

Zadovoljstvo bolesnika antikoagulacijskom terapijom varfarinom

Drljanovčan, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:163:784324>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

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



Martina Drljanovčan

**Zadovoljstvo bolesnika antikoagulacijskom
terapijom varfarinom**


DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2016.

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

Zahvaljujem mentorici dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić koja mi je svojim savjetima i znanjem puno pomogla u istraživanju i izradi diplomskog rada. Zahvaljujem i Slavenu Falamiću, dr.sc. koji mi je svojim savjetima olakšao provođenje istraživanja u okviru ovoga rada.

Veliko hvala mojim curkama Martini, Loreni i Tiji, hvala dragim Činkama te mom Nevenu koji su me vjerno slušali i podržavali kroz studij te sa mnom proživljavali brojne trenutke sreće i radosti, tuge i nervoze, hiperaktivnosti i užurbanosti te još malo nervoze. Hvala vam na dugotrajnom prijateljstvu! 

Veliko hvala i mami, tati i bratu na brizi i interesu za to što radim, na svakodnevnoj podršci i razumijevanju.

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1. Liječenje poremećaja koagulacije	1
1.1.1. Antikoagulacijski lijekovi	2
1.2. Varfarin	4
1.2.1. Mehanizam djelovanja varfarina	4
1.2.2. Praćenje bolesnika na terapiji varfarinom	6
1.2.3. Doziranje varfarina	7
1.2.4. Utjecaji na liječenje	9
1.3. Zadovoljstvo pacijenata na terapiji varfarinom	12
2. OBRAZLOŽENJE TEME	15
3. MATERIJALI I METODE	16
3.1. Ispitanici	16
3.2. Protokol	16
3.3. Prikupljanje podataka	17
3.3.1. DASS (eng. <i>Duke Anticoagulation Satisfaction Scale</i> , Ljestvica zadovoljstva antikoagulacijskom terapijom)	17
3.3.2. Prikupljanje demografskih i kliničkih podataka	18
3.3.3. Procjena razumijevanja terapije i adherencije ispitanika	18
3.4. Statistička analiza	19
4. REZULTATI I RASPRAVA	20
4.1. Ispitanici	20
4.2. Analiza DASS upitnika	22
4.3. Povezanost zadovoljstva antikoagulacijskom terapijom s demografskim i općim podacima	25
4.4. Procjena razumijevanja terapije i adherencije ispitanika	27
5. ZAKLJUČAK	29
6. LITERATURA	30
7. SAŽETAK/SUMMARY	34
8. PRILOZI	36
8.1. Informirani pristanak	36
8.2. Molba za sudjelovanje u istraživanju	39

8.3. DASS upitnik	40
8.4. Demografski i relevantni klinički podaci	43
8.5. Dodatna pitanja o razumijevanju terapije	44

1. UVOD

Hemostaza je dinamički proces održavanja tekućeg stanja krvi, popravka u slučaju ozljede krvne žile te ograničavanja gubitka krvi. Ozljedom krvne žile u organizmu dolazi do vazokonstrikcije, zatim kreće složena kaskadna reakcija faktora zgrušavanja te aktivacija i adhezija trombocita, vezanje fibrina i naposljetku stvaranje hemostatskog čepa (Katzung i sur., 2011.). Ovaj je proces poželjan jer svakodnevno, na stijenkama krvnih žila, nastaju oštećenja koja mogu uzrokovati istjecanje krvi, a na ovaj način tijelo "popravlja" oštećenja bez utjecaja na ostale funkcije.

Međutim, ukoliko se koagulacija stvara i u odsutnosti krvarenja nastaje patološko stanje koje zovemo tromboza. Osnovni uzroci tromboze mogu biti ozljeda krvne žile, poremećeni protok krvi te poremećena koagulabilnost krvi. Tromboza može biti arterijska ili venska, ovisno o krvnoj žili u kojoj se stvori tromb. Kao posljedice tromboze, otrgnućem jednog komadića ili cijelog tromba sa stijenke krvne žile mogu nastati po život opasna stanja. Otrgnuti tromb putuje krvnom žilom te može dovesti do začepljenja i ozbiljnih akutnih poremećaja kao što su plućna embolija (PE), infarkt miokarda (IM), cerebralni inzult te tranzitorna ishemijska ataka (TIA).

Lijekove za liječenje poremećaja koagulacije možemo podijeliti u dvije osnovne skupine: one koji sprječavaju pretjeranu koagulaciju i stvaranje tromba (antikoagulansi i antiagregacijski lijekovi) te one koji uzrokuju povećanu razgradnju već stvorenog trombotičkog plaka (fibrinolitici).

1.1. Liječenje poremećaja koagulacije

Idealni antikoagulansi trebali bi inhibirati patološku trombozu i ograničiti reperfuzijsku ozljedu, a da pritom omoguće normalan odgovor na ozljedu krvne žile i ograniče krvarenje. Do danas, svi antikoagulansi, a i fibrinolitici, povećavaju rizik od krvarenja i to je glavni sigurnosni problem u njihovoj primjeni (Katzung i sur., 2011.).

Osnovne indikacije za primjenu antikoagulacijske terapije su: primarna i sekundarna prevencija duboke venske tromboze (DVT), liječenje plućne embolije (PE), prevencija srčanih komplikacija kod nestabilne angine pectoris i atrijske fibrilacije, liječenje tromboze kod pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima te liječenje zgrušavanja u izvantjelesnom optoku.

1.1.1. Antikoagulacijski lijekovi

S obzirom na mehanizam djelovanja antikoagulacijske lijekove možemo podijeliti u četiri podskupine:

- Antagonisti vitamina K – varfarin, dikumarol

Varfarin kao antagonist vitamina K sprječava stvaranje novih funkcionalnih faktora zgrušavanja IIa, VIIa, IXa, Xa. Primjenjuje se peroralno i do danas je najkorišteniji lijek u oralnoj antikoagulacijskoj terapiji (OAT). Liječenje varfarinom je najčešće dugotrajno i komplicirano zbog potrebe za titracijom doza te konstantnog praćenja.

- Heparini i heparinoidi – nefrakcionirani heparin (eng. *Unfractionated heparin*, UFH), heparini niske molekularne mase (eng. *Low molecular weight heparins*, LMWH) kao što su dalteparin i enoksaparin, fondaparinuks

Heparini su neizravni inhibitori faktora zgrušavanja IIa i Xa te svoj antitrombotski učinak temelje na interakciji s antitrombinom povećavajući njegovu aktivnost i do 1000 puta. Primjenjuju se parenteralno, LMWH supkutano, a UFH supkutano ili intravenskim putem. Djeluju unutar 60 minuta, a velika je prednost što imaju specifični antidot, protamin – sulfat. Heparin i dalteparin koriste se za liječenje duboke venske tromboze, plućne embolije, nestabilne angine pectoris, akutne periferne arterijske okluzije, za prevenciju zgrušavanja krvi pri vantjelesnoj cirkulaciji te tijekom postupka hemodijalize. Fondaparinuks posredni je inhibitor faktora zgrušavanja Xa koji se primjenjuje supkutano jednom tjedno. Indikacija mu je prevencija venskih tromboembolijskih događaja u odraslih osoba koje se podvrgavaju velikom ortopedskom kirurškom zahvatu na donjim ekstremitetima ili abdominalnom zahvatu te za liječenje odraslih osoba s akutnom spontanom i simptomatskom površinskom venskom trombozom donjih ekstremiteta bez prateće duboke venske tromboze.

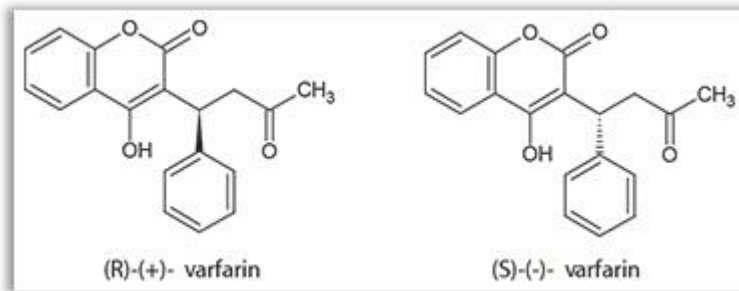
- Izravni inhibitori trombina (faktora zgrušavanja IIa) – dabigatran, bivalirudin, melagatran
Reverzibilni su inhibitori trombina koji se primjenjuju peroralnim putem. Dabigatran je relativno novi lijek na tržištu u Republici Hrvatskoj za liječenje i prevenciju duboke venske tromboze kod odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje totalne endoproteze kuka ili koljena (www.halmed.hr). Liječenje se započinje nakon zahvata sa 110 mg, potom 220 mg na dan.

- Izravni inhibitori faktora zgrušavanja Xa – rivaroksaban, apiksaban

Selektivni reverzibilni inhibitori faktora Xa, širokog su terapijskog indeksa, peroralne primjene. Kao indikaciju također imaju prevenciju i liječenje duboke venske tromboze. Indikacije za korištenje apiksabana su prevencija venskih tromboembolijskih događaja u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena, prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAF) koji imaju jedan ili više čimbenika rizika poput pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake, dobi ≥ 75 godina, hipertenzije, šećerne bolesti, simptomatskog zatajivanja srca (NYHA kategorija \geq II). Liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije te prevencija ponavljajućih DVT i PE u odraslih (www.halmed.hr). Početna doza apiksabana je 10 mg 2 puta dnevno prvi tjedan, te nastavak 5 mg 2 puta dnevno. S druge strane, rivaroksaban kao indikaciju ima prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma s povišenim srčanim biomarkerima. Najčešće se primjenjuje istodobno samo s acetilsalicilatnom kiselinom (ASA) ili s ASA-om uz klopidogrel ili tiklopidin (www.halmed.hr).

Danas, osim već spomenutog varfarina, na hrvatskom se tržištu nalaze i rivaroksaban, dabigartan i apiksaban kao oralna antikoagulacijska terapija. Smatra se da su rivaroksaban, dabigatran i apiksaban zbog svojih svojstava i manjeg broja interakcija bolji i jednostavniji lijekovi od varfarina, s manje nuspojave i bez potrebe za konstantnim pretragama. Ne zahtijevaju intenzivno praćenje terapije i doza, manji je rizik intrakranijalnih krvarenja, nemaju vidljive interakcije s hranom, a manji je i broj interakcija s drugim lijekovima. Unatoč tome, njihov veliki nedostatak su visoka cijena te manjak informacija o dugotrajnoj učinkovitosti i sigurnosti (Bikdeli i sur., 2015.).

