokazao je raspon vrijednosti između 29 i 141, a prosječna vrijednost iznosila je  $56,14 \pm 21,79$  bodova. S obzirom na ukupne bodove, ispitanici su podijeljeni u sljedeće tri skupine: ispitanici s visokim (25-75 bodova), srednjim (75-125 bodova) i niskim zadovoljstvom terapijom (125-175 bodova). Najveći postotak pacijenata pokazao je visoko zadovoljstvo, bez obzira radi li se o varfarinu ili NOAK-ima (Slika 8).

Ipak, analizom ukupnog DASS zbroja kod pacijenata na varfarinu i onih na NOAK-u uočena je statistički značajna razlika u zadovoljstvu terapijom ( $p=0,007$ ). Pacijenti na NOAK-ima pokazali su ukupno veće zadovoljstvo ( $49,76 \pm 16,11$ ) od onih na varfarinu ( $62,23 \pm 24,77$ ).

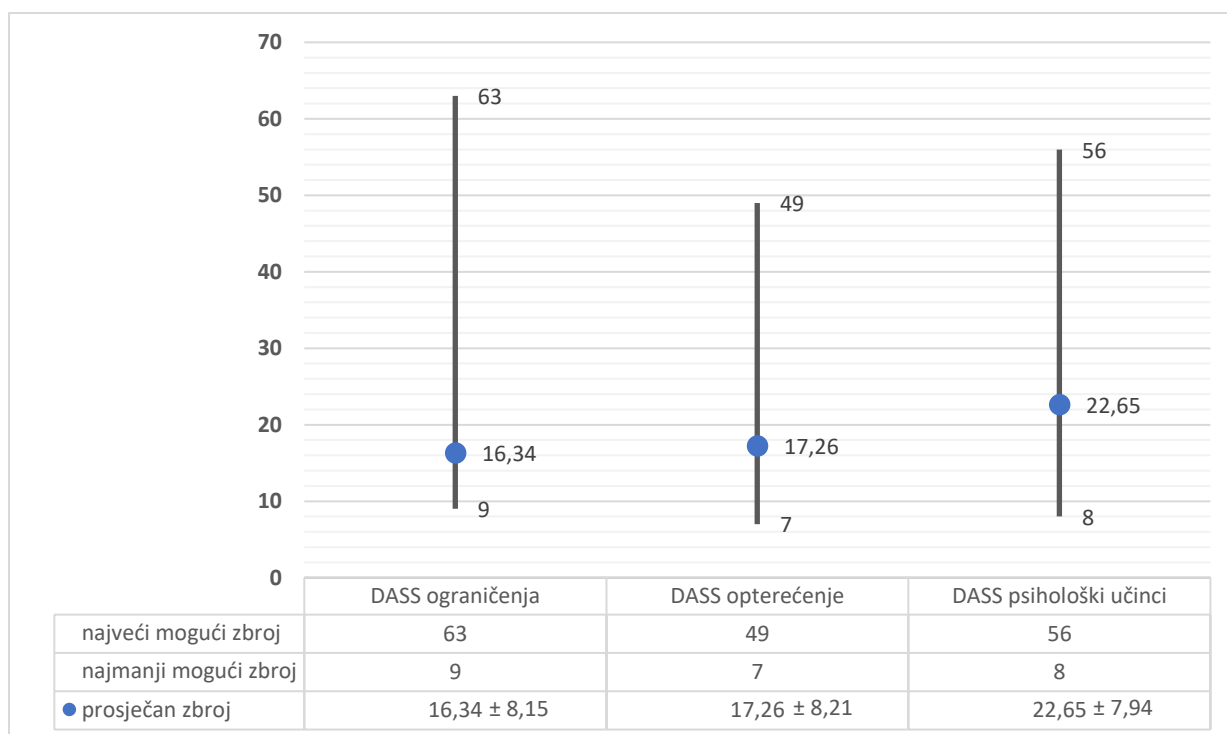
Tablica 4. Usporedba DASS rezultata prema cjelinama i lijekovima te ukupni DASS zbroj

	Lijek	N	Prosječna DASS vrijednost $\pm$ SD	p*
<b>DASS ograničenja</b>	Varfarin	46	18,61 $\pm$ 9,57	0,006
	NOAK	42	13,86 $\pm$ 5,30	
	<b>Ukupno</b>	<b>88</b>	<b>16,34 <math>\pm</math> 8,15</b>	
<b>DASS opterećenje</b>	Varfarin	45	19,31 $\pm$ 9,55	0,016
	NOAK	42	15,07 $\pm$ 5,83	
	<b>Ukupno</b>	<b>87</b>	<b>17,26 <math>\pm</math> 8,21</b>	
<b>DASS psihološki učinci</b>	Varfarin	44	24,39 $\pm$ 7,93	0,037
	NOAK	42	20,83 $\pm$ 7,64	
	<b>Ukupno</b>	<b>86</b>	<b>22,65 <math>\pm</math> 7,94</b>	
<b>Ukupni DASS zbroj</b>	Varfarin	44	62,23 $\pm$ 24,77	0,007
	NOAK	42	49,76 $\pm$ 16,11	
	<b>Ukupno</b>	<b>86</b>	<b>56,14 <math>\pm</math> 21,79</b>	

\*p-vrijednost označava statistički značajnu razliku utvrđenu t-testom; N je broj analiziranih slučajeva, SD je standardna devijacija

Prema karakteru pitanja, DASS upitnik možemo podijeliti na tri cjeline – pitanja vezana uz ograničenja zbog antikoagulacijske terapije (pitanja 1-9.), vezana uz opterećenje terapijom (pitanja 10.-17.) te uz psihološke učinke terapije (pitanja 18.-25.). Pitanja vezana uz ograničenja prosječno su dobila najmanje bodova, što ukazuje na najveći stupanj zadovoljstva. Po stupnju zadovoljstva slijede ih pitanja vezana uz opterećenje terapijom, a psihološki učinci terapije općenito su dobili najviše bodova i time pokazali najnižu razinu zadovoljstva.

Statistički značajna razlika u zadovoljstvu između pacijenata na varfarinu i NOAK-u ustanovljena je i za svaku zasebnu cjelinu DASS upitnika; pacijenti na NOAK-u u svim trima cjelinama zadovoljniji su svojom antikoagulacijskom terapijom (Tablica 4 i Slika 9).



Slika 9. Prikaz prosječnog DASS zbroja po kategorijama s obzirom na najveći i najmanji mogući zbroj vrijednosti DASS-a za svaku kategoriju

U tablici 5 prikazani su prosječni DASS bodovi za svako pitanje zasebno, s obzirom na pojedini lijek. Općenito, pitanje pod rednim brojem 4 koje glasi: „U kojoj mjeri mogućnost krvarenja ili pojave modrica ograničava Vašu sposobnost za plaćeni rad?“ dobilo je najmanje bodova ( $1,31 \pm 1,02$ ) i time pokazalo najveće zadovoljstvo terapijom, a pacijenti na NOAK-u su pritom bili zadovoljniji od pacijenata na varfarinu ( $1,07 \pm 0,34$  vs  $1,52 \pm 1,35$ ;  $p=0,04$ ). Kod pacijenata na varfarinu jednak broj bodova ( $1,52 \pm 1,17$ ) uz navedeno pitanje dobilo je i pitanje pod brojem 15 koje glasi: „U kojoj mjeri svoju terapiju smatrate bolnom?“ te pokazalo najveće zadovoljstvo; ipak, zadovoljstvo na tom pitanju opet je bilo veće kod pacijenata na NOAK-u ( $1,14 \pm 0,47$ ;  $p=0,05$ ).

Općenito najmanje zadovoljstvo ( $3,71 \pm 1,45$ ) pokazano je na pitanju broj 21 koje glasi: „Općenito, u kojoj mjeri terapija protiv stvaranja ugrušaka pozitivno utječe na Vaš život?“, pri čemu su pacijenti na varfarinu ponovno izrazili nešto niži stupanj zadovoljstva ( $3,31 \pm 1,47$  vs  $4,09 \pm 1,35$ ;  $p=0,01$ ). Kod pacijenata na NOAK-u najviše bodova ( $3,59 \pm 1,87$ ), tj. najniže zadovoljstvo primijećeno je za pitanje 17: „Općenito, koliko ste sigurni u svoje postupanje u pogledu terapije protiv stvaranja krvnih ugrušaka?“. Kod varfarina je navedeno pitanje pokazalo podjednak stupanj zadovoljstva ( $3,69 \pm 1,77$ ) bez statistički značajne razlike ( $p=0,81$ ).

