

# Utjecaj poznavanja uputa vezanih uz prehranu i prehrambenih navika na učinkovitost antikoagulantne terapije varfarinom kod pacijenata u ruralnim sredinama

---

Kurtović, Jelena

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:109:517153>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-30**

REPOZITORIJ

PTF OS

PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

dabar  
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK**

**Jelena Kurtović**

**UTJECAJ POZNAVANJA UPUTA VEZANIH UZ PREHRANU I  
PREHRAMBENIH NAVIKA NA UČINKOVITOST ANTIKOAGULANTNE  
TERAPIJE VARFARINOM KOD PACIJENATA U RURALNIM  
SREDINAMA**

SPECIJALISTIČKI RAD

Osijek, listopad, 2021.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku  
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek  
Zavod za primijenjenu kemiju i ekologiju  
Katedra za ekologiju i toksikologiju  
Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Hrvatska

**Poslijediplomski specijalistički studij nutricionizma****Znanstveno područje:** Biotehničke znanosti**Znanstveno polje:** Nutricionizam**Nastavni predmet:** Interakcija hrane i lijekova**Tema rada** je prihvaćena na IV. redovitoj sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek u akademskoj godini 2019./2020. održanoj 30. siječnja 2020.**Mentor:** prof. dr. sc. *Tomislav Klapac***Utjecaj poznavanja uputa vezanih uz prehranu i prehrambenih navika na učinkovitost antikoagulantne terapije varfarinom kod pacijenata u ruralnim sredinama***Jelena Kurtović, 0006022761/2019*

**Sažetak:** *Varfarin se već desetljećima koristi u terapiji i prevenciji tromboembolijskih stanja različite etiologije. Zahtijeva pažljivo praćenje pacijenta i adekvatnu edukaciju. Cilj ovog rada bio je putem ankete procijeniti znanje pacijenata o utjecaju prehrane i dodataka prehrani na antikoagulantni učinak varfarina. Udio vremena provedenog u terapijskom rasponu (TTR, Time in Therapeutic Range) je izračunat metodom po Rosendaalu iz prikupljenih vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR, International Normalised Ratio) ispitanika. Bilo je uključeno 72 ispitanika iz ruralnih područja. Srednji broj točnih odgovora po ispitaniku je iznosio 5,3 od 11. Statistički značajna korelacija ( $r = 0,278$ ;  $p = 0,044$ ) utvrđena je između primanja ispitanika i broja točnih odgovora u anketi. TTR je bio značajno viši kod ciljnog INR-a 2-3 u odnosu na ciljni INR 2,5-3,5 ( $p = 0,016$ ). Korelacija prosječnih mjesečnih primanja ( $r = -0,260$ ;  $p = 0,06$ ) i trajanja terapije varfarinom ( $r = 0,215$ ;  $p = 0,07$ ) s TTR-om bila je blizu statističke značajnosti. Budući da viši stupanj znanja pacijenata o varfarinu vodi boljim kliničkim ishodima, očita je potreba za kontinuiranim edukacijskim strategijama koje će biti pristupačnije i razumljivije pacijentima.*

**Ključne riječi:** varfarin, procjena znanja, TTR, prehrana, ruralni pacijenti**Rad sadrži:** 61 stranicu  
10 slika  
17 tablica  
1 prilog  
57 literaturnih referenci**Jezik izvornika:** Hrvatski**Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranuspecijalističkog rada:**

- |  |               |
|--|---------------|
| 1. prof. dr. sc. <i>Maja Miškulin</i>          | predsjednik   |
| 2. prof. dr. sc. <i>Tomislav Klapac</i>        | član-mentor   |
| 3. izv. prof. dr. sc. <i>Ines Banjari</i>      | član          |
| 4. izv. prof. dr. sc. <i>Dajana Gašo-Sokač</i> | zamjena člana |

**Datum obrane:** 8. listopada 2021.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u** Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

POSTGRADUATE SPECIALIST THESIS

University Josip Juraj Strossmayer in Osijek  
Faculty of Food Technology Osijek  
Department of Applied Chemistry and Ecology  
Subdepartment of Ecology and Toxicology  
Franje Kuhača 18, HR-31000 Osijek, Croatia

### Postgraduate specialist study of nutrition science

**Scientific area:** Biotechnical sciences

**Scientific field:** Nutrition science

**Course title:** Food-drug interactions

**Thesis subject** was approved by the Faculty of Food Technology Osijek Council at its session no. IV held on January 30, 2020.