1.2. Varfarin



slika 1. Molekula varfarina u svojoj (S) i (R) konformaciji

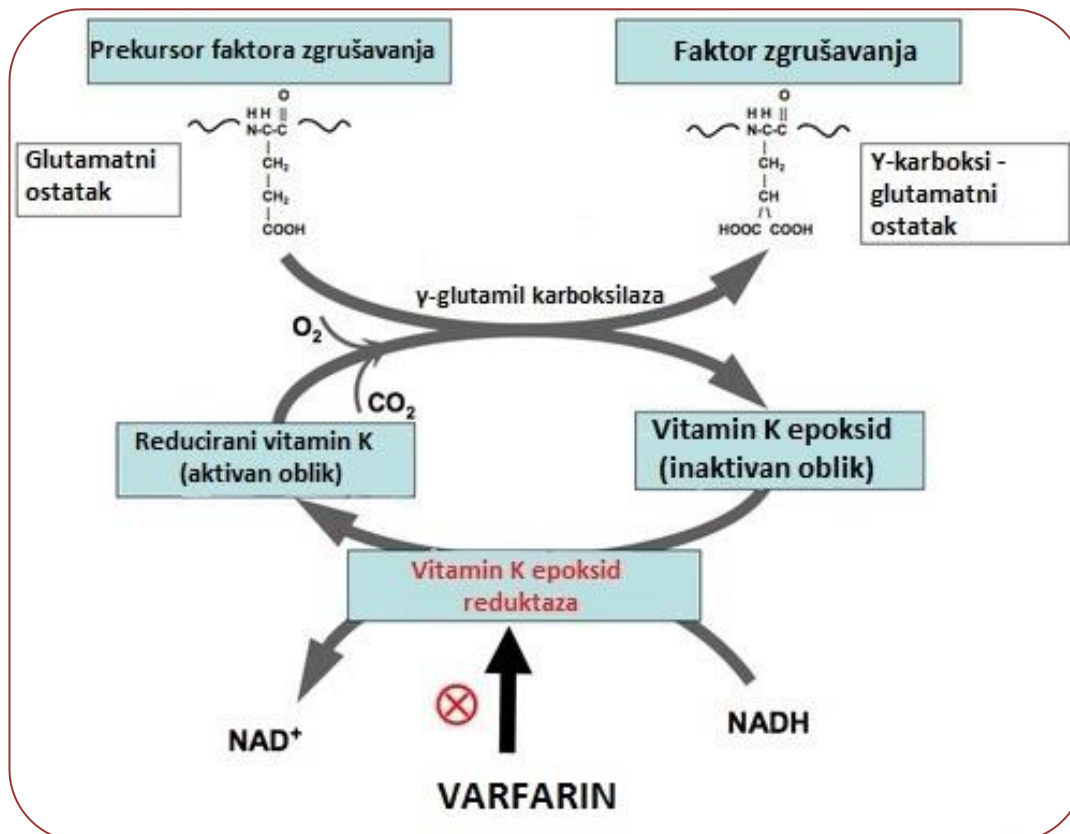
Nakon što je 1920. godine u Americi, nakon konzumiranja biljke *Melilotus officinalis* i *Melilotus alba* (kokotac), primijećen pomor stoke zbog unutarnjeg krvarenja, 1941. godine otkriven je dikumarol, oksidirani produkt prirodnog kumarina iz biljke kokotac (Wardrop i Keeling, 2008.). S obzirom na primijećeni način djelovanja počeo se koristiti kao rodenticid (otrov za štakore), a 1948. godine sintetizirana je molekula varfarina. Varfarin je kumarinski derivat molekularne formule C₁₉H₁₆O₄, molekulske težine 308.33. Na sobnoj je temperaturi bijeli prah bez okusa, tali se pri 161 °C, pKa mu je 5,87 i topljiv je u vodi (Falamić, 2015.). Varfarin postoji u obliku dva enantiomera – S-varfarin i R-varfarin pri čemu je vrlo bitna činjenica da je S-varfarin četverostruko potentniji od R-varfarina (Katzung i sur., 2011.).

Agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration*, FDA) 1954. godine odobrila je uvođenje varfarina u humanu medicinu kao antikoagulansa. On danas predstavlja zlatni standard kod prevencije morbiditeta i mortaliteta pacijenata s atrijskom fibrilacijom ili venskom tromboembolijom (Ageno i sur., 2012.; Wardrop i Keeling, 2008.; Barritt i Jordan, 1960.).

1.2.1. Mehanizam djelovanja varfarina

Varfarin antagonizira djelovanje vitamina K1 važnog za γ -karboksilaciju određenih glutaminskih ostataka koji olakšavaju vezanje kalcija za čimbenike koagulacije II, VII, IX, X, proteina C i proteina S (Francetić i sur., 2015.).

Blokirajući enzim vitamin K reduktazu, točnije, vitamin K epoksid reduktaza kompleks 1 (VKORC1), varfarin inhibira pretvorbu oksidiranog vitamina K u reducirani vitamin K, važan kofaktor u procesu karboksilacije faktora koagulacije te se na taj način stvaraju biološki inaktivne molekule faktora zgrušavanja (Katzung i sur., 2011.).



slika 2. Mehanizam djelovanja varfarina (preuzeto i prilagođeno prema: www.quizlet.com)

Komercijalno dostupan varfarin racemična je smjesa dvaju enantiomera s podjednakom količinom S- i R- varfarina. U Republici Hrvatskoj trenutno je dostupan samo jedan oblik pod imenom Martefarin® (varfarin-natrij) u dozama od 3 mg i 5 mg te je danas najčešće korišten oralni antikoagulans.

Oko 99% racemičnog varfarina veže se za protein plazme albumin (Katzung i sur., 2011.). Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se nakon 4 sata, a potpuni terapijski učinak kroz 2–7 dana jer varfarin sprječava stvaranje novih koagulacijskih faktora, a ne djeluje na već biološki aktivne faktore zgrušavanja. Zbog toga je kod akutnih trombotskih bolesti, kao što je venska tromboembolija, potrebno prvih 4–5 dana davati i parenteralne antikoagulanse (Ansell i sur., 2008.).

Po prestanku uzimanja varfarina također treba biti pažljiv jer će njegov učinak trajati dok se koncentracija faktora zgrušavanja ne podigne do normalne fiziološke razine. Ženski spol puno sporije eliminira S-varfarin od muškog pa žene zahtijevaju niže doze varfarina od muškaraca za jednak antikoagulantni učinak (Gong i sur., 2011.).

Varfarin je u Republici Hrvatskoj odobren za sljedeće indikacije:

- 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)

Izvan Hrvatske odobren je kod liječenja arterijske okluzivne bolesti te heparinom uzrokovane trombocitopenije (Falamić, 2015.).

1.2.2. Praćenje bolesnika na terapiji varfarinom

Laboratorijskim praćenjem protrombinskog vremena (PV) dobivamo podatak o aktivnosti varfarina. PV treba održavati na 25% normalnih vrijednost (Katzung i sur., 2011.). Raspon terapijskih doza oralnih antikoagulansa jednostavnije je definiran vrijednostima međunarodnog normaliziranog omjera (eng. *The international normalised ratio*, INR) koji zapravo predstavlja omjer PV: PV pacijenta/ srednja vrijednost normalnih PV u predmetnom laboratoriju^{ISI}. ISI je međunarodni indeks osjetljivosti, a ovisi o vrsti korištenog reagensa i instrumentima koji se koriste za određivanje protrombinskog vremena (Katzung i sur., 2011.).

Različite indikacije za uzimanje varfarina zahtijevaju različite ciljane vrijednosti INR-a. Uobičajen terapijski raspon vrijednosti INR-a je 2–3 (Keeling i sur., 2011.). Za prevenciju tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima vrijednost INR-a mora biti omjera 2,5–3,5. Za ostale indikacije vrijednost međunarodnog normaliziranog omjera treba biti 2,0–3,0 s time da je kod venskih tromboembolija u prvim danima terapije potrebno davati i parenteralne antikoagulanse. Cilj je osigurati najniži učinkoviti raspon jer su više vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR) povezane s većim rizikom krvarenja. Najčešća indikacija za uvođenje varfarina je fibrilacija atrijska za koju su dokazi koristi i učinkovitosti najbolji.



Slika 3. Raspon INR-a

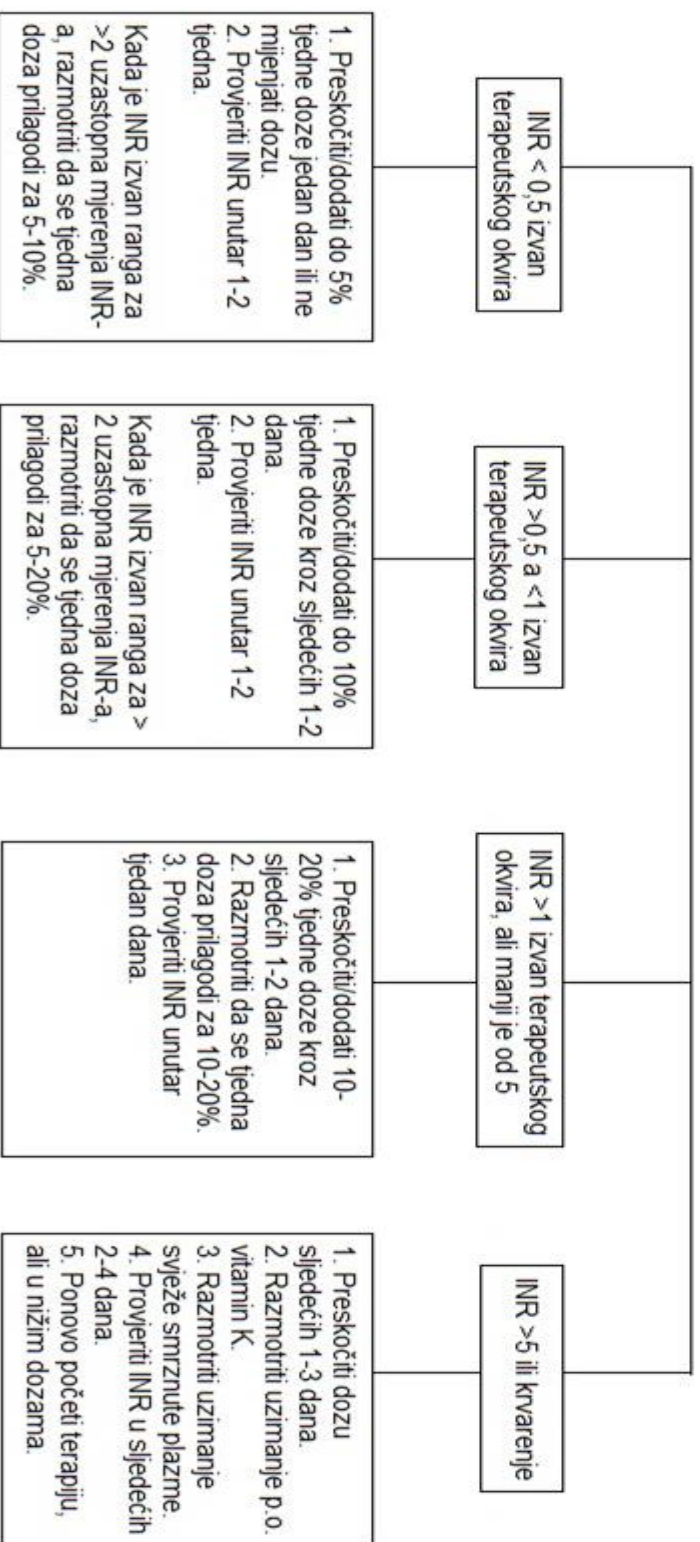
Uspješnost antikoagulacijskog liječenja varfarinom procjenjuje se na temelju vrijednosti INR-a koja mora biti u terapijskom rasponu (Keeling i sur., 2011.). Često se vrijeme tijekom kojeg je međunarodni normalizirani omjer bio u navedenim ciljanim vrijednostima (eng. *Time in therapeutic range*, TTR) prikazuje kao mjera kvalitete antikoagulacije (White i sur., 2007.). Što je vrijeme provedeno u terapijskom rasponu kraće, uspješnost liječenja je manja s većim brojem nuspojava. Osim vremena u terapijskom rasponu, korisni pokazatelji kvalitete liječenja su i broj vrijednosti INR-a unutar i izvan ciljanog terapijskog raspona, kao i broj mijenjanja doza u nekom vremenskom periodu. U praćenje bolesnika na terapiji varfarinom uključeni su i različiti zdravstveni stručnjaci. Također, bolje vrijednosti vremena provedenog u terapijskom rasponu postižu specijalizirane klinike za antikoagulacijsko liječenje u kojima su radili klinički farmaceuti (Young i sur., 2011.).