Tablica 5. Prosječan DASS zbroj za svako pojedinačno pitanje i za pojedini lijek te ukupno za oba lijeka

		Varfarin		NOAK-i		p*	Varfarin + NOAK-i	
		N	Prosječna vrijednost±SD	N	Prosječna vrijednost±SD		N	Prosječna vrijednost±SD
DASS ograničenja	DASS 1	46	1,78 ± 1,15	42	1,52 ± 0,89	0,25	88	1,66 ± 1,04
	DASS 2	46	1,76 ± 1,25	42	1,36 ± 0,66	0,07	88	1,57 ± 1,03
	DASS 3	46	2,52 ± 1,76	42	2,10 ± 1,45	0,22	88	2,32 ± 1,62
	DASS 4	46	1,52 ± 1,35	42	1,07 ± 0,34	0,04	88	1,31 ± 1,02
	DASS 5	46	1,98 ± 1,33	42	1,48 ± 0,89	0,04	88	1,74 ± 1,16
	DASS 6**	46	2,54 ± 1,85	42	1,33 ± 0,65	/	88	1,97 ± 1,53
	DASS 7	46	1,54 ± 1,28	42	1,60 ± 1,31	0,85	88	1,57 ± 1,29
	DASS 8	46	2,54 ± 1,71	42	1,71 ± 1,02	0,01	88	2,15 ± 1,47
	DASS 9	46	2,41 ± 1,57	42	1,69 ± 1,07	0,01	88	2,07 ± 1,40
DASS opterećenje	DASS 10	46	2,43 ± 1,70	42	1,88 ± 1,13	0,08	88	2,17 ± 1,47
	DASS 11	46	2,78 ± 1,89	42	1,95 ± 1,17	0,02	88	2,39 ± 1,93
	DASS 12	46	2,54 ± 1,77	42	1,62 ± 0,88	<0,001	88	2,10 ± 1,49
	DASS 13	46	2,28 ± 1,57	42	1,55 ± 0,92	0,01	88	1,93 ± 1,35
	DASS 14	46	2,09 ± 1,43	42	1,60 ± 1,23	0,09	88	1,85 ± 1,35
	DASS 15	46	1,52 ± 1,70	42	1,14 ± 0,47	0,05	88	1,34 ± 0,92
	DASS 16	45	2,11 ± 1,53	42	1,74 ± 1,06	0,19	87	1,93 ± 1,33
	DASS 17	45	3,69 ± 1,77	42	3,60 ± 1,88	0,81	87	3,64 ± 1,81
DASS psihološki učinci	DASS 18	45	3,27 ± 1,53	42	2,71 ± 1,33	0,08	87	3,00 ± 1,45
	DASS 19	44	3,36 ± 1,33	42	3,14 ± 1,42	0,46	86	3,25 ± 1,37
	DASS 20	45	2,82 ± 1,56	42	2,50 ± 1,83	0,38	87	2,67 ± 1,69
	DASS 21	45	4,09 ± 1,35	42	3,31 ± 1,47	0,01	87	3,71 ± 1,45
	DASS 22	45	2,04 ± 1,54	42	2,00 ± 1,21	0,88	87	2,02 ± 1,38
	DASS 23	45	3,31 ± 1,10	42	2,76 ± 1,12	0,02	87	3,05 ± 1,14
	DASS 24	45	2,18 ± 1,50	42	1,60 ± 1,06	0,04	87	1,90 ± 1,33
	DASS 25	45	3,51 ± 1,85	42	2,81 ± 1,77	0,08	87	3,17 ± 1,84

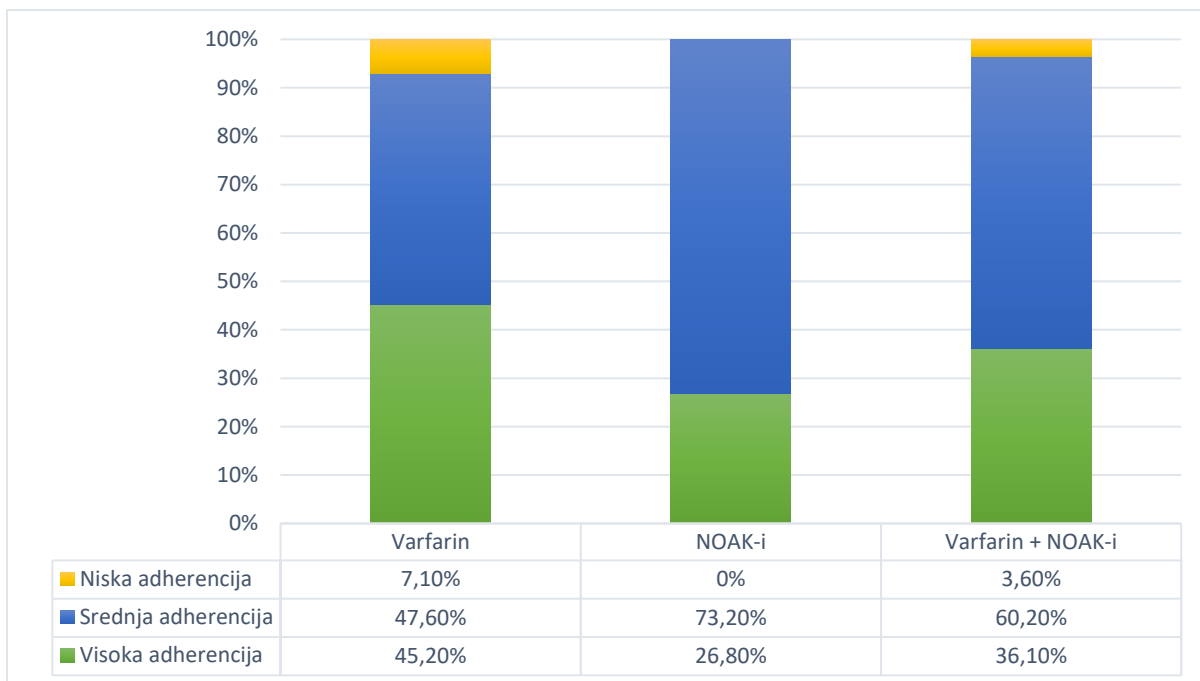
\* p-vrijednost određena nezavisnim t-testom; \*\* pitanje se razlikuje za ispitanike na varfarinu i NOAK-u

Uspoređujući pacijente na varfarinu i one na NOAK-ima, utvrđena je statistički značajna razlika u zadovoljstvu glede jedanaest pitanja te su kod svih tih pitanja pacijenti na NOAK-u pokazali veće zadovoljstvo terapijom. To su pitanja koja se odnose na izbor hrane i korištenje OTC lijekova (pitanja 6 i 8), pitanja koja ispituju općenite parametre (općeniti utjecaj na svakodnevni život, općenito zadovoljstvo i sl.; pitanja 5, 9 i 23), zatim pitanja koja se odnose povremene obaveze u okviru terapije (kao što je redovito vađenje krvi), uključujući kompliciranost i vremensku zahtjevnost (pitanja 11, 12 i 13). Tu je i pitanje glede pozitivnog utjecaja terapije na život (br. 21), pitanje broj 24 koje glasi: „U usporedbi s drugim terapijama koje ste uzimali, koliko Vam je teško podnositi terapiju protiv stvaranja krvnih ugrušaka?“ te pitanje pod rednim brojem 4 koje je vezano uz ograničenje sposobnosti za plaćeni rad. Pitanje pod brojem 6 jedino je različito u upitnicima za pacijente na varfarinu i NOAK-u (Poglavlje 3.2.2., *DASS upitnik*), te ga nismo izravno uspoređivali.

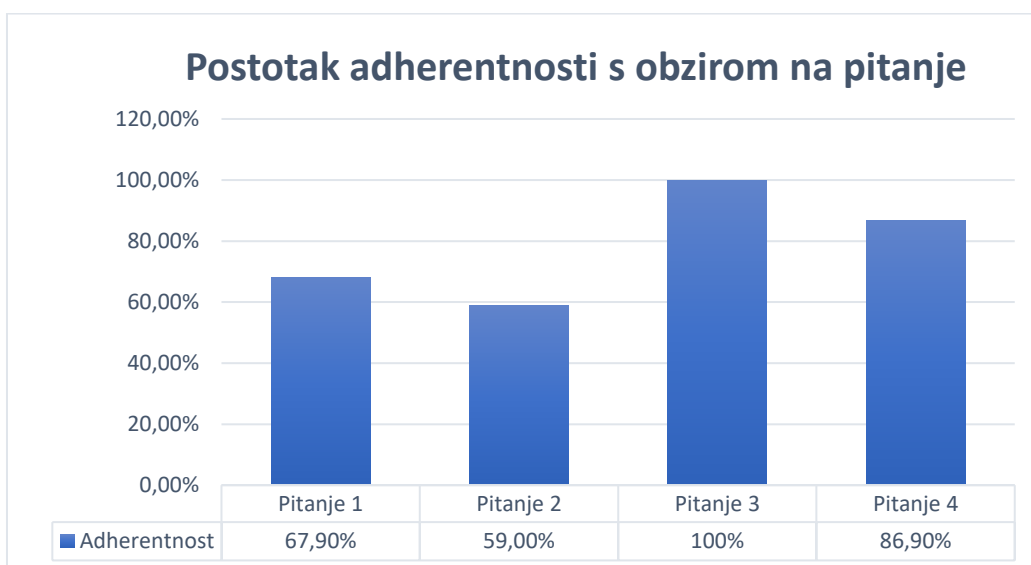
#### **4.3. Procjena stupnja adherencije**

Analizom MMAS od 4 pitanja pacijenti su smješteni unutar tri skupine – visoko, srednje ili nisko adherentni. Gledajući za sve ispitanike zajedno, najviše pacijenata pokazalo je srednju razinu adherencije, zatim visoku, a tek mali broj pokazao je nisku adherenciju. Raščlanjujući rezultate na varfarin i NOAK-e došlo je do divergencije rezultata; pacijenti na NOAK-u u najvećem su postotku također pokazali srednju adherenciju, dok je puno manji broj pokazao visoku adherenciju te nije bilo onih s niskom. Kod varfarina je bilo podjednako pacijenata sa srednjom i visokom adherencijom te nekoliko njih s niskom (Slika 10). Pokazana je statistički značajna razlika u adherenciji između pacijenata na varfarinu i onih na NOAK-u ( $p=0,028$ ).

Što se tiče samih pitanja, najviše „da“ odgovora i najnižu adherenciju pokazalo je pitanje pod brojem 2 „Jeste li ikada imali problema s pamćenjem imena, doze i vremena uzimanja svoje terapije?“, dok su pacijenti bili 100% adherentni glede pitanja 3: „Prestajete li uzimati terapiju ako se osjećate bolje nakon uzimanja lijekova?“. Većina ih ne prestaje uzimati lijek ni ako se osjećaju bolje nakon uzimanja, no gotovo trećina pacijenata ponekad zaboravi uzeti terapiju (pitanje 1) (Slika 11).