**Mentor:** Tomislav Klapac, prof.

### The influence of nutritional habits and knowledge related to nutritional restrictions on the efficacy of warfarin anticoagulant therapy in rural patients

Jelena Kurtović, 0006022761/2019

**Summary:** Warfarin has been used for decades in therapy and prevention of thromboembolic conditions of different etiology. It requires careful tracking of the patient and adequate education. The goal of this work was to estimate patient awareness about the influence of nutrition and dietary supplements on anticoagulant effect of warfarin using a questionnaire. Percentage of time spent in therapeutic range was calculated by the Rosendaal method from the international normalised ratio (INR) values of study subjects. A total of 72 rural patients were interviewed. Average number of correct answers was 5.3 of 11. Statistically significant correlation ( $r = 0.278$ ;  $p = 0.044$ ) was determined between subjects' income and number of correct questionnaire answers. TTR was significantly higher for patients with target INR 2-3 compared to INR 2.5-3.5 ( $p = 0.016$ ). Correlations of average monthly income ( $r = 0.260$ ;  $p = 0.06$ ) and duration of warfarin therapy ( $r = 0.215$ ;  $p = 0.07$ ) with TTR nearly reached statistical significance. Since higher degree of patient knowledge on warfarin leads to better clinical results, there is an obvious need for continuous educational strategies which will be more available and comprehensible for patients.

**Key words:** warfarin, knowledge assessment, TTR, nutrition, rural patients

**Thesis contains:** 61 pages  
10 figures  
17 tables  
1 supplement  
57 references

**Original in:** Croatian

### Defense committee:

- |  |              |
|--|--------------|
| 1. Maja Miškulin, PhD, prof.               | chair person |
| 2. Tomislav Klapac, PhD, prof.             | supervisor   |
| 3. Ines Banjari, PhD, associate prof.      | member       |
| 4. Dajana Gašo-Sokač, PhD, associate prof. | stand-in     |

**Defense date:** October 8, 2021

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of the Faculty of Food Technology Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

Zahvaljujem mome mentoru prof.dr.sc. Tomislavu Klapecu na pruženoj pomoći, strpljenju i podršci koju mi je dao tijekom pisanja ovog rada. Zahvaljujem djelatnicima ZU Ljekarne Srce, posebno mojim kolegicama u Ljekarni Čepin te timovima obiteljske medicine iz Čepina, kao i mojim kumovima, Renati i Vanji na svesrdnoj pomoći u prikupljanju podataka. Veliko hvala mome suprugu, obitelji i prijateljima na podršci.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. VITAMIN K .....</b>	<b>4</b>
2.1.1. Aktivni oblici .....	4
2.1.2. Metabolizam.....	5
2.1.3. Uloga u koagulaciji.....	6
2.1.4. Ostale biokemijske funkcije.....	6
2.1.5. Adekvatan unos .....	6
2.1.6. Nedostatan unos .....	7
2.1.7. Suplementacija osoba na terapiji varfarinom .....	7
<b>2.2. VARFARIN .....</b>	<b>8</b>
2.2.1. Indikacije i farmakokinetika.....	8
2.2.2. Mehanizam djelovanja .....	9
2.2.3. Doziranje i nuspojave .....	10
2.2.4. Praćenje učinkovitosti liječenja .....	11
<b>2.3. INTERAKCIJE VARFARINA.....</b>	<b>13</b>
2.3.1. Interakcije s hranom.....	13
2.3.2. Interakcije s biljnim pripravcima i dodacima prehrani .....	16
2.3.3. Interakcije s lijekovima, alkoholom i pušenjem.....	17
<b>2.4. PREGLED LITERATURE O PROCJENI ZNANJA PACIJENATA O VARFARINU I KONTROLI     ANTIKOAGULACIJE .....</b>	<b>18</b>
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1. ZADATAK .....</b>	<b>22</b>
<b>3.2. ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>22</b>
3.2.1. Ispitanici .....	22
3.2.2. Metode .....	23
<b>3.3. STATISTIČKA OBRADA.....</b>	<b>23</b>
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>25</b>
<b>5. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>48</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>50</b>
<b>7. PRILOZI .....</b>	<b>57</b>



## **1. UVOD**



Iako su posljednjih godina na tržištu dostupni novi oralni antikoagulansi (dabigatran, rivaroksaban, edoksaban, apiksaban) i usprkos kompleksnom farmakokinetičkom i farmakodinamičkom profilu, varfarin je najčešće korišten oralni antikoagulans u Republici Hrvatskoj (HALMED, 2019). Još uvijek se smatra najpropisivanijim oralnim antikoagulansom u svijetu (Siddiqui, 2018). Varfarin se već desetljećima koristi u terapiji i prevenciji tromboembolijskih stanja različite etiologije, često kao doživotna terapija (Božina, 2010).