1.2.3. Doziranje varfarina

Liječenje se započinje uglavnom standardnom dozom od 5–10 mg/dan. Kod uvođenja varfarina potrebno je određivati vrijednost INR-a svaki dan tijekom prvih sedam dana terapije. Nakon početne prilagodbe uvodi se doza održavanja od 5–7 mg/dan. Redovita kontrola bolesnika koji su dugoročno na terapiji varfarinom treba biti svakih 4–6 tjedana, ovisno o prijašnjim vrijednostima te zdravstvenom statusu bolesnika (Katzung i sur., 2011.).

Smjernice za održavanje koncentracije varfarina

Kada je INR izvan terapeutskog ranga: potrebno je isključiti prolazne promjene zbog unosa vitamina K prehranom, interakcija lijekova, ostalih medicinskih stanja (pt. kongestivno zatajenje srca, tiroidnu žlijezdu, vrućicu), unosa etanola, eventualne propuštene doze varfarina u posljednjih 5 dana. Prolazne promjene ne zahtijevaju promjene u tjednoj dozi. Dovoljno je samo preskočiti ili dodati dozu.



Slika 4. Smjernice za reguliranje doze varfarina (preuzeto i prilagođeno prema: www.spectrum-health.org)

1.2.4. Utjecaji na liječenje

Na uspješno liječenje varfarinom veliki utjecaj imaju stupanj adherencije bolesnika, genetički čimbenici, prehrana bolesnika, jetrena funkcija te interakcije lijekova i hrane s varfarinom (Falamić, 2015.).

Adherencija tj. suradljivost, podrazumijeva aktivnost bolesnika, informiranje o bolesti i terapiji te pristanak na terapiju. Bolesnici koji su educirani o svojoj bolesti i terapiji, imaju bolju kontrolu nad vrijednosti INR-a te bolju kvalitetu života. Ako bolesnik preskoči jednu do dvije doze varfarina tjedno, dvostruko raste opasnost od subterapijskih vrijednosti INR-a, a bolesnici na terapiji varfarinom općenito su slabe adherencije povezane s lošijom kvalitetom liječenja (Kimmel i sur., 2007.). Smanjenje adherencije u terapiji varfarinom moguće otežavaju i složene sheme doziranja varfarina – primjena nejednakih doza kroz različite dane u tjednu kao i često mijenjanje doza zbog neadekvatnog INR-a. Adherencija bolesnika ključan je čimbenik za uspjeh svake terapije.

Učinak varfarina ovisan je o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim čimbenicima kao što su apsorpcija i metabolički klirens, to jest ista doza može različito utjecati na različite ljude. Moguća povezanost polimorfizama CYP 2C9 i VKORC1 s osjetljivošću i rezistencijom na varfarin također se moraju uzeti u obzir. Prilagodba doze može biti potrebna na temelju genotipa bolesnika.

CYP 2C9 polimorfizam uzrokuje značajne interindividualne razlike u sposobnosti metaboliziranja S-varfarina, što znači da iste doze mogu rezultirati u velikim varijacijama postignutih koncentracija S-varfarina. Bolesnici koji su klasificirani kao slabi CYP 2C9 metabolizatori uglavnom trebaju niže početne doze i doze održavanja.

Rezistencija na varfarin zbog mutacija enzima VKORC1 (vitamin K epoksid reduktaza kompleks 1) vrlo je rijetka pojava (zabilježeni su samo pojedinačni slučajevi). Tim pacijentima potrebne su 5 do 20 puta veće doze varfarina za postizanje terapijskog odgovora (www.halmed.hr).

Jako važnu ulogu ima prehrambeni status bolesnika, a najviše se odnosi na unos K vitamina putem hrane. Vitamin K unosimo prehranom iz biljaka u obliku filokinona i fitonadiona (vitamin K1), a gastrointestinalna flora sintetizira oblik vitamina K2 (menakinon).

Bolesnici koji se liječe varfarinom osjetljivi su na količinu vitamina K s obzirom da on smanjuje učinak varfarina, te je nužan konstantan adekvatan unos tog vitamina hranom (Cushman i sur., 2001.; Falamić, 2015.). Zdravi ljudi dnevno unose 90-120 mikrograma vitamina K. Pokazno je da davanje suplemenata vitamina K bolesnicima koji imaju neobjašnjive fluktuacije INR vrijednosti poboljšava uspješnost liječenja (Sconce i sur., 2007.). Najbogatiji izvori vitamina K su zeleno povrće i listovi, poput avokada, brokule, prokule, kupusa/kelja, ulja uljane repice, listova vlasca, korijandera, kože krastavca (ali ne krastavac bez kože), listova raštike, kivija, listova zelene salate, metvice, zeleni gorušice, maslinovog ulja, peršina, graška, oraščića pistacija, listova špinata, mladog luka, soje, sojinog ulja, listova čaja (ali ne sami čaj), zeleni repe ili potočarke (www.halmed.hr).

Kod bolesnika na antikoagulacijskoj terapiji varfarinom, jetra ima vrlo bitnu funkciju zbog sinteze proteina plazme – albumina te faktora koagulacije na koje varfarin djeluje. Ukoliko postoji smanjena jetrena funkcija zbog dobi ili bolesti jetre potrebne su niže doze varfarina u terapiji. Razlog je taj što smanjena jetrena funkcija rezultira smanjenom sintezom albumina i faktora koagulacije te smanjenim metaboliziranjem varfarina odnosno povećanjem njegova učinka.

Varfarin je lijek s kojim je zabilježeno najviše klinički značajnih interakcija koje uvelike utječu na kvalitetu liječenja varfarinom (Aparasu i sur., 2007.). S obzirom da se varfarin eliminira metaboliziranjem preko CYP enzima, lijekovi koji se natječu za te citokrome kao supstrati ili koji inhibiraju njihovu aktivnost mogu povećati koncentraciju varfarina u plazmi, potencijalno povećavajući rizik od krvarenja. Kod istodobne primjene tih lijekova dozu varfarina će možda trebati smanjiti i razinu praćenja povećati.

S druge strane, lijekovi koji induciraju te metaboličke puteve mogu smanjiti koncentraciju varfarina u plazmi i potencijalno dovesti do smanjene djelotvornosti. Kod istodobne primjene tih lijekova može biti potrebno povećati dozu varfarina i razinu praćenja.

Biljni lijekovi isto tako mogu promijeniti učinak varfarina. Povećanje učinka izazivaju ginkgo (Ginkgo biloba), češnjak (Allium sativum), anđelika (Angelica sinensis), papaja (Carica papaya), crvena kadulja (Salvia miltiorrhiza), a učinak mu smanjuju ginseng (Panax spp.), gospina trava (Hypericum perforatum) (www.halmed.hr).

Najvažniji su nam enzimi CYP 1A2, CYP 3A4 i karbonil reduktaze preko kojih se metabolizira R-varfarin te polimorfni enzim CYP 2C9 preko kojeg se gotovo u potpunosti metabolizira S-varfarin.

U interakciji s varfarinom rizični su slijedeći lijekovi: kinoloni, alopurinol, makrolidi, barbiturati, tiroidni hormoni, antiagregacijski lijekovi, NSAIL (Mimica-Matanović i sur., 2014.).

Tablica 1. Lijekovi koji ulaze u interakciju s varfarinom (preuzeto i prilagođeno prema: Holbrook i sur., 2005.)

Vjerojatnost	Antiinfektivni lijekovi	Kardiovaskularni lijekovi	Analgetici, antiinfalatorici	CNS lijekovi
AKTIVACIJA				
Vrlo vjerojatno	Ciprofloksacin Kotrimazol Eritromicin Flukonazol Izoniazid Metronidazol Mikonazol Vorikonazol	Amiodaron Klofibrat Diltiazem Fenofibrat Propafenon Propranolol	Fenilbutazon Piroksikam	Alkohol Citalopram Entakapon Sertralin
Vjerojatno	Amoksisilin/ klavulanska Azitromicin Klaritromicin Itrakonazol Levofloksacin Ritonavir Tetraciklin	Acetilsalicilna kiselina Fluvastatin Kinidin Ropinirol Simvastatin	Paracetamol Acetilsalicilna kiselina Celekoksib Dekstropropoksifen Interferon Tramadol	Disulfiram Kloralhidrat Fluvoksamin Fenitoin
Moguće	Amoksisilin Kloramfenikol Norfloksacin Ofloksacin Sakvinavir Terbinafin	Gemfibrozil Metolazon diizopiramid	Indometacin Leflunomid Propoksifen Tolmetin Salicilati (topički)	Felbamat
Malo vjerojatno	Cefazolin	Heparin	Metilprednizolon	Fluoksetin/Diazepam Kvetiapin
INHIBICIJA				
Vrlo vjerojatno	Grizeofulvin Rifampin Ribavirin	Kolestiramin	Mesalamin	Barbiturati Karbamazepin
Vjerojatno	Dikloksacilin Ritonavir	Bosentan	Azatioprin	Klordiazepoksid
Moguće	Terbinafin	Telmisartan	Sulfasalazin	
Malo vjerojatno	Kloksacilin	Furosemid		Propofor

1.3. Zadovoljstvo pacijenata na terapiji varfarinom

Kvaliteta života (eng. *Quality of life*, QoL), prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (eng. *World Health Organization*, WHO) iz 1947. godine, širok je pojam koji uključuje više čimbenika koji utječu na život osobe. Najčešće proučavani su društveno stanje, zdravlje, ekonomski status, zadovoljstvo i blagostanje. Percepcija kvalitete života ima za cilj upoznavanje s teškoćama života s bolesti, a različite teškoće mogu biti subjektivne i razlikuju se za svakog bolesnika (Vanheusden i sur., 2007). Dakle, kvaliteta života prikazuje bolesnikovu percepciju o njegovom zdravstvenom stanju i kako to zdravstveno stanje/bolest utječe na njegov život. Uključuje fizičke, emocionalne, socijalne te funkcionalne aspekte (Almeida i sur., 2011.).