Slika 10. Podjela pacijenata prema stupnju adherencije i prema korištenom lijeku



Slika 11. Postotak adherentnih pacijenata (tj. postotak „ne“ odgovora) s obzirom na pojedino pitanje



#### **4.4. Povezanost zadovoljstva antikoagulacijskom terapijom s karakteristikama pacijenata i adherencijom**

Usporedbom ukupnog DASS zbroja s dobi pacijenata, duljinom trajanja terapije, brojem korištenih lijekova, bračnim stanjem i stručnom spremom nije utvrđena statistički značajna povezanost između zadovoljstva i navedenih parametara ( $p > 0,05$ ).

Ipak, korelacija između zadovoljstva i dobi naznačuje da su starije osobe nešto zadovoljnije terapijom (Pearson korelacija iznosi  $-0,190$ ), dok duljina terapije i broj lijekova pokazuju naznaku pozitivne korelacije s DASS zbrojem (Pearson korelacija iznosi  $0,172$  i  $0,076$ ), što znači da bi dulje uzimanje lijekova i uzimanje većeg broja lijekova moglo biti povezano s nižim zadovoljstvom.

Muškarci su pokazali nešto više zadovoljstvo terapijom ( $51,88 \pm 20,69$ ) nego žene ( $59,00 \pm 20,54$ ), ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,115$ ).

Dobiveni rezultati upućuju na potrebu za dodatnim istraživanjima na većem uzorku kako bi se ustanovila moguća povezanost s karakteristikama pacijenata i zadovoljstva antikoagulacijskom terapijom.

Međutim, pokazana je statistički značajna razlika u zadovoljstvu kod pacijenata koji su imali krvarenja kao nuspojavu antikoagulacijske terapije i to u sve tri kategorije (DASS ograničenjima, opterećenju i psihološkim učincima) - pacijenti koji su imali krvarenja pokazali su niže zadovoljstvo terapijom (Tablica 6). Post hoc analizom ustanovljena je statistički značajna razlika između nisko-adherentnih i visoko-adherentnih/srednje-adherentnih pacijenata za sve cjeline DASS upitnika, kao i za ukupni DASS zbroj ( $p < 0,05$ ). Međutim, treba uzeti u obzir da je uzorak niskoadherentnih pacijenata izrazito malen.

Dodatno smo željeli istražiti postoji li razlika u zadovoljstvo antikoagulacijskom terapijom u pacijenata na NOAK-u koji su prethodno koristili varfarin i onih koji su antikoagulacijsku terapiju odmah započeli NOAK-om. U skupini pacijenata na NOAK-u ( $n=42$ ), promatrajući prethodno korištenje varfarina, utvrđena je statistički značajna razlika u zadovoljstvu samo za skupinu pitanja vezanih uz psihološke učinke terapije. Pacijenti koji su ranije koristili varfarin pokazali su veće zadovoljstvo u navedenoj skupini pitanja od onih koji ga nisu koristili. Za ostale cjeline nije pokazana statistički značajna razlika u zadovoljstvu, kao ni razlika u ukupnom DASS zbroju (Tablica 7).

Tablica 6. Povezanost pojave krvarenja s DASS rezultatima

Pojava krvarenja	DASS zbroj		p
	DA	NE	
DASS ograničenja	19,19± 9,61	14,62± 6,19	0,009
DASS opterećenje	21,70 ± 10,40	14,92 ± 5,54	<0,001
DASS psihološki učinci	25,96 ± 8,38	20,90 ± 6,99	0,010
<i>Ukupan DASS zbroj</i>	67,38 ± 26,21	50,12± 15,44	0,001

\*p - vrijednost dobivena t-testom

Tablica 7. Usporedba DASS rezultata prema cjelinama te ukupnog DASS zbroja s korištenjem varfarina prije upotrebe NOAK-a

	Korištenje varfarina prije NOAK-a	N	Prosječna DASS Vrijednost ± SD	P*
	DASS ograničenja	NE	21	
	DA	21	13,76 ± 4,67	
DASS opterećenje	NE	21	15,29 ± 5,71	0,815
	DA	21	14,86 ± 6,09	
DASS psihološki učinci	NE	21	23,86 ± 7,98	0,009
	DA	21	17,81 ± 6,07	
<i>Ukupni DASS zbroj</i>	NE	21	53,10 ± 16,97	0,183
	DA	21	46,43 ± 14,86	

\*p - vrijednost dobivena t-testom

## 5. RASPRAVA

### 5.1. Usporedba dobivenih DASS rezultata s drugim istraživanjima

U Republici Hrvatskoj ne postoje druga istraživanja zadovoljstva pacijenata na antikoagulacijskoj terapiji koja su koristila DASS upitnik, osim već spomenutog rada M. Drljanovčan iz 2016. godine koji je ispitivao pacijente na varfarinu.

U navedeno istraživanje bilo je uključeno 60 pacijenata na varfarinu i najveći postotak pacijenata također je pokazao visoko zadovoljstvo terapijom. Ukupni DASS zbroj tog istraživanja, u usporedbi sa zadovoljstvom varfarinom u ovom istraživanju, pokazao je nešto nižu vrijednost ( $54,55 \pm 18,75$ ) i sukladno tome nešto više zadovoljstvo.

Za razliku od ovog istraživanja, u radu M. Drljanovčan pacijenti su pokazali najveće zadovoljstvo u skupini pitanja koja je vezana uz opterećenje terapijom, dok su i tamo psihološki učinci odjeljak s najmanjim zadovoljstvom.

Pitanja 21 i 17 u njenom radu također su pokazala najmanje zadovoljstvo, a pitanja 4 i 15 najveće. Ovakvi rezultati ne iznenađuju, s obzirom da je istraživanje rađeno na sličnom uzorku, odnosno kod pacijenata sa sličnim demografskim parametrima. Budući da su većina pacijenata umirovljenici, pitanje 4 na njih se ni ne odnosi, pa je takav rezultat očekivan. Zanimljivo je što je pitanje 15 također pokazalo najveće zadovoljstvo; dakle pacijenti svoju terapiju u cijelosti u oba istraživanja ne smatraju bolnom, bez obzira radi li se o varfarinu ili NOAK-ima (bez obzira idu li na redovito vađenje krvi radi kontrole INR-a ili ne, što bi nekima moglo biti bolno).

Sličnu vrijednost DASS zbroja za varfarin ( $45 \pm 14,95$ ) dobila je i Carvalho u istraživanju 2013. provedenom u Brazilu (Rodrigues da Silva Carvalho i sur., 2013), dok su Radaideh i Matalquah u svom istraživanju dobili dosta višu DASS vrijednost ( $70,8 \pm 19,8$ ) i time pokazali niže zadovoljstvo terapijom (Radaideh i Matalquah, 2018). Još višu DASS vrijednost za varfarin ( $87,28 \pm 23,12$ ) dobili su Yildiz i Dayapoglu u ispitivanju provedenom u Turskoj (Yildiz i Dayapoglu, 2017).

Stephenson je u svom istraživanju koristila DASS upitnik kako bi ispitala zadovoljstvo pacijenata s atrijskom fibrilacijom na varfarinu i NOAK-ima u četiri vremenske točke (na početku terapije, nakon četiri mjeseca, nakon osam i 12 mjeseci). Općenito, DASS vrijednosti

u ovom istraživanju niže su od naših (npr. prosječan DASS zbroj za sve lijekove zajedno nakon četiri mjeseca korištenja terapije iznosi  $39,7 \pm 13,8$ ). Kod svih NOAK-a u svim vremenskim točkama pokazano je veće zadovoljstvo pacijenata nego kod varfarina, što se podudara s dobivenim rezultatima u ovom istraživanju. Kategorija pitanja psiholoških učinaka i ovdje je pokazala najniže zadovoljstvo, dok je kategorija s najvećim zadovoljstvom vezana uz opterećenje terapijom (Stephenson i sur., 2018).

Razlog ovakvoj raspodjeli kategorija moglo bi biti nepotpuno razumijevanje terapije bez vidljivih učinaka na poboljšanje zdravlja, osim toga korištenje terapije zapravo nema značajan utjecaj na život pacijenata. Ova tvrdnja također može objasniti zašto su pitanje broj 21 o pozitivnim učincima terapije i pitanje broj 17 glede sigurnosti oko postupanja s terapijom pokazala najmanje zadovoljstvo.

I u ostalim istraživanjima zadovoljstva antikoagulacijskom terapijom koja nisu koristila DASS upitnik može se vidjeti razlika u zadovoljstvu pacijenata na varfarinu i onima na NOAK-ima.

Tako su Benzimra i suradnici u istraživanju provedenom u Francuskoj na pacijentima s atrijskom fibrilacijom, koristeći PATC-Q2 upitnik za ispitivanje zadovoljstva, zaključili da su pacijenti na NOAK-ima općenito zadovoljniji terapijom nego pacijenti na varfarinu te da se osjećaju ugodnije u vezi nje. Međutim, za razliku od našeg istraživanja, nije pokazana statistički značajna razlika u zadovoljstvu kod onih koji su ranije koristili varfarin, a sada koriste NOAK i oni koji su odmah dobili NOAK (Benzimra i sur., 2018).

Keitino istraživanje u Francuskoj koje je također koristilo PATC-Q2, pokazalo je značajno bolje rezultate u praktičnim aspektima (tj. veću ugodnost glede terapije) kod pacijenata na NOAK-ima u odnosu na one na varfarinu i to kod obje skupine pacijenata (koji su ranije koristili varfarin i koji nisu). Pokazan je i trend u većem zadovoljstvu NOAK-ima, ali nije statistički značajan (Keita i sur. 2017).

Razlog različitog zadovoljstva pacijenata na NOAK-ima s obzirom na ranije korištenje varfarina u ovim istraživanjima mogao bi biti taj što su u Keitinom istraživanju pacijenti koji su bili prebačeni s varfarina na NOAK zajedno s liječnikom odlučili o promjeni i sudjelovali u odabiru lijeka.

Iz razgovora s pacijentima na NOAK-u u našem istraživanju saznalo se da je određen broj njih sam tražio promjenu terapije s varfarina na NOAK te da su nakon promjene puno

zadovoljniji, što bi, kao i u Keitinom istraživanju, moglo biti uzrok većeg zadovoljstva dobivenog u DASS-u.