Osobama koje započinju terapiju varfarinom bitno je pružiti odgovarajuću edukaciju o načinima smanjenja rizika nuspojava te savjetovanje o prehrani i interakcijama varfarina s drugim lijekovima, biljnim pripravcima i/ili dodacima prehrani (Shrestha i sur., 2015). Među osobama na terapiji varfarinom uvriježeno je mišljenje da hranu bogatu vitaminom K treba izbjegavati (Violi i sur., 2016). Međutim, ograničenje u prehranbenom unosu vitamina K se ne čini kao dobra strategija poboljšanja učinkovitosti antikoagulantne terapije varfarinom. Puno je važnije održati stalan i stabilan unos vitamina K putem hrane (Mandić, 2017; Violi, 2016). Zalihe vitamina K u organizmu su vrlo malene. Ukoliko unos hranom izostane, zalihe se mogu vrlo brzo iscrpiti i može se pojačati učinak terapije varfarinom. Ukoliko se prehranom unese previše vitamina K, može doći do smanjenja učinka varfarina koje može potrajati danima (Mandić, 2017).

Cilj ovog rada je procijeniti stupanj znanja pacijenata o utjecaju prehrane, biljnih pripravaka i dodataka prehrani na antikoagulantni učinak varfarina. Varfarin je lijek male terapijske širine i zahtijeva kontinuirano praćenje pacijenta od strane liječnika te edukaciju pacijenta o čimbenicima koji mogu utjecati na učinkovitost terapije. Promjene u prehranbenim navikama i upotreba biljnih pripravaka i dodataka prehrani koji ulaze u interakcije s varfarinom mogu dovesti do neželjenog terapijskog ishoda i nuspojava pri korištenju varfarina. Ovdje će biti testirana hipoteza da nepridržavanje uputa vezanih uz prehranu i dodatke prehrani smanjuje učinkovitost antikoagulantne terapije.

## **2. TEORIJSKI DIO**

### 2.1. VITAMIN K

#### 2.1.1. Aktivni oblici

Pojam „vitamin K“ za antihemoragijski faktor prvi je upotrijebio danski biokemičar Henrik Dam. Slovo „K“ bilo je prvo po abecedi kojim do tada nije bio imenovan niti jedan vitamin, a poklopilo se da je upravo slovo „K“ prvo slovo u riječi za koagulaciju u skandinavskim i germanskim jezicima (Suttie, 2009).

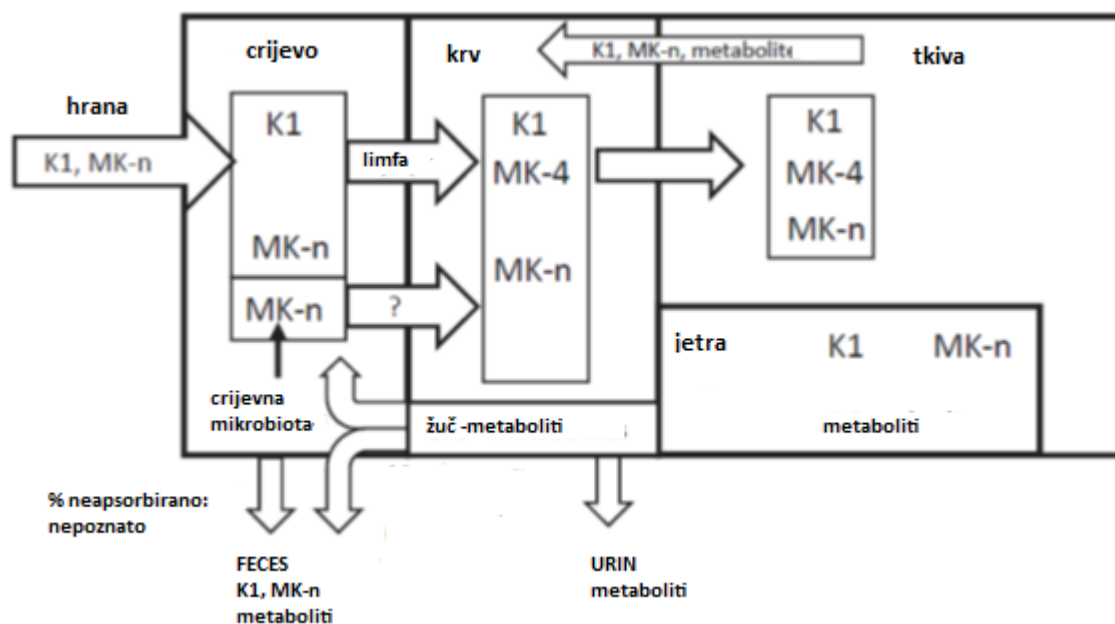
Otkriven je tridesetih godina prošlog stoljeća kada je Dam, proučavajući utjecaj prehrane životinja na pojavu krvarenja, otkrio liposolubilnu supstancu koja je sprječavala krvarenje kada bi bila davana životinjama. Henrik Dam je 1943. godine dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju ili medicinu za otkriće vitamina K zajedno s Edwardom A. Doisyjem. Vitamin K čini skupina liposolubilnih spojeva s općenitom kemijskom strukturom 3-supstituiranih 2-metil-1,4-naftokinona. U hrani se nalazi u obliku filokinona (vitamin K1) i menakinona (vitamin K2) (Suttie, 2009).