U Bungardovom istraživanju iz 2003. godine ispitanici su zamoljeni da podijele svoja iskustva s varfarinom u odnosu na četiri specifična područja: donošenje odluka, znanje i obrazovanje, utjecaj na svakodnevni život i zadovoljstvo pacijenata. Razina znanja i razumijevanja koristi i rizika koji su povezani s terapijom varfarinom mijenja se s godinama. Stariji bolesnici (u dobi iznad 75 godina) pokazali su lošije znanje u odnosu na pacijente mlađe dobi (Bungard i sur., 2003.).

Pacijenti koji su sudjelovali u Dantasovom istraživanju (2004.) pokazali su visoku razinu zadovoljstva zbrinjavanja i nizak utjecaj terapije na njihov svakodnevni život. Većina studija koje ispituju antikoagulacijsku praksu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti koriste ankete ili druge oblike kvantitativnih metoda. Međutim, obzirom na inherentnu složenost ovakve vrste ispitivanja, vjerojatnije je da kvalitativne metode istraživanja mogu pružiti značajan dodatni uvid u kvalitetu života pacijenata na antikoagulacijskoj terapiji (Dantas i sur., 2004.).

Kronična uporaba oralnih antikoagulansa može utjecati na bolesnikovu percepciju kvalitete života kao i na njegovo zdravstveno stanje jer potiče promjene u životu bolesnika ne pokazujući direktna vidljiva simptomatska poboljšanja, a uz to ima i dobro znane rizike. Faktori kao što su hemoragijski događaji, komorbiditeti, interakcije lijekova, razina obrazovanja, dob pacijenta i trajanje liječenja imaju utjecaj na percepciju kvalitete života. Neadherentni slučajevi najčešće su oni koji izražavaju nezadovoljstvo antikoagulacijskom terapijom varfarinom (Dantas i sur., 2004.). Važnost povezanosti zadovoljstva bolesnika i adherencije ustanovljena je u prethodnim istraživanjima o antikoagulacijskoj terapiji.

Zdravlje povezano s kvalitetom života (eng. *Health-related quality of life*, HR-QoL) sve se više smatra parametarom u kliničkim odlučivanjima za kronična stanja, uključujući i dugotrajnu uporabu oralnih antikoagulanasa. Koncept kvalitete života subjektivan je jer ovisi o bolesnikovom stajalištu, a zahtijeva standardizirane instrumente kako bi optimizirao subjektivne rezultate.

Jedan od tih standardiziranih instrumenata je upitnik SF-36 (eng. *Short Form Health Survey*) koji se koristi za mjerenje kvalitete života općenito, mjerenje zadovoljstva bolesnika s medicinskom njegom uz tendenciju za socijalno poželjnim odgovorima. Takve generičke ljestvice procijenjuju strukturu koja je zajednička velikom broju pojedinaca. Na primjer, osam podljestvica na široko korištenom SF-36 instrumentu su fizičko funkcioniranje, fizička uloga, tjelesna bol, opće zdravlje, vitalnost, društvena funkcija, emocionalna uloga i mentalno zdravlje. Generički instrumenti ne samo da olakšavaju usporedbe s drugim populacijama (na primjer, između bolesnika koji su podvrgnuti antikoagulacijskog terapiji i onih s astmom), već njihova cjelovitost može pomoći u identifikaciji nekih stanja u istraživanjima koja koriste specifične instrumente (pr. DASS), a njihovi ih osnivači možda ne bi mogli predvidjeti (Samsa i sur., 2004.).

Specifične ljestvice kao što je DASS upitnik (eng. *Duke Anticoagulation Satisfaction Scale*, Ljestvica zadovoljstva antikoagulacijskom terapijom) imaju za cilj mnogo uže usmjerenje prema onim aspektima kvalitete života koja su od najvećeg značaja za određeno stanje. Proučavaju negativne učinke antikoagulacijske terapije (ograničenja, gnjavažu i teret) te pozitivne učinke (povjerenje, smirenost, zadovoljstvo). Faktori ograničenja i gnjavaže dosljedno su povezana s upitnikom SF-36 za mjerenje kvalitete života općenito, dok je pozitivan psihološki učinak u korelaciji s dobi i vremenom provedenom na antikoagulacijskoj terapiji. Izvorna verzija DASS upitnika vrlo je nov instrument za procjenu kvalitete života bolesnika na terapiji oralnim antikoagulansom varfarinom, tako da ga je teško usporediti s drugim studijama, osim onih Samse i suradnika (Pelegriño i sur., 2011.).

U idealnom slučaju, generičke i specifične ljestvice mogu pružiti podatke koji su međusobno komplementarni; generičke ljestvice obuhvaćaju široko područje, iako ne nužno i detaljno dok su specifične ljestvice detaljnije, ali ne nužno i sveobuhvatne (Samsa i sur., 2004.).

DASS upitnik pokazao se kao adekvatan instrument za procjenu kvalitete života kod bolesnika na antikoagulacijskoj terapiji varfarinom. Oba instrumenta, DASS i SF-36, jednostavni su za uporabu i lako razumljivi.

Casais je, u istraživanju provedenom u Buenos Airesu u Argentini, pokazao da je korištenje oralne antikoagulacijske terapije kod bolesnika izazvalo pozitivnu reakciju (Casais i sur., 2005.). Prema Abhayju, liječenje komplikacija s oralnim antikoagulanima, poput krvarenja, kao i gnjavaža zbog potrebne za periodičnim promatranjem, mogu smanjiti kvalitetu života bolesnika (Abhay i sur., 2007.).

Caldeira je u svom istraživanju pratio pacijente s atrijskom fibrilacijom i njihovo vrijeme provedeno u terapijskom opsegu. Rezultate je koristio kao mjeru kvalitete antikoagulacijske terapije pri čemu su se niže vrijednosti odnosile na štetne odnosno negativne događaje (Caldeira i sur., 2014.). Vrijeme provedeno u terapijskom opsegu mora biti > 71 % da varfarin bude djelotvoran (Morgan i sur., 2009.).

Novi instrumenti uvedeni su u istraživačke zajednice, omogućavajući korištenje međunarodno standardiziranih mjera u različitim populacijama. Međunarodni naponi usredotočeni su na prevladavanje kulturnih razlika kao glavnog ograničenja za postizanje tog cilja (Schmidt & Bullinger 2003, Fayers & Hays 2005).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Dosadašnja istraživanja ukazala su na važnost procjene zadovoljstva bolesnika njihovom terapijom. Rezultati ukazuju na pozitivne i negativne učinke terapije koji određuju bolesnikovo zadovoljstvo terapijom kao i njihovo ponašanje u liječenju. Varfarin je lijek koji zbog svoje uske terapijske širine i brojnih interakcija, zahtijeva veliku posvećenost i prilagodbu pacijenta, što značajno utječe na zadovoljstvo bolesnika terapijom. U svrhu procjene zadovoljstva bolesnika s antikoagulacijskom terapijom razvijen je DASS upitnik, korišten u nekoliko studija diljem svijeta.

Cilj ovoga diplomskog rada bio je procijeniti zadovoljstvo pacijenata na antikoagulacijskoj terapiji varfarinom pomoću DASS upitnika kao i njihovo razumijevanje terapije. Prema dostupnim literaturnim podacima, DASS upitnik do sada nije bio korišten na uzorku hrvatske populacije, a istraživanja zadovoljstva bolesnika njihovom terapijom vrlo su rijetka u našoj zemlji.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

Istraživanje je bilo dizajnirano kao presječno i opažajno (opservacijsko), a uključeni su zainteresirani punoljetni bolesnici koji su u vrijeme uključivanja u istraživanje koristili varfarin duže od 3 mjeseca. Uzimanje drugih lijekova i/ili prisutnost komorbiditeta nisu bili isključujući čimbenici za sudjelovanje u istraživanju.

Za potrebe ovoga diplomskog rada cilj je bio uključiti 60 pacijenata koji odgovaraju gore navedenim kriterijima. Svi pacijenti uključeni u istraživanje potpisali su Informirani pristanak (Prilog 1. Informirani pristanak). Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

3.2. Protokol

Uključivanje pacijenata u istraživanje i provođenje konzultacija bilo je provedeno u razdoblju između početka ožujka do sredine lipnja 2016. godine. Prethodno, kontaktirano je 70 ljekarni u Zagrebu i Velikoj Gorici putem e-maila, telefonski ili osobnim putem s upitom o zainteresiranosti sudjelovanja u istraživanju (Prilog 2. Molba za sudjelovanje u istraživanju). Suradnja je ostvarena s četiri ljekarne iz ljekarničkog lanca „Farmacia“, jednom ljekarnom iz ljekarničkog lanca „Vaše zdravlje“ i jednom iz „Gradske ljekarne Zagreb“ te dvije privatne ljekarne.

Bolesnicima, koji su na terapiji varfarinom, u ljekarni su se obratili magistri farmacije i upoznali ih s istraživanjem te im ponudili opciju uključivanja u istraživanje. Zainteresirani bolesnici potom su kontaktirani te je dogovoren termin razgovora. Ovisno o godinama života bolesnika i njihovom razumijevanju upitnika, razgovor s bolesnikom trajao je između 30 i 45 minuta prilikom čega su ispitanici ispunili DASS upitnik te dali demografske i relevantne kliničke podatke. Nekim pacijentima pružena je pomoć od strane magistra farmacije ili ispitivača pri ispunjavanju upitnika, dok su ostali čitali i ispunjavali upitnik samostalno.

3.3. Prikupljanje podataka

3.3.1. DASS (eng. *Duke Anticoagulation Satisfaction Scale*, Ljestvica zadovoljstva antikoagulacijskom terapijom)

DASS upitnik mjeri zadovoljstvo liječenja i kvalitetu života oralnom antikoagulacijskom terapijom (OAT) pojedinaca (www.scielo.br). DASS je upitnik sastavljen u Sjedinjenima Američkim Državama, a sastoji se od 25 pitanja koja proučavaju: negativne učinke antikoagulacijske terapije (ograničenja, gnjavažu i teret) te pozitivne učinke antikoagulacijske terapije (povjerenje, smirenost, zadovoljstvo) (Samsa i sur., 2004.).

Upitnik se može podijeliti na tri osnovne cjeline obzirom na cilj pojedinih pitanja:

- a) pitanja koja proučavaju bolesnikova ograničenja terapije: pitanja 1.-9. (npr. ograničenja u fizičkim aktivnostima zbog straha od krvarenja, ograničenja u prehrani...);
- b) pitanja koja proučavaju bolesnikov doživljaj antikoagulacijske terapije gnjavažom i teretom: pitanja 10.-17. (primjerice, redovito dnevno uzimanje lijeka, kao i planirani odlasci u laboratorij na testiranje krvi);
- c) pitanja koja proučavaju pozitivne psihološke učinke antikoagulacijske terapije: pitanja 18.-25. (uvjerenje da zbog antikoagulacijske terapije neće doći do pretjeranog zgrušavanja krvi i po život opasnih stanja).

Svako od postavljenih pitanja u upitniku ima sedam mogućih odgovora kojima su dodijeljene ocjene od 1 do 7 (vrlo malo, malo, donekle, umjereno, prilično, jako i izuzetno). Pitanja s nižim odgovorima pokazuju veće zadovoljstvo terapijom i posljedično bolju kvalitetu života. Zadovoljstvo bolesnika mjereno DASS upitnikom moglo je varirati od 25 do 175 bodova pri čemu niže ocjene upitnika ukazuju na veće zadovoljstvo korištenjem OAT, manje ograničenja, manje opterećenje te slabiji učinak lijekova na psihološko stanje bolesnika.