Budući da su pacijenti na NOAK-u općenito pokazali veće zadovoljstvo terapijom, ne čudi što su baš pitanja općenitijeg karaktera pokazala značajnu razliku u odnosu na varfarin. Očekivano je i da su pitanja glede povremenih zadataka (prvenstveno laboratorijskih pretraga) pokazala veće zadovoljstvo, s obzirom da NOAK-i ne zahtijevaju praćenje terapije. Nakon zaključka da su pacijenti prebačeni s varfarina na NOAK bili zadovoljniji, vrlo je vjerojatno da je barem djelomično zbog toga pitanje 24 koje uspoređuje podnošenje sadašnje terapije s drugima pokazalo veće zadovoljstvo. Isto tako ne čudi da su pacijenti na varfarinu nezadovoljniji glede utjecaja terapije na prehranu (pitanje 6) od onih na NOAK-u zbog interakcija varfarina s hranom, dok pacijentima na NOAK-u ne predstavlja problem uzimati lijek za vrijeme obroka. Također se veće zadovoljstvo na 8. pitanju vezanom uz ograničenja korištenja OTC-lijekova može lako povezati s ograničenjem njihove primjene kod varfarina zbog stupanja u interakcije s velikim brojem lijekova, dok su kod NOAK-a takva ograničenja manja.

Dobivena razlika u pitanjima 6 i 8 može upućivati na to da su pacijenti svjesni navedenih interakcija lijekova s hranom i drugim lijekovima, odnosno da su pravilno informirani o svojoj terapiji. To je iznimno važno i to ne samo za ovu terapiju, nego i za sve lijekove općenito.

Ipak, u istraživanjima koja su ispitivala koliko pacijenti na varfarinu znaju o svojoj terapiji pitanja vezana uz interakcije s hranom i lijekovima dobila su dosta loše ocjene. Tako je u istraživanju Kim i suradnika pitanje vezano za prehranu dobilo 55.7% netočnih odgovora, dok je kod Shilbayeha čak 78,2% pacijenata na slično pitanje dalo netočan odgovor. Velik postotak njih u posljednjem je istraživanju također pogrešno odgovorilo na pitanje vezano uz interakcije varfarina s lijekovima (Shilbayeh i sur., 2017; Kim i sur., 2011).

Zbog svega navedenog vrlo je važna uloga liječnika i ljekarnika u informiranju pacijenata glede njihove terapije.

Ikeda i suradnici napravili su zanimljivo istraživanje u Japanu u kojem su tražili razloge zbog kojih se pacijenti ipak odlučuju za daljnje korištenje varfarina, prvenstveno oni kojima je predložena zamjena NOAK-om. Ti pacijenti kao glavni razlog navode cijenu NOAK-a i dugo iskustvo koje imaju s varfarinom. Pacijenti kojima liječnici nisu predložili prelazak na

NOAK, većinom su imali kontraindikaciju ili drugi medicinski razlog, kao npr. oštećenu funkciju bubrega (Ikeda i sur. 2018).

## 5.2. Usporedba stupnja adherencije

Castellucci i suradnici su 2015. godine na uzorku od 500 ispitanika na oralnim antikoagulansima ispitali adherenciju koristeći MMAS-4. Njihovo istraživanje pokazalo je dosta veći postotak pacijenata s visokom adherencijom, pogotovo kod NOAK-a (56,2% za varfarin i 57,1% za NOAK-e) u usporedbi s našim istraživanjem (45,2% za varfarin i 26,8% za NOAK-e). Ovdje je razlika u visokoj adherenciji između varfarina i NOAK-a tek nešto viša za NOAK-e, ali bez statističke značajnosti. Srednja i niska adherencija ovdje nisu uspoređivane. Kada bismo ove rezultate usporedili s našima, zaključili bismo da je u našem ispitivanju dosta veći udio visoke adherencije za varfarin nego za NOAK-e. Međutim, kada uzmemo u obzir srednju i nisku adherenciju, prednost varfarina se gubi jer kod NOAK-a nema pacijenata s niskom adherencijom.

Zaključno, u našem istraživanju pacijenti na varfarinu pokazali su velik udio ekstremnih slučajeva, dok većina pacijenata na NOAK-u pokazuje srednju adherenciju. Razlog bi mogao biti taj da su neki pacijenti na varfarinu svjesniji važnosti redovnog uzimanja terapije zbog kontrole INR-a, dok s druge strane postoje neki koji su prilično neadherentni, što se moglo povezati s većim nezadovoljstvom terapijom. Vjerojatno je da jedno utječe na drugo: loša adherencija odgovorna je za lošije zadovoljstvo i obrnuto.

Moguće je da pacijenti na NOAK-ima nisu svjesni važnosti redovitog uzimanja terapije, ali njihove nisu nezadovoljni te zato pokazuju većinom srednju adherenciju. Nedosljednost u adherenciji je zabrinjavajuća jer pacijenti mogu biti izloženi većem riziku od tromboembolijskih događaja budući da su farmakokinetički parametri varfarina i NOAK-a različiti (Castellucci i sur. 2015).

U istraživanju Blakhija i suradnika u Saudijskoj Arabiji adherencija za varfarin izmjerena s MMAS-4 pokazala je niže vrijednosti u odnosu na naše istraživanje (31,8% pacijenata su bili visokoadherentni) te je također pokazana značajna povezanost zadovoljstva terapijom i adherencije (Balkhi i sur., 2018).

Druga istraživanja većinom su za procjenu adherencije koristila MMAS-8, proširenu verziju MMAS-4. Jedno od takvih istraživanja je ono Obamira i suradnika, koji su pomoću

spomenute ljestvice ispitali adherenciju pacijenata s atrijskom fibrilacijom u Australiji. Čak 54% pacijenata pokazalo je visoku adherenciju, a raspodjela je drugačija nego kod nas: i varfarin i NOAK-i su pokazali najveći udio pacijenata s visokom adherencijom i dalje padajući udio prema niskoj. Ipak, nešto veći udio visoko i nisko adherentnih pacijenata na varfarinu u odnosu na apiksaban i rivaroksaban prisutan je i u ovom istraživanju. Kao u našem, i u ovom istraživanju zadovoljstvo terapijom korelira s adherencijom, međutim to ne vrijedi i za ograničenja vezana uz terapiju. Kako je u ovom istraživanju podjednaka adherencija pacijenata na varfarinu i NOAK-ima, a budući da se uz NOAK-e inače vežu manja ograničenja, to znači da veći utjecaj na adherenciju ima osjećaj sigurnosti zbog primjene lijeka, nego neke poteškoće s kojima se pacijenti susreću prilikom terapije (Obamiro i sur., 2018).

Benzimra i suradnici također su pomoću MMAS-8 pokazali visoku adherenciju pacijenata (2/3 ispitanika) u svim terapijskim skupinama (Benzimra i sur., 2018).

U usporedbi s našim, većina navedenih istraživanja pokazala su veći stupanj adherencije. Jedan od razloga lošije adherencije u našem istraživanju mogla bi biti starosna dob i sukladno tome veća zaboravljivost, s obzirom da su većina ispitanika starije životne dobi te su pitanja s najlošijom adherencijom vezana uz zaboravljivost i probleme s pamćenjem. Međutim, Obamiro nalaže da su mlađi pacijenti oni koji se povezuju s lošom adherencijom, zbog toga što stariji pacijenti imaju više komorbiditeta i zabrinutiji su za vlastito zdravlje (Obamiro i sur. 2018).

Zdravstveni djelatnici bi u kliničkoj praksi trebali uložiti dodatni trud kako bi mogli shvatiti kada je loša adherencija namjerna, a kada nenamjerna. To bi pomoglo razvijanju odgovarajućih strategija za poboljšanje ponašanja prilikom uzimanja lijekova. Primjerice, razni podsjetnici ili dozatori lijekova mogli bi pridonijeti rješavanju nenamjerne neadherencije (Obamiro i sur., 2018).

### **5.3. Interpretacija povezanosti zadovoljstva s karakteristikama pacijenata**

Yildiz i Dyapoglu dobili su statistički značajnu korelaciju DASS rezultata sa životnom dobi, na način da se zadovoljstvo smanjivalo s većom starošću pacijenata. Drugačije rezultate dobili su Almeida i suradnici, Radaideh i Matalquah te Hasan i suradnici, kod kojih su manje

zadovoljstvo pokazali mladi i stariji pacijenti, u odnosu na pacijente srednje dobi (41-65 godina) (Radaideh i Matalquah, 2018; Yildiz i Dyapoglu, 2017; Hasan i sur., 2015; Almeida i sur., 2011). Razlog ovakve podjele moglo bi biti to što se pacijentima iznad 75 godina zdravlje općenito drastično smanjuje, samim time imaju puno više zdravstvenih problema, pa im ova terapije predstavlja samo dodatno opterećenje; dok mlade pacijente možda sprječava u nekim aktivnostima koje bi radili da su potpuno zdravi te im je teško suočiti se s kroničnom terapijom. U našem istraživanju stariji pacijenti nisu pokazali manje zadovoljstvo; štoviše, trend upućuje da zadovoljstvo raste s dobi. Razlika bi se možda ipak pokazala prilikom podjele u dobne skupine da je uzorak pacijenata bio dovoljno velik.

U nekim istraživanjima pokazano je da su žene općenito nezadovoljnije terapijom (Radaideh i Matalquah, 2018; M. Drljanovčan, 2016, Hasan i sur., 2015), dok u nekima nije postojala razlika u zadovoljstvu s obzirom na spol (Yildiz i Dayapoglu, 2018). U našem istraživanju primijećen je trend viših DASS bodova u žena (niže zadovoljstvo), iako bez statističke značajnosti.