Umjesto uobičajenog naziva „vitamin K1“ za 2-metil-3-fetil-1,4-naftakinon, prema novoj nomenklaturi pravilnije je upotrijebiti naziv filokinon (Suttie, 2009).

Filokinon, predominantni prehrambeni oblik vitamina K u ljudskoj prehrani, prisutan je u svim biljkama koje vrše fotosintezu, a skupinu menakinona proizvode bakterije koje fermentiraju hranu i specifične anaerobne bakterije mikrobiote kolona. Skupinu menakinona čini najmanje deset spojeva koji se od filokinona razlikuju u duljini i stupnju zasićenosti postraničnog lanca (menakinon-4-menakinon-13). Menakinon-4, koji je strukturno najbliži filokinonu, nastaje metaboličkom pretvorbom filokinona u tkivima u kojima se on skladišti. Vitamini K3 (menadion), K4 te K5 dobivaju se sintetski (Shea, 2016; Suttie, 2009).

### 2.1.2. Metabolizam

Na **Slici 1** je shematski prikaz apsorpcije, transporta, raspodjele među tkivima te ekskrecije prehranom unesenog vitamina K. Vitamin K se apsorbira u enterocite difuzijom. Podaci različitih studija o apsorpciji filokinona u zdravih odraslih osoba su vrlo varijabilni i kreću se od oko 3 do 50%, dok su podaci o apsorpciji menakinona poprilično nejasni.



**Slika 1** Metabolizam vitamina K u odraslih (preuzeto iz EFSA, 2017)

Prema zaključku EFSA-inih stručnjaka (2017), nije moguće precizno procijeniti prosječnu količinu apsorbiranog filokinona i menakinona unesenog prehranom. Nakon apsorpcije u enterocite, nosivci vitamina K koji sadrže vitamin K se izlučuju u lakteale. Limfa putuje laktealima do glavnog torakalnog voda koji se spaja s potključnom venom, gdje hilomikroni ulaze u krv i sistemska cirkulaciju. Glavni transporteri filokinona su trigliceridima bogati lipoproteini (EFSA, 2017).

Jetra je glavni organ u kojem se akumulira apsorbirani vitamin K, ali je također prisutan i u kostima i drugim tkivima i ima brzi *turnover* u tijelu.

Metabolizmom filokinona i menakinona nastaju isti metaboliti koji se izlučuju putem urina i putem žuči (EFSA, 2017).

### 2.1.3. Uloga u koagulaciji

Vitamin K je esencijalni kofaktor za normalnu produkciju koagulacijskih faktora II, VII, IX i X te inhibitora koagulacije proteina C, S i Z (Khan i sur., 2004).

U svom reduciranom obliku, vitamin K hidrokinon (VKH<sub>2</sub>), potreban je za posttranslacijsku karboksilaciju koagulacijskih proteina ovisnih o vitaminu K s gama glutamatnom kiselinom (HALMED, 2019; Nutescu i sur., 2006).

Ukoliko gama-karboksilacija izostane, vezanje faktora Xa i protrombina (faktor II) s kalcijevim ionima i fosfolipidima na trombocitima se ne događa pa ne nastaje trombin, čija je uloga cijepanje fibrinogena i aktivacija faktora XIII (fibrinoligaze). Kada bi gama karboksilacija bila provedena, cijepanje fibrinogena bi dovelo do stvaranja fragmenata čijom bi polimerizacijom nastao fibrin, a aktivacija fibrinoligaze bi ojačala fibrin-fibrin veze i na taj način bi se stabilizirao ugrušak (Geber, 2006; Hirsh i sur., 2001).