Sadržaj pitanja u DASS upitniku varira od specifičnog (primjerice, "U kojoj Vas mjeri mogućnost krvarenja ili pojave modrica ograničava u tjelesnim aktivnostima?) do općenitog (primjerice, "Općenito, u kojoj mjeri terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka utječe na Vaš svakodnevni život?").

Neka pitanja (primjerice "U kojoj Vam mjeri terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka ograničava unos alkoholnih pića koji biste željeli konzumirati?") odnose se na podskupinu bolesnika (u ovom slučaju onih koji konzumiraju alkohol); kada se pitanje ne odnosi na pojedinog bolesnika, od njega se traži da odgovori "vrlo malo" (Samsa i sur., 2004.).

Nezadovoljstvo antikoagulacijskom terapijom dovodi do smanjenja adherencije, rjeđih odlazaka na kontrolu INR-a, češćih odstupanja INR-a i posljedično loših kliničkih rezultata. DASS upitnik omogućuje identifikaciju razloga nezadovoljstva oralnom antikoagulacijskom terapijom što može biti presudno za uvođenje učinkovitih mjera i povećanje bolesnikove adherencije. Metodom dvostrukog prijevoda upitnik je prilagođen za primjenu na hrvatskom jeziku. (Prilog 3. DASS upitnik – hrvatska verzija).

3.3.2. Prikupljanje demografskih i kliničkih podataka

Bolesnici su, prije ispunjavanja DASS upitnika, odgovorili na šest demografskih pitanja. Od osnovnih demografskih podataka prikupljeni su podaci o spolu, dobi, bračnom stanju, zaposlenosti i stručnoj spremi ispitanika. Također, prikupljeni su podaci o indikaciji za koju je lijek varfarin propisan te vremenski period uzimanja istog, ukupan broj lijekova koji pojedini pacijent uzima te je li pacijent iskusio nuspojave uzrokovane varfarinom i jesu li one bile teže ili blaže (Prilog 4. Demografski i relevantni klinički podaci).

3.3.3. Procjena razumijevanja terapije i adherencije ispitanika

Na uzorku od 28 bolesnika prikupljeni su podaci o razumijevanju terapije i adherencije bolesnika na terapiji varfarinom. Nasumično odabrani pacijenti dodatno su odgovorili na osam pitanja kako bi se procijenio stupanj razumijevanja vlastite bolesti i propisane terapije, razina adherencije, način primjene lijeka, kontroliraju li redovito vrijednost INR-a i je li postignuta ciljna vrijednost INR-a.

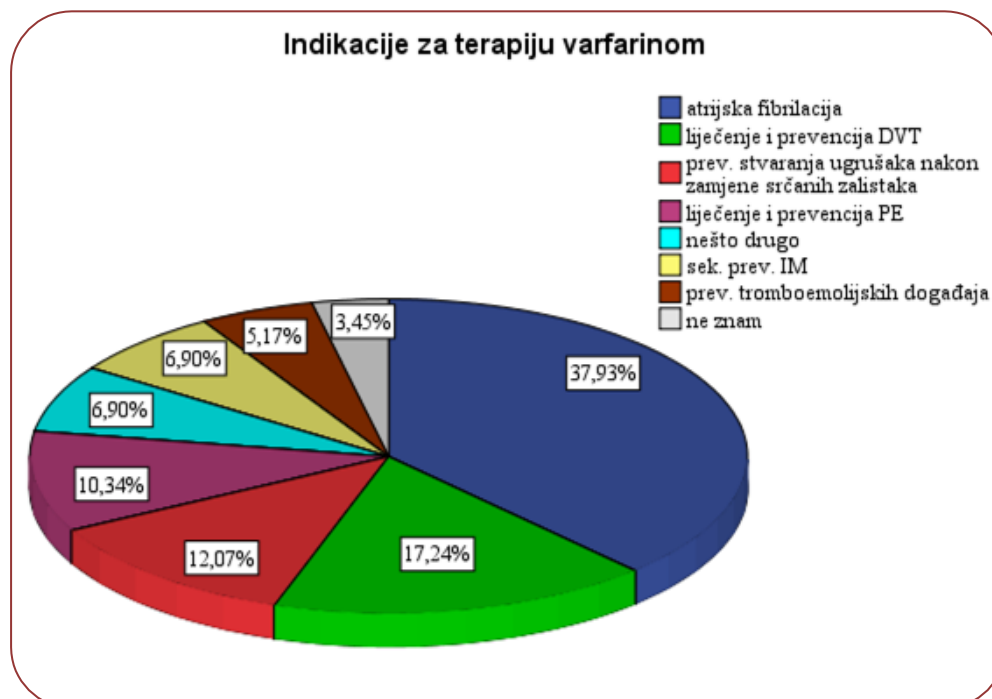
3.4. Statistička analiza

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 ili medijan i interkvartilni raspon. Za testiranje razlika između dviju skupina korišten je studentov t test, a za usporedbu više od dviju skupina korištena je ANOVA. Vrijednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 60 bolesnika, od čega je bilo 30 (50%) žena i 29 (48,3%) muškaraca. Za jednog ispitanika nedostaju demografski podaci. Prosječna dob bolesnika bila je 68,12 godina (\pm 11,96) (raspon 31-85). Većina bolesnika ima minimalno osnovnoškolsko obrazovanje, a terapiju varfarinom uzimaju u prosjeku 6,4 (\pm 6,1) godina (raspon 0-29). Najčešća indikacija za korištenje oralnog antikoagulansa varfarina u ispitivanju bila je fibrilacija atrijska (36,7%) (slika 5.).



Slika 5. Indikacije za korištenje oralnog antikoagulansa kod pacijenata

Tablica 2. Demografski podaci i karakteristike ispitanika

DOB (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	68,12 ± 11,96
SPOL (%)	
Muški	48,3
Ženski	50
BRAK (%)	
Nepoznato	1,7
U braku	65
Sam/a	6,7
Udovac/udovica	26,7
ZAPOSLLENJE (%)	
Nepoznato	1,7
Ne	1,7
Da	16,7
Mirovina	80
STRUČNA SPREMA (%)	
Nepoznato	1,7
Osnovna škola	8,3
Srednja škola	40
Viša škola	15
Fakultet i više	35
INDIKACIJA (%)	
Nepoznato	3,3
Atrijska fibrilacija	36,7
Liječenje i prevencija DVT	16,7
Liječenje i prevencija PE	10
Sekundarna prevencija IM	6,7
Prevencija tromboemolijskih događaja	5
Prev. stvaranja ugrušaka nakon zamjene srčanih zalistaka	11,7
Nešto drugo	6,7
Ne znam	3,3
GODINE UZIMANJA LIJEKA (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	6,4 ± 6,1
UKUPAN BROJ LIJEKOVA (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	5,35 ± 3,13
POJAVA KRVARENJA ILI MODRICA (%)	
Nepoznato	3,3
Bez krvarenja	55
Blaža krvarenja/modrice	36,7
Ozbiljna krvarenja	6,7
HOSPITALIZACIJA VEZANA ZA TERAPIJU VARFARINOM (%)	
Nepoznato	3,3
Ne	90
Da	6,7

DVT – duboka venska tromboza; PE – plućna embolija; IM – infarkt miokarda

Prema podacima iz ispitivanja, 55% bolesnika nije imalo nuspojave u obliku krvarenja ili pojave modrica. Od ostalih 41,7% koji su odgovorili potvrdno na pitanje o postojanju krvarenja, 36,7% prijavilo je modrice te blaža krvarenja, odnosno duže vrijeme potrebno za zacjeljivanja rana. Samo je 6,7% ispitanika imalo većih problema, koji su zahtjevali hospitalizaciju. Mnogi su pacijenti u svojoj terapiji imali veći broj lijekova – u prosjeku 5,35 ($\pm 3,13$) lijekova po bolesniku.

4.2. Analiza DASS upitnika

Zbrojem bodova svih 25 pitanja DASS upitnika izmjereno je ukupno zadovoljstvo pacijenata na antikoagulacijskoj terapiji, a mogući raspon bodova kretao se od 25–175 (25 – najviši stupanj zadovoljstva; 175 – najniži stupanj zadovoljstva). Prosječna vrijednost zbroja DASS-a ispitanog uzorka iznosila je 54,55 ($\pm 18,75$), što ukazuje na prilično visok stupanj zadovoljstva. Nešto niže zadovoljstvo bolesnika izmjereno je u istraživanju provedenom na 72 bolesnika u Brazilu gdje je zbroj DASS bodova iznosio 67,1 ($\pm 18,2$) (Almeida i sur., 2011.).

Tablica 3. Udio bolesnika s obzirom na razinu zadovoljstva terapijom

	N	%
Visoka razina zadovoljstva	51	87,9
Srednja razina zadovoljstva	6	10,3
Niska razina zadovoljstva	1	1,7

Ispitanike smo podijelili u tri skupine prema izmjerenom zadovoljstvu terapijom tj. ukupnom broju bodova; skupina s visokom razinom zadovoljstva (25-75 bodova), srednjom razinom zadovoljstva (76-125 bodova) i niskom razinom zadovoljstva (126-175). Tablica 3. prikazuje udio bolesnika s obzirom na razinu zadovoljstva terapijom. Dobiveni rezultati ukazuju na vrlo visok postotak bolesnika s visokom razinom zadovoljstva antikoagulacijskom terapijom varfarinom.

Tablica 4. Izmjereno zadovoljstvo za pojedino pitanje DASS upitnika

	N	Srednja vrijednost ± standardna devijacija
DASS1	60	1,60 ± 1,265
DASS2	60	1,40 ± 1,123
DASS3	60	2,43 ± 1,741
DASS4	60	1,30 ± 1,062
DASS5	60	1,65 ± 1,273
DASS6	60	2,70 ± 1,916
DASS7	60	1,50 ± 1,228
DASS8	59	2,37 ± 1,711
DASS9	59	2,03 ± 1,462
DASS10	59	2,20 ± 1,399
DASS11	58	2,22 ± 1,623
DASS12	59	1,92 ± 1,406
DASS13	59	1,76 ± 1,135
DASS14	59	1,61 ± 1,287
DASS15	59	1,24 ± 0,837
DASS16	60	1,85 ± 1,300
DASS17	60	3,32 ± 1,935
DASS18	60	2,67 ± 1,791
DASS19	60	2,83 ± 1,596
DASS20	60	2,82 ± 1,790
DASS21	60	3,10 ± 1,612
DASS22	60	2,00 ± 1,207
DASS23	60	3,12 ± 1,606
DASS24	60	1,88 ± 1,379
DASS25	60	3,07 ± 1,572
zbroj DASS rezultata	58	54,55 ± 18,744

Nakon analize ukupnog zadovoljstva antikoagulacijskom terapijom, obrađeno je svako pitanje zasebno. Uočeno je da su pitanja 17, 21, 23 i 25 imala najviše ocijene, što ukazuje na najniži stupanj zadovoljstva. Pitanje 17 („Općenito, koliko ste sigurni u svoje postupanje u pogledu terapije protiv stvaranja krvnih ugrušaka?“) spada u skupinu pitanja o uznemirenosti i teretu, dok su pitanja 21 („Općenito, u kojoj je mjeri terapija protiv stvaranja ugrušaka pozitivno utječe na Vaš život?“), 23 („Općenito, koliko ste zadovoljni svojom terapijom protiv stvaranja krvnih ugrušaka?“) i 25 („Koliko je vjerojatno da biste ovaj oblik terapije protiv stvaranja krvnih ugrušaka preporučili drugoj osobi s Vašom bolesti ili zdravstvenim stanjem?“) iz skupine pitanja o pozitivnim psihološkim utjecajima.