Iako je moguće da stupanj obrazovanja određuje zadovoljstvo antikoagulacijskom terapijom s obzirom na bolje znanje i svjesnost važnosti terapije, kako je pokazano u nekim istraživanjima (Balkhi i sur, 2018.; Radaideh i Matalquah, 2018; Eltayeb i sur., 2017), u našem istraživanju nije pokazana korelacija, kao ni u istraživanju Yildiza i Dayapoglua (Yildiz i Dayapoglu, 2018).

Unatoč tome što naši rezultati nisu pokazali povezanost duljine trajanja terapije i zadovoljstva, neki autori navode da su pacijenti na početku terapije općenito nezadovoljniji istom, nego nakon duljeg vremena korištenja (Almeida i sur., 2011), za što bi moglo biti odgovorno navikavanje na terapiju te učinak terapije na smanjenje simptoma bolesti (Keita i sur., 2017). Drugi su pak dobili suprotne rezultate (Hasan i sur. 2015), što bi se moglo objasniti eventualnim pojavama krvarenja nakon nekog vremenskog perioda.

Ukupan broj lijekova koje pacijenti koriste u našem istraživanju nije pokazao značajan utjecaj na zadovoljstvo terapijom unatoč blagom trendu prema lošijem zadovoljstvu kod pacijenata s većim brojem lijekova. No, moguć je njihov utjecaj na zadovoljstvo bilo s pozitivne ili negativne strane. Primjerice, moguće je da zbog velikog broja lijekova pacijenti ovu terapiju shvate samo kao još jedan lijek u nizu koji trebaju ubaciti u dnevnu rutinu, dok je pacijentima koji inače nisu koristili nikakve lijekove teže naviknuti se na tu obavezu. S druge strane, uz



veći broj lijekova moguća je pojava većeg broja interakcija i time neželjenih događaja što može rezultirati manjim zadovoljstvom (Carvalho i sur., 2013; Almeida i sur., 2011).

U našem istraživanju dobivena je statistički značajna povezanost pojave krvarenja i manjeg zadovoljstva, što je očekivano i pokazano i u drugim istraživanjima (Balci i sur., 2016; Almeida i sur., 2011). Lancaster i suradnici zaključili su da loše zadovoljstvo kod terapije varfarinom nije povezano sa samom terapijom, nego s nastupom neželjenog događaja kao što je krvarenje (Lancaster i sur., 1991).

Važno je znati razlike u zadovoljstvu unutar određenih podskupina pacijenata, kao što je primjerice lošije zadovoljstvo kod žena, kako bismo znali na čemu temeljiti buduća istraživanja u cilju poboljšanja razine sveukupnog zadovoljstva terapijom (Eltayeb i sur., 2017).

Bartoli-Abdou je predložio uspostavljanje servisa za antikoagulacijsku terapiju, gdje bi se pacijenti telefonskim putem mogli informirati o pitanjima vezanim uz terapiju te postupaka prilikom nuspojava. Mnogi pacijenti izrazili su želju za navedenim, smatrajući to boljom opcijom od kontaktiranja liječnika opće prakse (Bartoli-Abdou i sur., 2018).

#### **5.4. Ograničenja istraživanja**

U ograničenja ovog istraživanja prvenstveno treba spomenuti relativno mali broj pacijenata koji je sudjelovao u ispunjavanju upitnika, pogotovo kada se ukupni broj raščlani na varfarin i NOAK-e.

Nadalje, moguće su varijacije u odgovorima s obzirom na različit doživljaj upitnika kod pacijenata koji su upitnik ispunjavali u ljekarni i onih koji su to radili na drugim mjestima, te onih koji su ga ispunjavali sami i onih koji su to radili uz pomoć stručne osobe.

Budući da se radi većinom o starijoj populaciji, moguće je da su poneka pitanja krivo shvaćena ili krivo pročitana.

## 6. ZAKLJUČCI

Analizom dobivenih rezultata i na temelju rasprave može se zaključiti sljedeće:

- Ukupno gledajući, pacijenti su u visokom stupnju zadovoljni oralnom antikoagulacijskom terapijom (prosječni DASS zbroj iznosi  $56,14 \pm 21,79$ ).
- Pacijenti na NOAK-ima pokazali su statistički značajno veće zadovoljstvo u odnosu na pacijente na varfarinu ( $p=0,007$ ) i to u sve tri kategorije DASS upitnika (ograničenja terapijom, opterećenja zbog terapije i psihološki učinci terapije).
- Najveće zadovoljstvo pokazano je u kategoriji ograničenja terapijom, a najmanje u psihološkim učincima terapije, kako za pacijente na varfarinu, tako i za one na NOAK-u. Pacijenti se uglavnom ne osjećaju fizički ograničeni zbog svoje terapije, ali ne vide ni njezin pozitivan utjecaj na život te nisu posve sigurni u postupanje s terapijom. Za 11 pitanja pokazano je statistički značajno veće zadovoljstvo kod pacijenata na NOAK-u.
- Što se tiče adherencije, pacijenti na varfarinu u većem su postotku pokazali visoku i nisku adherenciju u odnosu na one na NOAK-u, dok su kod NOAK-a 2/3 njih srednje adherentni. Najveći razlog loše adherencije su problemi s pamćenjem imena, doze i vremena uzimanja lijeka, što ne čudi jer su ispitanici uglavnom starije životne dobi.
- Dobivena je statistički značajna negativna korelacija između zadovoljstva i pojave krvarenja; značajna povezanost dobi, spola, bračnog stanja, stupnja obrazovanja, duljine terapije i ukupnog broja korištenih lijekova sa zadovoljstvom u ovom istraživanju nije pokazana.
- Pacijenti na NOAK-u koji su ranije koristili varfarin pokazali su statistički značajno veće zadovoljstvo sadašnjom terapijom u kategoriji psiholoških učinaka unutar DASS upitnika.

## 7. LITERATURA

Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141, e44S–e88S.

Almeida GQ, Noblat LACB, Santana Passos LC, Nascimento HF. Quality of Life analysis of patients in chronic use of oral anticoagulant: an observational study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2011, 9, 91.

Balcı KG, Balcı MM, Canpolat U, Şen F, Akboğa MK, Süleymanoğlu M, Kuyumcu S, Maden O, Selçuk H, Selçuk MT. Comparison of health-related quality of life among patients using novel oral anticoagulants or warfarin for non-valvular atrial fibrillation. *The Anatolian Journal of Cardiology*, 2015, 16, 474–481.

Balkhi B, Al-Rasheedi M, Elbur AI, Alghamadi A. Association between satisfaction with and adherence to warfarin therapy on the control of international normalized ratio: A hospital-based study in Saudi Arabia. *Saudi pharmaceutical journal*, 2018, 26,145-149.

Bartoli-Abdou JK, Patel JP, Crawshaw J, Vadher B, Brown A, Roberts LN, Patel RK, Arya R, Auyeung V. Exploration of adherence and patient experiences with DOACs one year after switching from vitamin-K antagonists- insights from the switching study. *Thrombosis research*, 2018, 162, 62-68.

Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2011, 1, 12-9.

Benzimra M, Bonnamour B, Duracinsky M, Lalanne C, Aubert JP, Chassany O, Aubin-Auger I, Mahé I. Real-life experience of quality of life, treatment satisfaction, and adherence in patients receiving oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Patient preference and adherence*, 2018, 12, 79-87.

Brunton L, Chabner B., Knollman L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Weitz JI, urednik, New York, Mc Graw-Hill, 2011, str. 849-877.

Castellucci LA, Shaw J, van der Salm K, Erkens P, Le Gal G, Petrcich W, Carrier M. Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. *Thrombosis research*, 2015, 136, 727-31.

Cavallari LH, Shin J, Perera MA. Role of pharmacogenomics in the management of traditional and novel oral anticoagulants. *Pharmacotherapy*, 2011, 21, 1192-207.

Contreras Muruaga MDM, Vivancos J, Reig G, González A, Cardona P, Ramírez-Moreno JM, Martí J, Suárez Fernández C. Satisfaction, quality of life and perception of patients regarding burdens and benefits of vitamin K antagonists compared with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of comparative effectiveness research*, 2017, 6, 303-312.

Dominguez F, Climent V, Zorio E, Ripoll-Vera T, Salazar-Mendiguchía J, García-Pinilla JM, Urbano-Moral JA, Fernández-Fernández X, Lopez-Cuenca D, Ajo-Ferrer R, Sanz-Sanchez J, Gomez-Perez Y, López-Garrido MA, Barriales-Villa R, Gimeno JR, Garcia-Pavia P. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *International journal of cardiology*, 2017, 248, 232-238.

Drljanovčan M. Zadovoljstvo bolesnika antikoagulacijskom terapijom varfarinom. Diplomski rad, 2016.

Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2010, 30, 1885–9.

Eltayeb TYM, Mohamed MS, Elbur AI, Elsayedc ASA. Satisfaction with and adherence to warfarin treatment: A cross-sectional study among Sudanese patients. *Journal of the Saudi Heart Association*, 2017, 29, 169–175.

European medicines agency, Product information, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf), pristupljeno 12.5.2018.

European medicines agency, Product information, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf), pristupljeno 12.5.2018.

European medicines agency, Product information, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf), pristupljeno 12.5.2018.

Fitzgerald JL, Howes LG. Drug Interactions of Direct-Acting Oral Anticoagulants. *Drug safety*, 2016, 39, 841-5.

Garcia DA, Crowther M. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), pristupljeno 27.6.2018.

Goel R, Srivathsan K. Newer oral anticoagulant agents: a new era in medicine. *Current cardiology reviews*, 2012, 8, 158-65.

Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Calvo-Rojas G, Lecumberri R, Rocha E, Pozo-Hernández C, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Discovery of anticoagulant drugs: a historical perspective. *Current drug discovery technologies*, 2012, 9, 83-104.

Halmed – agencija za lijekove i medicinske proizvode, [http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-14-01-130-131-14513.pdf](http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-01-130-131-14513.pdf), pristupljeno 10.5.2018.