S druge strane, pitanja 4 i 15 imala su najniže ocijene, dakle ukazala su na najviši stupanj zadovoljstva bolesnika ispitanim aspektima antikoagulacijske terapije. Pitanje 4 („U kojoj mjeri mogućnost krvarenja ili pojave modrica ograničava Vašu sposobnost za plaćeni rad?“) pripada skupini pitanja vezanim za opterećenja, a pitanje 15 („U kojoj mjeri svoju terapiju protiv stvaranja krvnih ugrušaka smatrate bolnom?“) spada u skupinu pitanja koja mjere pacijentovu uznemirenost zbog terapije. S obzirom da je 80% ispitanika u mirovini nije čudno što je na pitanje 4 većina ispitanika odgovorila s „vrlo malo“ jer se na njih to pitanje ne odnosi.

Prvo istraživanje zadovoljstva bolesnika na terapiji varfarinom putem DASS upitnika, pod vodstvom Samse i suradnika, uključivalo je veći broj ispitanika (262 pacijenta), a dobiveni rezultati u skladu su s našim istraživanjem. Pitanja 17 i 21 također su imala najviše ocijene, a uz njih visoku ocijenu imalo je i pitanje 8 („U kojoj Vam mjeri terapija protiv stvaranja krvnih ugrušaka ograničava primjenu bezreceptnih lijekova (primjerice, aspirina, ibuprofena, vitamina) koje biste željeli uzeti?“). Pitanja koja su prikazala najviše zadovoljstva i imala najniže ocijene su pitanja 2 („U kojoj Vas mjeri mogućnost krvarenja ili pojave modrica ograničava u pogledu putovanja?“) i pitanje 15, što je ponovno u skladu s našim istraživanjem (Samsa i sur., 2004.).

Tablica 5. Izmjereno zadovoljstvo pojedine skupine pitanja DASS upitnika

	N	Prosječna vrijednost ± standardna devijacija
DASS OGRANIČENJA	59	16,93 ± 8,698
DASS UZNEMIRENOST I TERET	58	16,09 ± 7,352
DASS POZITIVNI UTJECAJ	60	21,48 ± 7,414
zbroj DASS rezultata	58	54,55 ± 18,744

U tablici 5 prikazani su rezultati DASS upitnika po skupinama pitanja koja predstavljaju opterećenje, uznemirenost te pozitivne psihološke utjecaje. Grupa pitanja koja se odnose na pozitivne učinke terapije varfarinom ukazuje na niži stupanj zadovoljstva u odnosu na druge dvije skupine.

Iz razgovora s bolesnicima dalo se zaključiti da bolesnici uglavnom smatraju da terapija nema pozitivnog učinka, ali isto tako ne nalaze velike negativnosti, uz iznimku onih koji su imali ozbiljna krvarenja.

Jedan od mogućih razloga je taj što varfarin ne dovodi do direktno vidljivih simptomatskih poboljšanja što može na bolesnika ostaviti dojam neučinkovitosti. Istraživanje provedeno u Brazilu imalo je nešto drugačije rezultate; najniže zadovoljstvo izmjereno je za skupinu pitanja o uznemirenosti zbog terapije varfarinom ($23,7 \pm 2,0$) (Almeida i sur., 2011.).

Određivanje stupnja zadovoljstva putem DASS upitnika ima za cilj usmjeravanje aspektima kvalitete života koji su najznačajniji za bolesnika na antikoagulacijskoj terapiji. Ispitivanje kvalitete života bolesnika (eng. *Health-related Quality of Life*, HRQoL) postala je važna komponenta javnog zdravstvenog nadzora i općenito se smatra valjanim pokazateljem nezadovoljenih potreba i ishoda intervencije. Pokazalo se da bolesnikova kvaliteta života ovisi o njegovoj percepciji bolesti i terapije, potrebi za zdravstvenom skrbi i njegovim preferencijama za liječenjem te ishodima terapije. Rezultati ispitivanja kvalitete života znanstveno dokazuju utjecaj zdravlja na kvalitetu života, izdižući se iznad paradigme koja je ograničena samo na ono što se može vidjeti pod mikroskopom (<http://www.cdc.gov>).

4.3. Povezanost zadovoljstva antikoagulacijskom terapijom s demografskim i općim podacima

Određene karakteristike bolesnika mogle su utjecati na pozitivnu ili negativnu percepciju kvalitete života. Napravljena je usporedba bodova dobivenih DASS upitnikom između različitih skupina ispitanika ovisno o spolu, dobi, pojavi krvarenja i bračnom stanju.

Tablica 6. Povezanost DASS rezultata s demografskim i općim podacima

VARIJABLA		DASS (srednja vrijednosti \pm SD)	P
SPOL	M	47,54 \pm 10,49	0,007*
	Ž	58,76 \pm 18,54	
DOB (godine)	<65	57,33 \pm 19,57	0,102**
	65-75	48,64 \pm 12,71	
	>75	57,94 \pm 17,03	
KRVARENJA	DA	52,00 \pm 16,043	0,875*
	NE	53,72 \pm 16,27	
SUŽIVOT	u braku	50,86 \pm 13,44	0,227**
	samci	63,50 \pm 34,97	
	udovci	56,19 \pm 15,15	

* T-test; ** ANOVA test

Rezultati su pokazali statistički značajnu razliku u DASS bodovima (stupnju zadovoljstva) ovisno o spolu pri čemu je zadovoljstvo muškaraca antikoagulacijskom terapijom varfarinom bilo veće nego u žena ($p < 0,008$).

Naime, u nekoliko slučajeva muški ispitanici naglasili su kako za njih terapija varfarinom znači „samo još jednu tabletu u nizu“ te kako se time ne žele zamarati. Još jedan od mogućih razloga za ovakve rezultate može biti i taj što se vrlo često žene brinu za terapiju svojih muževa što može imati utjecaja na njihovu pozitivnu percepciju kvalitete života.

Iako nije nađena statistički značajna razlika u DASS bodovima između različitih skupina ostalih proučavanih varijabli, dobiveni rezultati ukazuju na trend da su osobe između 65. i 75. godine života zadovoljnije terapijom varfarinom od onih mlađih i starijih. Razlozi za ovakve rezultate mogu biti brojni.

Neki bolesnici u toj dobi već su godinama na terapiji varfarinom pa su prilagodili svoje životne navike i prihvatili svoju bolest. Mlađi bolesnici dosta teško prihvaćaju da njihova bolest zahtjeva kroničnu upotrebu lijekova, ljuti su i uznemireni pa je time zadovoljstvo i kvaliteta života prilično narušena. Istraživanje Casaisa i suradnika pokazalo je kako osobe koje su manje od godinu dana na terapiji oralnim antikoagulansima imaju negativnu percepciju kvalitete života (Casais i sur., 2005.). S druge strane, jako stari pacijenti osjećaju opterećenje zbog konstantne potrebe za reguliranjem INR-a, umorni su i bolesni, teško im se prisjetiti jesu li taj dan popili svoju tabletu i u kojoj dozi. U brazilskom istraživanju bolesnici između 41. i 65. godine života imali su veću kvalitetu života u odnosu na mlađe, odnosno starije bolesnike (Almeida i sur., 2011.).

Nadalje, ovisno o bračnom statusu uočen je trend prema kojemu su osobe u braku zadovoljnije terapijom varfarinom u odnosu na one koje su same, a posebice u odnosu na udovice/udovce. Ovakvi rezultati ne čude jer je većini ljudi uvijek lakše ako se ima na koga osloniti, a bolesnicima je briga i pomoć još potrebija.

Kada bolesnik ima uza sebe obitelj koja mu svakodnevno pruža potporu, pomaže u pridržavanju terapije ili podsjeća na važnost uzimanja lijeka, moguće je da je percepcija kvalitete života takvih pacijenata veća. Do sada nije pronađeno istraživanje u kojem se ispitalo zadovoljstvo antikoagulacijskom terapijom varfarinom ovisno o bračnom statusu, prema tome ne možemo usporediti dobivene rezultate s drugim studijama.

Broj bolesnika koji su zbog terapije varfarinom bili hospitalizirani bio je premalen da bi se napravila valjana analiza i da bi se mogao donijeti valjani zaključak. Bilo bi zanimljivo na većem uzorku ispitati utjecaj hospitalizacije na zadovoljstvo bolesnika antikoagulacijskom terapijom s obzirom da je već na malom broju bolesnika vidljiv viši zbroj DASS bodova, odnosno niže zadovoljstvo u bolesnika koji su bili hospitalizirani.

4.4. Procjena razumijevanja terapije i adherencije ispitanika

Na uzorku od 28 ispitanika (11 žena i 17 muškaraca), prosječne dobi 68 godina ($\pm 10,59$) (raspon 38-82), napravljene su dodatne analize bolesnikovog razumijevanja vlastite terapije te adherencije.

Kao što je vidljivo iz rezultata prikazanih u tablici 6, većina bolesnika na terapiji varfarinom bila je adherentna i redovito su išli na vađenje krvi u svrhu prećenja INR vrijednosti. Ovi rezultati su zanimljivi obzirom da je adherencija za većinu kroničnih bolesti niža, to jest kreće se između 32–51% (Majet AY., 2016.). Visoka adherencija bolesnika prikazana u tablici 6 može biti posljedica neistinitih odgovora ispitanika, međutim strah od lijeka te od posljedica neredovitog uzimanja terapije mogući su razlozi visoke adherencije bolesnika.

S obzirom na mali uzorak, preporučuje se provesti dodatna istraživanja koja bi mogla bi doprinijeti boljem liječenju što bi posljedično poboljšalo kvalitetu života bolesnika na oralnoj antikoagulacijskoj terapiji varfarinom.