Health and medicine Wiki, 2014, [http://health-and-medicine.wikia.com/wiki/File:Warfarin\\_racemate.svg](http://health-and-medicine.wikia.com/wiki/File:Warfarin_racemate.svg), pristupljeno 10.5.2018.

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/>, pristupljeno 22.5.2018.

Ikeda T, Yasaka M, Kida M, Imura M. A survey of reasons for continuing warfarin therapy in the era of direct oral anticoagulants in Japanese patients with atrial fibrillation: the SELECT study. *Patient preference and adherence*, 2018, 12, 135-143.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. Zehnder JL, urednik, San Francisco, Mc Graw-Hill, 2011, str. 601-619.

Keita I, Aubin-Auger I, Lalanne C, Aubert JP, Chassany O, Duracinsky M, Mahé I. Assessment of quality of life, satisfaction with anticoagulation therapy, and adherence to treatment in patients receiving long-course vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants for venous thromboembolism. *Patient preference and adherence*, 2017, 11, 1625-1634.

- Kim JH, Kim GS, Kim EJ, Park S, Chung N, Chu SH. Factors affecting medication adherence and anticoagulation control in Korean patients taking warfarin. *The journal of cardiovascular nursing*, 2011, 26, 466-74.
- Kováčová B, Červeňová J. Direct oral anticoagulants in real clinical practice: analysis of patient characteristics and prescribing patterns in a large teaching hospital. *Die pharmazie*, 2017, 72, 555-560.
- Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, Ryzhikova KA, Grishina EA, Ryabova AV, Loskutnikov MA, Smirnov VV, Konova OD, Matsneva IA, Bochkov PO. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, 2018, 11:43-49.
- Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Hughes RA, Kistler JP. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *Archives of internal medicine*, 1991, 151, 1944-9.
- Lee LH. DOACs – advances and limitations in real world. *Thrombosis Journal*, 2016, 14, 17.
- Makaryus JN., Halperin JL, Lau JF. Oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*, 2013, 10, 397–409. <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2013.73>, prisupljeno 10.5.2018.
- Mendoza-Sanchez J, Silva F, Rangel L, Jaramillo L, Mendoza L, Garzon J, Quiroga A. Benefit, risk and cost of new oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation; A multicriteria decision analysis. *PloS one*, 2018, 13, e0196361.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*, 1986, 24, 67-74.
- Obamiro KO, Chalmers L, Lee K, Bereznicki BJ, Bereznicki LR. Adherence to Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: An Australian Survey. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 2018, 23, 337-343.
- Pelegrino FM, Dantas RAS, Corbi ISA, da Silva Carvalho AR, Schmidt A, Filho AP. Crosscultural adaptation and psychometric properties of the Brazilian–Portuguese version of the Duke Anticoagulation Satisfaction Scale. *J Clin Nurs*, 2011, 1-9.

Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 71, 2162-2175.

Radaideh KM, Matalqah LM. Health-related quality of life among atrial fibrillation patients using warfarin therapy. *Epidemiology Biostatistics and Public Health*, 2018, 15, e12763.

Riley P, Maan A, Korr KS. Direct Oral Anticoagulants (DOACs): Current Status Among Distinct Patient Subgroups. *Rhode Island medical journal (2013)*, 2017, 100, 18-22.

Rodrigues da Silva Carvalho A, Ciol MA, Tiu F, Rossi LA, Dantas RAS. Oral Anticoagulation: the impact of the therapy in health-related quality of life at six-month follow-up, [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692013000700014&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692013000700014&lng=en&nrm=iso&tlng=en), pristupljeno 14.6.2018.

Salem JE, Sabouret P, Funck-Brentano C, Hulot JS. Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants. *Fundamental & clinical pharmacology*, 2015, 29, 10-20.

Samsa G, Matchar DB, Dolor RJ, Wiklund I, Hedner E, Wygant G, Hauch O, Marple CB, Edwards R. A new instrument for measuring anticoagulation-related quality of life: development and preliminary validation. *Health and quality of life outcomes*, 2004, 2, 22.

Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clinical Pharmacokinetics*, 2013, 52, 69-82.

Shi J, Wang X, Nguyen JH, Bleske BE, Liang Y, Liu L, Zhu HJ. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. *Biochemical pharmacology*, 2016, 119, 76-84.

Shilbayeh SAR, Almutairi WA, Alyahya SA, Alshammari NH, Shaheen E, Adam A. Validation of knowledge and adherence assessment tools among patients on warfarin therapy in a Saudi hospital anticoagulant clinic. *International journal of clinical pharmacy*, 2018, 40, 56-66.

Stephenson JJ, Shinde MU, Kwong WJ, Fu AC, Tan H, Weintraub WS. Comparison of claims vs patient-reported adherence measures and associated outcomes among patients with nonvalvular atrial fibrillation using oral anticoagulant therapy. *Patient preference and adherence*, 2018, 12, 105-117.

Suárez Fernández C, Castilla-Guerra L, Cantero Hinojosa J, Suriñach JM, Acosta de Bilbao F, Tamarit JJ, Diaz Diaz JL, Hernandez JL, Pose A, Montero-Pérez-Barquero M, Roquer J, Gállego J, Vivancos J, Mostaza JM. Satisfaction with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Patient preference and adherence*, 2018, 12, 267-274.

Suttie WK. Vitamin K<sup>1</sup>. *Advances in Nutrition*, 2011, 2, 440-441.

Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The Significance of Drug-Drug and Drug-Food Interactions of Oral Anticoagulation. *Arrhythmia & electrophysiology review*, 2018, 7, 55-61.

Whelihan MF, Cooley B, Xu Y, Pawlinski R, Liu J, Key NS. In Vitro And In Vivo Characterization Of A Reversible Synthetic Heparin Analogue. *Thrombosis Research*, 2016, 138, 121-129.

World Health Organization. Adherence to long-term therapies evidence for action. World Health Organization, 2003.

Yeh CH, Fredenburgh JC, Weitz JI. Oral direct factor Xa inhibitors. *Circulation research*, 2012, 111, 1069-78.

Yildiz E, Dayapoglu N. The Satisfaction Levels of Patients Using Anticoagulants. *International Journal of Caring Sciences*, 2017, 10, 568-574.



## 8. SAŽETAK/SUMMARY

Iako je dugo vremena varfarin bio najkorišteniji oralni antikoagulans, unazad nekoliko godina umjesto njega sve više se koriste NOAK-i (novi oralni antikoagulansi - dabigatran, apiksaban i rivaroksaban). Analiza zadovoljstva bolesnika njihovom terapijom važna je za procjenu utjecaja zadovoljstva na kvalitetu života. U tu svrhu koriste se validirani upitnici, a jedan od takvih je DASS upitnik. Do sada je u Hrvatskoj ispitivanje zadovoljstva antikoagulansima pomoću DASS-a provedeno samo za varfarin.

Cilj istraživanja bio je usporediti zadovoljstvo pacijenata varfarinom i NOAK-ima te povezati rezultate DASS upitnika s adherencijom. Istraživanje je provedeno od studenog 2017. do svibnja 2018. u javnim ljekarnama na području grada Zagreba te Slavenskog Broda i okolice. Pacijenti stariji od 18 godina i na terapiji NOAK-ima dulje od tri mjeseca koji su pristali sudjelovati u istraživanju i potpisali informirani pristanak bili su uključeni u istraživanje. Svi sudionici istraživanja ispunili su DASS upitnik, upitnik o adherenciji i pitanja o demografskim i kliničkim podacima.

U istraživanje je bilo uključeno 88 pacijenata, od kojih je 46 bilo na varfarinu, a 42 na NOAK-ima. Od ukupnog broja pacijenata na NOAK-ima, polovica je prije sadašnje terapije koristila varfarin. Prosječni DASS zbroj svih pacijenata ukupno pokazao je visoko zadovoljstvo terapijom ( $56,14 \pm 21,79$ ). Pacijenti na NOAK-ima pokazali su statistički značajno veće zadovoljstvo od onih na varfarinu ( $p=0,007$ ). U kategoriji psiholoških učinaka isto su pokazali i oni koji su sada na NOAK-u, a ranije su koristili varfarin u odnosu na one koji ga ranije nisu koristili. Dobivena je statistički značajna povezanost pojave krvarenja i lošijeg zadovoljstva te niže adherencije i lošijeg zadovoljstva terapijom.

Važno je saznati kako se pacijenti osjećaju u vezi svoje terapije i koliko znaju o njoj te povezati zadovoljstvo s određenim demografskim i kliničkim karakteristikama bolesnikau cilju poboljšanja kvalitete njihova života. Isto tako je bitno procijeniti stupanj adherencije, njezin utjecaj na terapiju i zadovoljstvo te identificirati razloge loše adherencije kako bi zdravstveni djelatnici znali kako postupiti u svrhu njezinog poboljšanja.

Although long-term warfarin was the most commonly used oral anticoagulant, the NOACs (new oral anticoagulants - dabigatran, apixaban and rivaroxaban) are increasingly used instead. Patients' satisfaction with their therapy is important for assessing the impact of satisfaction on quality of life. Validated questionnaires are used for this purpose, and one of these is the DASS questionnaire. Until now, in Croatia, testing of anticoagulants satisfaction with DASS was carried out only for warfarin.

The aim of the study was to compare the satisfaction of patients with warfarin and NOAC and link the DASS questionnaires with adherence. The research was conducted from November 2017 to May 2018 with the help of public pharmacies in the area of Zagreb and Slavonski Brod and its surroundings. Patients over the age of 18 who use therapy for more than three months have signed an informed consent and filled out the DASS questionnaire, adherence questionnaire and demographic and clinical information questions.

The study included 88 patients, of whom 46 were on warfarin and 42 on NOACs. Of the total number of patients on NOACs, half of the patients had used warfarin before the present therapy. The average DASS sum of all patients in total showed high satisfaction with therapy ( $56.14 \pm 21.79$ ). Patients on NOACs showed statistically significantly greater satisfaction than those on warfarin ( $p = 0.007$ ). In the category of psychological effects, those who currently use NOAC and have used warfarin earlier have also shown greater satisfaction than those who have not previously used it. There was a statistically significant correlation between bleeding and poorer satisfaction, as much as poorer satisfaction and lower adherence.