Tablica 6. Razumijevanje terapije i adherencija ispitana na manjem uzorku

	N		%
RAZUMIJEVANJE BOLESTI I TERAPIJE	27	Visoko	33
		Srednje	48,15
		Nisko	18,52
ADHERENCIJA	28	Adherentan	89,28
		Ponekad zaboravi	10,71
VAĐENJE KRVI U SVRHU PRAĆENJA INR-a	28	Redovito (kad treba)	82,14
		Kad pacijent misli da treba	3,57
		Neredovito	14,28
DOZIRANJE	28	Poštuje propisanu dozu	75
		Sam si slaže doze	10,71
		Ne znam	14,29
INR – ciljana vrijednost	28	Ne	39,29
		Da	42,86
		Ne znam	17,86

5. ZAKLJUČAK

U okviru ovoga diplomskog rada ispitivalo se zadovoljstvo bolesnika antikoagulacijskom terapijom varfarinom pomoću DASS upitnika. Na temelju rezultata i rasprave može se zaključiti sljedeće:

- Analiza DASS upitnika pokazala je visoko zadovoljstvo pacijenta na antikoagulacijskoj terapiji varfarinom. Prosječna vrijednost zbroja DASS-a je 54,55 (\pm 18,75).
- Pitanja o pozitivnom utjecaju terapije na bolesnika (21), o zadovoljstvu terapijom (23) i o mogućoj preporuci iste terapije nekoj drugoj osobi (25), nalaze se u grupi pitanja o pozitivnim psihološkim utjecajima, a rezultati tih pitanja pokazala su najviše nezadovoljstva među bolesnicima. Pacijenti uglavnom smatraju da terapija varfarinom nema pozitivan učinak.
- Analizom DASS upitnika, dobivena je statistički značajna razlika u zadovoljstvu bolesnika na terapiji varfarinom između muškaraca i žena. Pokazano je veće zadovoljstvo muškaraca korištenjem antikoagulacijske terapije varfarina.
- Uočen je trend većeg zadovoljstva terapijom u osoba koje su u braku u odnosu na samce ili udovce.
- Vidljiv je trend nižeg zadovoljstva terapijom varfarinom osoba mlađih od 65 i starijih od 75 godina.
- Na manjem uzorku napravljeno je preliminarno istraživanje o adherenciji bolesnika i njihovom razumijevanju antikoagulacijske terapije. Rezultati ukazuju na potrebu za daljnjim istraživanjima na većem uzorku, kako bi se mogli donijeti valjani zaključci, a u svrhu davanja preporuke za povećanje kvalitete života bolesnika na antikoagulacijskoj terapiji.

6. LITERATURA

Abray KD, Paul DW, Oliver JC, Robert MW. The impact of long-term warfarin on the quality of life of elderly people with atrial fibrillation. *Age and Ageing*, 2007, 36, 95-97.

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, 9th 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.

Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th edition. *Chest*, 2008, 133, 160S.

Aparasu R, Baer R, Aparasu A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. *Res Social Adm Pharm*, 2007, 3, 426-37.

Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet*, 1960, 1, 1309–1312.

Bikdeli B, Gupta A, Mody P, Lampropulos JF, Dharmarajan K. Most Important Outcomes Research Papers on Anticoagulation for Cardiovascular Disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes Topic Review*, 2015, e65-e67.

Bungard T, Ghali W, McAlister F, Buchan A, Cave A, Hamilton P, Mitchell L, Shuaib A, Teo K, Tsuyuki R. The relative importance of barriers to the prescription of warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Can J Cardiol*, 2003, 19, 280-284.

Caldeira D, Cruz I, Morgado G, Stuart B, Gomes C, Martins C, João I, Pereira H. Evaluation of time in therapeutic range in anticoagulated patients: a single-center, retrospective, observational study. *BMC Research Notes*, 2014, 7, 891.

Casais P, Meschengieser SS, Sanchez-Luceros A, Lazzari MA. Patients' Perceptions Regarding Oral Anticoagulation Therapy and its Effect on Quality of Life. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21, 1085-1090.

Centers for Disease Control and Prevention: Health-Related Quality of Life, <http://www.cdc.gov/hrqol/concept.htm>, pristupljeno 31.8.2016.

Cushman M, Booth SL, Possidente CJ et al. The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. *Br J Haematol*, 2001, 112, 572.

Silva Carvalho AR, 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, pristupljeno 12.6.2016.

Dantas GC, Thompson BV, Manson JA, Tracy CS, Upshur REG. Patients' perspectives on taking warfarin: qualitative study in family Practice. *BMC Family Practice*, 2004, 5, 15.

Falamić S. Kvaliteta antikoagulacijskog liječenja varfarinom i mogući utjecaj interakcija lijekova, Specijalistički rad, 2015.

Farmakologija – poremećaj zgrušavanja, <https://quizlet.com/48657110/pharmacology-coagulation-disorder-drugs-flash-cards/>, pristupljeno: 10.6.2016.

Fayers PM, Hays RD. Assessing Quality of Life in Clinical Trials, 2nd edition, Oxford University Press, New York, 2005.

Francetić I. i suradnici. Farmakoterapijski priručnik, Medicinska naklada, 2015.

Gong IY, Schwarz UI, Crown N et al. Clinical and genetic determinants of warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics during treatment initiation. *Plos one*, 2011, 6, 1-12.

Holbrook AM, Pereira J, Labiris R et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*, 2005, 165, 1095-106.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija, Medicinska naklada, 2011.

Keeling D, Baglin T, Tait C et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin, 4th edition. *Br J Haematol*, 2011, 154, 311-324.

Kimmel SE, Chen Z, Price M et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. *Arch Intern Med*, 2007, 167, 229-35.

Mayet AY. Patient adherence to warfarin therapy and its impact on anticoagulation control. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2016, 24, 29-34.

Morgan CLI, McEwan P, Tukiendorf A. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thrombo Res*, 2009, 124, 37-41.

Pelegriño FM, Dantas RAS, Corbi ISA, da Silva Carvalho AR, Schmidt A, Filho AP. Cross-cultural adaptation and psychometric properties of the Brazilian–Portuguese version of the Duke Anticoagulation Satisfaction Scale. *J Clin Nurs*, 2011, 1-9.

Popović B, Quadranti NR, Matanović SM, Lisica ID, Ljubotina A, Duliba DP, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing in elderly outpatients in Croatia. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70, 737-44.

Republika Hrvatska - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode, Sažetak opisa svojstava lijeka, http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-01-130.pdf, pristupljeno 8.6.2016.

Samsa G, Matchar DB, Dolor RJ, Wiklund I, Hedner E, Wygant G, Hauch O, Marple CB, Edward R. A new instrument for measuring Anticoagulationrelated quality of life: development and preliminary validation. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2004, 2, 22-33.

Schmidt S, Bullinger M. Current issues in cross-cultural quality of life instrument development. *Arch Phys Med Rehabil*, 2003, 84, S29–34.

Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood*, 2007, 109, 2419-23.

Vanheusden LMS, Santoro DC, Bragança EO, Fagundes MLA, Tura BR, Arantes LB, Silva MSM, David AMC, Sá RMS, Filho FESC. Avaliação da Qualidade de Vida em Pacientes com Fibrilação Atrial Submetidos à Ablação por Cateter. *Revista SOCERJ*, 2007, 20, 198-204.

Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol*, 2008, 141, 757-763.

Warfarin Interactions With Drugs, Herbals, Foods And Labs, <http://www.spectrum-health.org/physicians/toolkits>, pristupljeno 12.6.2016.

White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*, 2007, 167, 239–245.

Young S, Bishop L, Twells L, Dillon C, Hawboldt J, O'shea P. Comparison of pharmacist managed anticoagulation with usual medical care in a family medicine clinic. *BMC Fam. Pract*, 2011, 12, 88.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Varfarin je oralni antikoagulans koji se najčešće koristi u prevenciji tromboembolijskih komplikacija i duboke venske tromboze u bolesnika s atrijskom fibrilacijom ili venskom tromboembolijom. Kronična uporaba ovog lijeka zahtjeva od bolesnika veliki angažman i samokontrolu te može uvelike utjecati na percepciju kvalitete života. DASS (*Duke Anticoagulation Satisfaction Scale*) upitnik osmišljen je kako bi se izmjerilo zadovoljstvo liječenja i kvaliteta života u bolesnika na terapiji oralnim antikoagulansima.

Cilj ovog istraživanja bio je izmjeriti zadovoljstvo bolesnika na antikoagulacijskoj terapiji varfarinom uz pomoć DASS upitnika i dodatno istražiti pacijentovo razumijevanje terapije. Presječno opservacijsko istraživanje bilo je provedeno je od ožujka do lipnja 2016. godine s javnim i privatnim ljekarnama na području Zagreba i Velike Gorice. U istraživanje su bili uključeni punoljetni bolesnici na terapiji varfarinom duže od tri mjeseca.

Za svakog ispitanika prikupljeni su demografski i relevantni klinički podaci te su bolesnici ispunili DASS upitnik. Etičko povjerenstvo Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu odobrilo je provedbu ovog istraživanja.

U studiju je bilo uključeno 60 bolesnika prosječne dobi 68,12 (\pm 11,96) godina (raspon 31-85) koji su u prosjeku koristili 5,35 (\pm 3,13) lijekova (raspon 1-14). Zbrojem bodova svih 25 pitanja DASS upitnika izmjereno je ukupno zadovoljstvo bolesnika na antikoagulacijskoj terapiji, a mogući raspon bodova kretao se od 25–175 (25 – najviši stupanj zadovoljstva; 175 – najniži stupanj zadovoljstva). Prosječna vrijednost zbroja DASS-a ispitivanog uzorka iznosila je 54,55 (\pm 18,75), što ukazuje na prilično visok stupanj zadovoljstva. Osim zadovoljstva bolesnika, analizirana je i povezanost DASS rezultata s demografskim i općim podacima. Proučavani podaci pokazali su statistički značajnu razliku u zadovoljstvu ispitanika u odnosu na spol te je zadovoljstvo muškaraca antikoagulacijskom terapijom varfarinom bilo veće nego u žena ($p < 0,008$).

Ovo istraživanje je po prvi puta na uzorku hrvatske populacije istražilo zadovoljstvo i kvalitetu života bolesnika na terapiji varfarinom korištenjem hrvatske verzije DASS upitnika i time dalo preliminarne rezultate (dobivene na malom uzorku) o utjecaju terapije varfarina na kvalitetu života bolesnika.

Warfarin is an oral anticoagulant that is mostly used for the prevention of thromboembolism complications and deep vein thrombosis in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism. Chronic use of this medication requires great commitment and self-control and can greatly affect patient's perception of quality of life. DASS (Duke Anticoagulation Satisfaction Scale) questionnaire is designed to measure treatment satisfaction and quality of life in patients treated with oral anticoagulants.

The aim of this study was to measure the satisfaction of patients on anticoagulant therapy with warfarin with the help of DASS questionnaire and to study further the patient's understanding of therapy. A cross-sectional observational study was conducted from March to June 2016 in collaboration with public pharmacies from Zagreb and Velika Gorica. The study involved adult patients who had been on warfarin therapy for more than three months.

For each examinee demographic and relevant clinical data were gathered and patients fulfilled the DASS questionnaire. The Ethics Committee from the Faculty of Pharmacy and Biochemistry from University of Zagreb has approved the implementation of this study.

The study included 60 patients with an average age of 68.12 (\pm 11.96) years (range 31-85) that used an average of 5.35 (\pm 3.13) drugs (range 1-14). The total of 25 questions in DASS questionnaire measured the overall satisfaction in patients on anticoagulants, with possible range of points ranged from 25 to 175 (25 - the highest level of satisfaction; 175 - the lowest level of satisfaction).

The average value of the sum of the DASS test sample was 54.55 (\pm 18.75), indicating a fairly high level of satisfaction. In addition to patient satisfaction, we analysed the connection of DASS results with demographic and general data. Obtained material showed a statistically significant difference in the satisfaction of examinees with respect to sex, concluding that satisfaction with warfarin anticoagulation therapy in men was greater than in women ($p < 0.008$).

This research was executed for the first time using the Croatian version of the DASS questionnaire on the Croatian population with the aim to investigate satisfaction and quality of life of patients on warfarin therapy and thus gave preliminary results (obtained on a small sample) on the impact that warfarin therapy has on the quality of patients' lives.

8. PRILOZI

8.1. Informirani pristanak

INFORMIRANI PRISTANAK

KVALITETA ŽIVOTA PACIJANTA NA TERAPIJI VARFARINOM

Mentorica: dr.sc. Maja Ortner-Hadžiabdić

Studentica: Martina Drljanovčan, 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 utječe 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, njihovih ograničenja zbog terapije, te procjene njihovog znanja i razumijevanja terapije varfarinom. S dva upitnika istražiti ćemo utječe li varfarin 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 troše u kroničnoj terapiji (duže od 3 mjeseca).

2.4. Kriteriji isključivanja

Iz istraživanja se isključuju pacijenti koji nisu na kroničnoj terapiji varfarinom, 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 utječe 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 Martinu Drljanovčan na mobitel 098/ 736 022, 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 zakinit/a za svoja prava u sustavu osnovnoga zdravstvenog osiguranja.

Vlastoručnim potpisom potvrđujem dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju.

(ime i prezime bolesnika)

(potpis bolesnika)

(datum)

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

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

(datum)

8.2. Molba za sudjelovanje u istraživanju



FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET
Ante Kovačića 1
10 000 Zagreb

MOLBA

Predmet: Molba za suradnju u provedbi istraživanja u svrhu izrade diplomskog rada

Poštovani,

studentica sam pete godine Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta u Zagrebu. Trenutno izrađujem diplomski rad iz područja farmakoterapije pod mentorstvom dr. sc. Maje Orner Hadžiabdić. Tema mog rada je „Kvaliteta života pacijenata na terapiji varfarinom“. U svrhu izrade rada predviđen je razgovor s pacijentima s ciljem boljeg razumijevanja ponašanja pacijenata na terapiji varfarinom, njihovih ograničenja zbog terapije, te procjene njihovog znanja i razumijevanja terapije varfarinom.

Ovim putem htjela bih Vas zamoliti za dopuštenje da dođem u Vašu ljekarnu i da uz Vašu pomoć prikupim dovoljan broj pacijenta koji su voljni sudjelovati u istraživanju. Zainteresirani pacijenti bi uz moju pomoć ispunili DASS upitnik (Duke Anticoagulation Satisfaction Scale) i upitnik kvalitete života (SF-36) te je predviđeno da bi razgovor s njima trajao oko 30 minuta. Pacijenti bi bili upoznati s ciljem i procesom istraživanja te bi potpisali informirani pristanak koji je odobren od Etičkog povjerenstva Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Istraživanje ni na koji način neće ometati rutinski rad ljekarne.

Slazete li se, molim Vas da mi se javite telefonskim putem na broj mobitela 098/ 736 022 ili putem e-mail adrese martina.drljanovcan@gmail.com. Molim Vas da pacijente na varfarinu informirate o mogućnosti sudjelovanja u istraživanju te uzmete kontakt zainteresiranih koji biste onda meni prosljedili ili da s njima dogovorite termin ponovnog dolaska kada bih i ja tamo bila prisutna.

Za bilo kakva pitanja ili prijedloge, slobodno mi se javite putem gore navedenih e-maila ili mobitela. Zahvaljujem Vam na suradnji.

Srdačan pozdrav,
Martina Drljanovčan

Privitak sadrži upitnike za pacijente.

U Zagrebu, 25. siječnja 2016.

8.3. DASS upitnik

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 **tjelesnim aktivnostima** (npr. kućanski poslovi, vrtlarstvo, ples, sportovi ili nešto drugo što biste inače radili)?

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

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

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

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

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

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

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

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

vrlo malo malo donekle umjereno prilično jako izuzetno

Terapija protiv 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 povremenim 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 **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

8.4. Demografski i relevantni podaci

OSNOVNI PODACI

INICIJALI: _____

DOB: _____

SPOL: M Ž

BRAČNO STANJE: U BRAKU SAM/A UDOVAC/UDOVICA

JESTE LI ZAPOSLENI: DA NE U MIROVINI

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

8.5. Dodatna pitanja o razumijevanju terapije

Je li Vam itko ikad objasnio za što se koristi lijek varfarin (Martefarin)? Jeste li voljni još malo popričati o svojoj terapiji varfarinom?

NE

- Možete li možda navesti razlog?
 - Smatrate da znate sve što treba o tom lijeku?
 - Bojite se/ ne volite razmišljati o problemima vezanim uz terapiju (nuspojave, komplikacije)?

DA

- Je li Vam itko ikada objasnio koja je uloga varfarina u Vašoj terapiji, kako on djeluje?
- Uzimate li svakodnevno svoju terapiju? Kako regulirate doze?
- Znate li kakva treba biti prehrana na terapiji varfarinom?
- Znate li koje su moguće komplikacije zbog korištenja ovog lijeka?
- Znate li da ovaj lijek ulazi u interakcije (mnogi drugi lijekovi imaju utjecaja na djelovanje varfarina)?
- Pratite li redovito INR? Vadite li krv redovito, kako Vam je propisao liječnik?

Imate li Vi još neko pitanje?

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Centar za primijenjenu farmaciju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

ZADOVOLJSTVO BOLESNIKA ANTIKOAGULACIJSKOM TERAPIJOM VARFARINOM

Martina Drljanovčan

SAŽETAK

Varfarin je oralni antikoagulans koji se najčešće koristi u prevenciji tromboembolijskih komplikacija i duboke venske tromboze u pacijenata s atrijskom fibrilacijom ili venskom tromboembolijom. Kronična uporaba ovog lijeka zahtjeva od pacijenta veliki angažman i samokontrolu te može uvelike utjecati na percepciju kvalitete života. DASS (*Duke Anticoagulation Satisfaction Scale*) upitnik osmišljen je kako bi se izmjerilo zadovoljstvo liječenja i kvaliteta života u pacijenata na terapiji oralnim antikoagulansima.

Cilj ovog istraživanja bio je izmjeriti zadovoljstvo pacijenata na antikoagulacijskoj terapiji varfarinom uz pomoć DASS upitnika i dodatno istražiti pacijentovo razumijevanje terapije. Presječno opservacijsko istraživanje bilo je provedeno je od ožujka do lipnja 2016. godine s javnim ljekarnama na području Zagreba i Velike Gorice. U istraživanje su bili uključeni punoljetni pacijenti na terapiji varfarinom duže od tri mjeseca.

Za svakog ispitanika prikupljeni su demografski i relevantni klinički podaci te su pacijenti ispunili DASS upitnik. Etičko povjerenstvo Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu odobrilo je provedbu ovog istraživanja.

U studiju je bilo uključeno 60 pacijenta prosječne dobi 68,12 (\pm 11,96) godina (raspon 31-85) koji su u prosjeku koristili 5,35 (\pm 3,13) lijekova (raspon 1-14). Zbrojem bodova svih 25 pitanja DASS upitnika izmjereno je ukupno zadovoljstvo pacijenata na antikoagulacijskoj terapiji, a mogući raspon bodova kretao se od 25–175 (25 – najviši stupanj zadovoljstva; 175 – najniži stupanj zadovoljstva). Prosječna vrijednost zbroja DASS-a ispitivanog uzorka iznosila je 54,55 (\pm 18,75), što ukazuje na prilično visok stupanj zadovoljstva. Osim zadovoljstva pacijenata, analizirana je i povezanost DASS rezultata s demografskim i općim podacima. Proučavani podaci pokazali su statistički značajnu razliku u zadovoljstvu ispitanika u odnosu na spol te je zadovoljstvo muškaraca antikoagulacijskom terapijom varfarinom bilo veće nego u žena ($p < 0,008$).

Ovo istraživanje je po prvi puta na uzorku hrvatske populacije istražilo zadovoljstvo i kvalitetu života pacijenata na terapiji varfarinom korištenjem hrvatske verzije DASS upitnika i time dalo preliminarne rezultate (dobivene na malom uzorku) o utjecaju terapije varfarina na kvalitetu života pacijenata.

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

Rad sadrži: 46 stranica, 5 grafička prikaza, 6 tablica i 36 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: varfarin; kvaliteta života; zadovoljstvo; DASS; antikoagulans

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

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

Dr. sc. Lidija Bach Rojcky, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Ivan Pepić, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2016.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Centre for Applied Pharmacy
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Republic of Croatia

Diploma thesis

PATIENT SATISFACTION WITH ANTICOAGULANT WARFARIN THERAPY

Martina Drljanovčan

SUMMARY

Warfarin is an oral anticoagulant that is mostly used for the prevention of thromboembolism complications and deep vein thrombosis in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism. Chronic use of this medication requires great commitment and self-control and can greatly affect patient's perception of quality of life. DASS (Duke Anticoagulation Satisfaction Scale) questionnaire is designed to measure treatment satisfaction and quality of life in patients treated with oral anticoagulants.

The aim of this study was to measure the satisfaction of patients on anticoagulant therapy with warfarin with the help of DASS questionnaire and to study further the patient's understanding of therapy. A cross-sectional observational study was conducted from March to June 2016 in collaboration with public pharmacies from Zagreb and Velika Gorica. The study involved adult patients who had been on warfarin therapy for more than three months.

For each examinee demographic and relevant clinical data were gathered and patients fulfilled the DASS questionnaire. The Ethics Committee from the Faculty of Pharmacy and Biochemistry from University of Zagreb has approved the implementation of this study.

The study included 60 patients with an average age of 68.12 (\pm 11.96) years (range 31-85) that used an average of 5.35 (\pm 3.13) drugs (range 1-14). The total of 25 questions in DASS questionnaire measured the overall satisfaction in patients on anticoagulants, with possible range of points ranged from 25 to 175 (25 - the highest level of satisfaction; 175 - the lowest level of satisfaction).

The average value of the sum of the DASS test sample was 54.55 (\pm 18.75), indicating a fairly high level of satisfaction. In addition to patient satisfaction, we analysed the connection of DASS results with demographic and general data. Obtained material showed a statistically significant difference in the satisfaction of examinees with respect to sex, concluding that satisfaction with warfarin anticoagulation therapy in men was greater than in women ($p < 0.008$).

This research was executed for the first time using the Croatian version of the DASS questionnaire on the Croatian population with the aim to investigate satisfaction and quality of life of patients on warfarin therapy and thus gave preliminary results (obtained on a small sample) on the impact that warfarin therapy has on the quality of patients' lives.

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

Thesis includes: 46 pages, 5 figures, 6 tables and 36 references. Original is in Croatian language.

Keywords: warfarin; Quality of Life; satisfaction; DASS; anticoagulant

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

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

Lidija Bach Rojecky, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Ivan Pepić, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

The thesis was accepted: September 2016