It is important to realize how patients feel about their therapy and how much they know about it and also connect their satisfaction to certain patient subgroups with regard to demographic and clinical data in order to improve the quality of their life. It is also important to assess the degree of adherence, its impact on therapy, and satisfaction, and identify the reasons for poor adherence so that healthcare professionals know how to act for its improvement.

## 9. PRILOZI

### 9.1. Informirani pristanak

## INFORMIRANI PRISTANAK

### USPOREDBA KVALITETE ŽIVOTA PACIJENATA NA TERAPIJI VARFARINOM I NOVIM ORALNIM ANTIKOAGULANSIMA

**Mentorica:** dr.sc. Maja Ortner-Hadžiabdić

**Studentica:** Antonija Bošnjaković, studentica na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, izrađuje diplomski rad na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom.

Prije pristanka na sudjelovanje u ovom istraživanju važno je da pažljivo pročitate informirani pristanak koji sadrži sve informacije bitne za Vašu odluku o sudjelovanju u ovom istraživanju. Nakon što pročitate informirani pristanak sva pitanja možete postaviti liječniku ili osoblju koje sudjeluje u istraživanju.

#### 1. SVRHA ISTRAŽIVANJA

Svrha istraživanja je procijeniti kako i u kojoj mjeri varfarin i novi oralni antikoagulansi utječu na kvalitetu života bolesnika. Ovo istraživanje dio je većeg istraživanja čiji je cilj istražiti utjecaj ljekarničkih intervencija na učinkovitost liječenja varfarinom (provodi ga mag.pharm. Slaven Falamić pod vodstvom prof.dr.sc. Vesne Bačić-Vrce i doc.dr.sc. Srećka Marušića). Ovaj obrazac objašnjava zašto se provodi istraživanje i što uključuje. Ukoliko neke riječi nećete razumjeti, slobodno pitajte ispitivača.

#### 2. OPIS ISTRAŽIVANJA

##### 2.1. Tip istraživanja

Ovo istraživanje je presječno, opažajno (opservacijsko). Presječno istraživanje podrazumijeva da se prikupljanje podataka radi u jednoj vremenskoj točki – u sadašnjosti, tj. da se ispitanike ne prati nakon prikupljanja podataka. Opažajno istraživanje je ono u kojem istraživač ne odlučuje tko će biti izložen nekome utjecaju, nego prikuplja podatke o postojećem stanju.

##### 2.2. Tijek istraživanja

U svrhu izrade rada predviđen je razgovor s pacijentima s ciljem boljeg razumijevanja ponašanja pacijenata na terapiji varfarinom i novim oralnim antikoagulansima, njihovih ograničenja zbog terapije, te procjene njihovog znanja i razumijevanja iste. S dva upitnika istražiti ćemo utječe li navedena terapija na kvalitetu života pacijenata i u kojoj mjeri. Ukoliko pristanete na sudjelovanje u istraživanju, inicijalno ćemo prikupiti podatke o Vašoj dobi, spolu, bolestima i lijekovima koje uzimate.

##### 2.3. Kriteriji uključivanja

U istraživanje se uključuju pacijenti koji lijek varfarin ili novi oralni antikoagulans troše u kroničnoj terapiji (duže od 3 mjeseca).

## 2.4. Kriteriji isključivanja

Iz istraživanja se isključuju pacijenti koji nisu na kroničnoj terapiji varfarinom ili novim oralnim antikoagulansom, minimalno 3 mjeseca.

## 3. MOGUĆE NEGATIVNE POSLJEDICE ISTRAŽIVANJA

Ne očekuju se negativne posljedice ovog istraživanja.

## 4. TAJNOST PODATAKA

Rezultati ovog istraživanja bit će čuvani u tajnosti. Pristup prikupljenim podacima imat će samo provodioci istraživanja. Pri prikupljanju i čuvanju podataka, te provođenju istraživanja poštovat ćemo etičke smjernice i zakone: Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03), Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04) i Zakon o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03).

## 5. MOGUĆA KORIST ISTRAŽIVANJA

Iz podataka koje ćemo prikupiti pokušat ćemo bolje razumjeti u kojoj mjeri lijek varfarin i novi oralni antikoagulansi utječu na kvalitetu života i obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Time bi doprinijeli da se Vama i drugim sličnim pacijentima u Hrvatskoj poboljša Vaša kvaliteta života.

## 6. NAKNADE

Za sudjelovanje u istraživanju nećete dobiti nikakvu naknadu.

## 7. PUBLICIRANJE REZULTATA

Rezultati istraživanja prvenstveno služe izradi diplomskog rada na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom. Rezultati istraživanja prezentirat će se i na javnim skupovima, kongresima i seminarima, te mogu biti publicirani u stručnim ili znanstvenim časopisima. U svakom slučaju, Vaš identitet bit će zadržan u tajnosti.

## 8. SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU I IZLAZAK

Sudjelovanje u istraživanju je dobrovoljno. U bilo kojem trenutku možete prestati sudjelovati u istraživanju bez ikakvih štetnih posljedica.

## 9. OSOBA ZA KONTAKT

Kao sudionik istraživanja imate pravo na informacije o istraživanju. Možete pitati u vezi istraživanja bilo kada tijekom sudjelovanja u istraživanju.

Imate li bilo kakvih pitanja slobodno nazovite glavnog istraživača, studenticu Antoniju Bošnjaković na mobitel 091/ 3443910, ili se možete obratiti mentorici dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić, tel. 01/6394411.

## INFORMIRANI PRISTANAK

Potvrđujem da sam imao/la dovoljno vremena da pročitam i razumijem protokol istraživanja, te da sam dobio/la zadovoljavajuće odgovore na sva postavljena pitanja.

Potvrđujem da sam u potpunosti informiran/a o:

- (1) Svrsi istraživanja;
- (2) Opisu istraživanja;

- (3) Mogućim negativnim posljedicama;
- (4) Tajnosti podataka;
- (5) Mogućim koristima istraživanja;
- (6) Naknadama;
- (7) Publiciranju rezultata;
- (8) Sudjelovanju u istraživanju i izlasku;
- (9) Osobama za kontakt.

Pristankom na sudjelovanje u istraživanju također potvrđujem da razumijem da time nisam zaknut/a za svoja prava u sustavu osnovnoga zdravstvenog osiguranja.

Vlastoručnim potpisom potvrđujem dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju.

\_\_\_\_\_

(ime i prezime bolesnika)

\_\_\_\_\_

(datum)

\_\_\_\_\_

(potpis bolesnika)

\_\_\_\_\_

(ime i prezime osobe koja vodi razgovor u vezi Inform. pristanka)

\_\_\_\_\_

(datum)

\_\_\_\_\_

(potpis osobe koja vodi razgovor u vezi Inform. pristanka)

## 9.2. Demografski i klinički podaci za varfarin

### OSNOVNI PODACI

INICIJALI: \_\_\_\_\_

DOB: \_\_\_\_\_

SPOL: M      Ž

BRAČNO STANJE:            U BRAKU            SAM/AUDOVAC/UDOVICA

JESTE LI ZAPOSLENI:            DA            NE            U MIROVINI

MJESTO STANOVANJA:            SELO            GRAD

#### STRUČNA SPREMA:

- a. bez škole
- b. osnovna škola
- c. srednja škola
- d. viša škola
- e. fakultet i više

KOLIKO DUGO UZIMATE LIJEK VARFARIN (Martefarin): \_\_\_\_\_

#### INDIKACIJA ZA LIJEK VARFARIN (Martefarin):

- a. atrijska fibrilacija
- b. liječenje i prevencija duboke venske tromboze (krvni ugrušci u u venama donjih udova)
- c. liječenje i prevencija plućne embolije (krvni ugrušci u plućnim arterijama)
- d. sekundarna prevencija infarkta miokarda
- e. prevencija tromboembolijskih komplikacija
- f. prevencija stvaranja krvnih ugrušaka nakon zamjene srčanih zalistaka
- g. nešto drugo: \_\_\_\_\_
- h. ne znam

#### UKUPAN BROJ LIJEKOVA KOJI TRENUTNO UZIMATE:

- a. 1 (samo varfarin)
- b. 2
- c. 3
- d. 4
- e. 5
- f. drugo: \_\_\_\_\_

#### JESTE LI IKAD IMALI KRVARENJA ZBOG UZIMANJA VARFARINA (Martefarin):

DA

NE

KRVARENJA SU BILA:      BLAŽA KRVARENJA / MODRICE      OZBILJNA KRVARENJA

JESTE LI IKAD BILI HOSPITALIZIRANI ZBOG KOMPLIKACIJA S TERAPIJOM  
VARFARINOM (Martefarin):            DA            NE

### 9.3. Demografski i klinički podaci za NOAK-e

#### OSNOVNI PODACI

INICIJALI: \_\_\_\_\_

DOB: \_\_\_\_\_

SPOL: M      Ž

BRAČNO STANJE:                      U BRAKU                      SAM/A UDOVAC/UDOVICA

JESTE LI ZAPOSLENI:                      DA                      NE                      U MIROVINI

MJESTO STANOVANJA:                      SELO                      GRAD

STRUČNA SPREMA:

- f. bez škole
- g. osnovna škola
- h. srednja škola
- i. viša škola
- j. fakultet i više

KOLIKO DUGO UZIMATE NOAK\*: \_\_\_\_\_

[\*pojam „NOAK“ podrazumijeva neke od navedenih lijekova: dabigatran (Pradaxa), rivaroksaban (Xarelto)ili apiksaban (Eliquis)]

INDIKACIJA ZA NOAK:

- i. atrijska fibrilacija
- j. liječenje i prevencija duboke venske tromboze (krvni ugrušci u u venama donjih udova)
- k. liječenje i prevencija plućne embolije (krvni ugrušci u plućnim arterijama)
- l. sekundarna prevencija infarkta miokarda
- m. prevencija tromboembolijskih komplikacija
- n. prevencija stvaranja krvnih ugrušaka nakon zamjene srčanih zalistaka
- o. nešto drugo: \_\_\_\_\_
- p. ne znam

UKUPAN BROJ LIJEKOVA KOJI TRENUTNO UZIMATE:

- g. 1 (samo NOAK)
- h. 2
- i. 3
- j. 4
- k. 5
- l. drugo: \_\_\_\_\_

JESTE LI IKAD IMALI KRVARENJA ZBOG UZIMANJA NOAK:

DA    NE

KRVARENJA SU BILA:                      BLAŽA KRVARENJA / MODRICE                      OZBILJNA KRVARENJA

JESTE LI IKAD BILI HOSPITALIZIRANI ZBOG KOMPLIKACIJA S NOAK:

DA    NE

JESTE LI PRIJE OVE TERAPIJE KORISTILI VARFAFRIN (MARTEFARIN)?

DA    NE

## 9.4. DASS upitnik za varfarin

### Ljestvica zadovoljstva antikoagulacijom - Duke (DASS)

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

Sva pitanja imaju sedam mogućih 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 aktivnosti možda biti ograničene. **Ograničavanje** 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 **telesnim 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 ugrušaka može značiti i promjenu nekih Vaših drugih navika.**

6. U kojoj mjeri terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka ograničava Vaš **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** koji 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    izuzetno  
                       

**Primjena terapije protiv stvaranja krvnih ugrušaka podrazumijeva provođenje 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 **svakodневnih** zadataka u okviru terapije protiv stvaranja krvnih ugrušaka predstavlja gnjavažu (neugodnost)?

vrlo malo    malo    donekle    umjereno    prilično    jako    izuzetno  
                       

11. U kojoj Vam 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 odnose se na ono što znate o terapiji protiv stvaranja krvnih ugrušaka i kako se osjećate u vezi nje.**

18. Prema Vašem mišljenju, u kojoj mjeri **razumijete medicinski razlog** zbog kojeg primete 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 je mjeri terapija protiv stvaranja ugrušaka **pozitivno utječe** na Vaš život?

vrlo malo    malo    donekle    umjereno    prilično    jako    izuzetno  
                       

22. Općenito, u kojoj je mjeri terapija protiv 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  
                       

## 9.5. DASS upitnik za NOAK-e

### Ljestvica zadovoljstva antikoagulacijom - Duke (DASS)

Željeli bismo znati kako na Vas utječe terapija protiv ugrušaka (NOAK) te što znate o svojoj terapiji protiv ugrušaka i kako se osjećate u vezi s njome. Molimo označite odgovor koji najbolje odgovara Vašoj situaciji. Ako se pitanje na Vas ne odnosi, označite „vrlo malo“.

Sva pitanja imaju sedam mogućih 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 aktivnosti možda biti ograničene. Ograničavanje 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    umiereno    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    umiereno    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 ugrušaka može značiti i promjenu nekih Vaših drugih navika.**

6. U kojoj Vam je mjeri teško uzimati terapiju protiv stvaranja krvnih ugrušaka **za vrijeme obroka**, kako je preporučeno?

vrlo malo  malo  donekle  umjereno  prilično  jako  izuzetno

7. U kojoj Vam mjeri terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka ograničava unos **alkoholnih pića** koji 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  izuzetno

**Primjena terapije protiv stvaranja krvnih ugrušaka podrazumijeva provođenje 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 izvršavanje **povremenim zadatka** 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 **komplíciranom**?

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 odnose se na ono što znate o terapiji protiv stvaranja krvnih ugrušaka i kako se osjećate u vezi nje.**

18. Prema Vašem mišljenju, u kojoj mjeri **razumijete medicinski razlog** zbog kojeg primete 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 je mjeri terapija protiv stvaranja ugrušaka **pozitivno utječe** na Vaš život?

vrlo malo    malo    donekle    umjereno    prilično    jako    izuzetno  
                       

22. Općenito, u kojoj je mjeri terapija protiv 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

## 9.6. Upitnik o adherenciji

### Upitnik o adherenciji

1. Zaboravite li nekada uzeti svoju terapiju?	DA	NE
2. Jeste li ikada imali problema s pamćenjem imena, doze i vremena uzimanja svoje terapije?	DA	NE
3. Prestajete li uzimati terapiju ako se osjećate bolje nakon uzimanja lijekova?	DA	NE
4. Prestajete li uzimati terapiju ako se osjećate lošije nakon uzimanja lijekova?	DA	NE

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Centar za primijenjenu farmaciju  
Kneza Domagoja 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### USPOREDBA ZADOVOLJSTVA PACIJENATA NA VARFARINU I NOVIM ORALNIM ANTIKOAGULANSIMA

Antonija Bošnjaković

#### SAŽETAK

Iako je dugo vremena varfarin bio najkorišteniji oralni antikoagulans, unazad nekoliko godina umjesto njega sve više se koriste NOAK-i (novi oralni antikoagulansi - dabigatran, apiksaban rivaroksaban). Analiza zadovoljstva bolesnika njihovom terapijom važna je za procjenu utjecaja zadovoljstva na kvalitetu života. U tu svrhu koriste se validirani upitnici, a jedan od takvih je DASS upitnik. Do sada je u Hrvatskoj ispitivanje zadovoljstva antikoagulansima pomoću DASS-a provedeno samo za varfarin.

Cilj istraživanja bio je usporediti zadovoljstvo pacijenata varfarinom i NOAK-ima te povezati rezultate DASS upitnika s adherencijom. Istraživanje je provedeno od studenog 2017. do svibnja 2018. uz pomoć javnih ljekarni na području grada Zagreba te Slavonskog Broda i okolice. Pacijenti stariji od 18 godina i na terapiji dulje od tri mjeseca potpisali su informirani pristanak te ispunili su DASS upitnik, upitnik o adherenciji i pitanja o demografskim i kliničkim podacima.

U istraživanje je bilo uključeno 88 pacijenata, od kojih je 46 bilo na varfarinu, a 42 na NOAK-ima. Od ukupnog broja pacijenata na NOAK-ima, polovica je prije sadašnje terapije koristila varfarin. Prosječni DASS zbroj svih pacijenata ukupno pokazao je visoko zadovoljstvo terapijom ( $56,14 \pm 21,79$ ). Pacijenti na NOAK-ima pokazali su statistički značajno veće zadovoljstvo od onih na varfarinu ( $p=0,007$ ). U kategoriji psiholoških učinaka isto su pokazali i oni koji su sada na NOAK-u, a ranije su koristili varfarin u odnosu na one koji ga ranije nisu koristili. Dobivena je statistički značajna povezanost pojave krvarenja i lošijeg zadovoljstva te niže adherencije i lošijeg zadovoljstva terapijom.

Važno je saznati kako se pacijenti osjećaju u vezi svoje terapije i koliko znaju o njoj te povezati zadovoljstvo s određenim podskupinama pacijenata s obzirom na demografske i kliničke podatke u cilju poboljšanja kvalitete njihova života. Isto tako je bitno procijeniti stupanj adherencije, njezin utjecaj na terapiju i zadovoljstvo te identificirati razloge loše adherencije kako bi zdravstveni djelatnici znali kako postupiti u svrhu njezinog poboljšanja.

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

Rad sadrži: 68 stranica, 11 grafičkih prikaza, 7 tablica i 55 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Antikoagulansi; varfarin; NOAK; zadovoljstvo pacijenata; DASS; adherencija

Mentor: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Lidija Bach Rojceky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: lipanj 2018.



## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Centre for Applied Pharmacy  
Kneza Domagoja 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### COMPARISON OF PATIENTS' SATISFACTION WITH WARFARIN AND NEW ORAL ANTICOAGULANTS

**Antonija Bošnjaković**

#### SUMMARY

Although long-term warfarin was the most commonly used oral anticoagulant, the NOACs (new oral anticoagulants - dabigatran, apixaban and rivaroxaban) are increasingly used instead. Patients' satisfaction with their therapy is important for assessing the impact of satisfaction on quality of life. Validated questionnaires are used for this purpose, and one of these is the DASS questionnaire. Until now, in Croatia, testing of anticoagulants satisfaction with DASS was carried out only for warfarin.

The aim of the study was to compare the satisfaction of patients with warfarin and NOAC and link the DASS questionnaires with adherence. The research was conducted from November 2017 to May 2018 with the help of public pharmacies in the area of Zagreb and Slavonski Brod and its surroundings. Patients over the age of 18 who use therapy for more than three months have signed an informed consent and filled out the DASS questionnaire, adherence questionnaire and demographic and clinical information questions.

The study included 88 patients, of whom 46 were on warfarin and 42 on NOACs. Of the total number of patients on NOACs, half of the patients had used warfarin before the present therapy. The average DASS sum of all patients in total showed high satisfaction with therapy ( $56.14 \pm 21.79$ ). Patients on NOACs showed statistically significantly greater satisfaction than those on warfarin ( $p = 0.007$ ). In the category of psychological effects, those who currently use NOAC and have used warfarin earlier have also shown greater satisfaction than those who have not previously used it. There was a statistically significant correlation between bleeding and poorer satisfaction, as much as poorer satisfaction and lower adherence.

It is important to realize how patients feel about their therapy and how much they know about it and also connect their satisfaction to certain patient subgroups with regard to demographic and clinical data in order to improve the quality of their life. It is also important to assess the degree of adherence, its impact on therapy, and satisfaction, and identify the reasons for poor adherence so that healthcare professionals know how to act for its improvement.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 68 pages, 11 figures, 7 tables and 55 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Anticoagulants; warfarin; NOACs; patient's satisfaction, DASS; adherence

Mentor: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lidija Bach Rojecky, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2018.