### 2.1.4. Ostale biokemijske funkcije

Vitamin K ima mnogobrojne funkcije u ljudskom tijelu. Neke se još uvijek otkrivaju. Osim koagulacijskih proteina, postoji još nekoliko grupa proteina ovisnih o vitaminu K, čija aktivacija ovisi o gama-karboksilaciji. To su npr. osteokalcin, matriksGla protein (MGP), periostin. Osteokalcin je bitan u procesu mineralizacije kostiju, karboksilirani oblici MGP-a su uključeni u proces kalcifikacije mekih tkiva, a periostin je ključni medijator za pojačavanje i održavanje alergijske upale. *In vitro* i *in vivo* pokusi na životinjama pokazuju da vitamin K ima ulogu i u stižavanju ekspresije gena uključenih u akutne upalne reakcije (EFSA, 2017).

### 2.1.5. Adekvatan unos

EFSA-in Panel za dijetetske proizvode, prehranu i alergije u svojem je znanstvenom mišljenju iz 2017. godine zaključio da se prehrambeni referentni unos (DRI, *Dietary Reference Intake*) za vitamin K ne može utvrditi jer smatraju da niti jedan biomarker unosa ili statusa vitamina K u organizmu nije pogodan za njegovo određivanje (EFSA, 2017). Stoga je utvrđena vrijednost za adekvatan unos (AI, *Adequate Intake*). Ove preporuke ne razlikuju unos filokinona od unosa menakinona i zasnivaju se na unosu filokinona. Još uvijek nema dovoljno znanstvenih podataka

da bi se odredile preporuke za unos menakinona, neovisno o unosu filokinona (Shea, 2016). Adekvatan unos filokinona za europsku populaciju iznosi 70 µg/dan za sve odrasle osobe, uključujući trudnice i dojilje (EFSA, 2017).

Za pacijente na terapiji varfarinom, preporučeni unos filokinona iznosi 65-80 µg/dan (Ardahanli, 2018).

### 2.1.6. Nedostatan unos

Ukupne zalihe vitamina K u organizmu nisu velike (oko 100 µg) i relativno se brzo mogu isprazniti u slučaju nedovoljnog unosa. Međutim, deficit vitamina K u zdravih odraslih osoba je uglavnom rijedak jer je normalan unos hranom uglavnom dovoljan za nadoknadu eventualnih gubitaka, a i postojeće zalihe vitamina K se uspješno recikliraju ciklusom vitamina K (Mandić, 2017).

Nedostatak vitamina K može doprinijeti značajnom krvarenju, osteoporozi, slabom razvoju koštanog tkiva, a može i povećati rizik od kardiovaskularnih bolesti. Zbog nedostatka vitamina K može doći i do krvarenja kod novorođenčadi (Eden i Coviello, 2020).

Glavni razlozi nedostatka vitamina K u odraslih su neki lijekovi (varfarin) i bolesti kod kojih je u pozadini prisutna malapsorpcija masti, što uzrokuje i smanjenu apsorpciju vitamina K (cistična fibroza, celijakija, upalne bolesti crijeva i dr.) (Haddadin i sur., 2019).

### 2.1.7. Suplementacija osoba na terapiji varfarinom

Brojnim istraživanjima je pokazano da suplementacija filokinonom može pomoći u smanjenju lomova kostiju uslijed osteopenije i osteoporoze, u sprječavanju vaskularne kalcifikacije (posebno kod pacijenata na terapiji varfarinom), može smanjiti rizik od koronarne bolesti srca te poboljšati osjetljivost na inzulin kod dijabetičara (DiNicolantonio, 2015).

Pokazano je i da suplementacija filokinonom doprinosi stabilnosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR, *International Normalised Ratio*) pacijenata na terapiji varfarinom (DiNicolantonio, 2015).

Randomizirana, kontrolirana studija Sconcea i suradnika (2007) je također pokazala da se stabilnost INR-a može poboljšati suplementacijom filokinonom. Došli su do zaključka da

pacijenti koji prehranom unose manje količine vitamina K, a na terapiji su varfarinom, puno češće imaju neadekvatno kontroliranu antikoagulaciju.

### 2.2. VARFARIN

#### 2.2.1. Indikacije i farmakokinetika

Varfarin se već desetljećima koristi u terapiji i prevenciji tromboembolijskih stanja različite etiologije. Najpropisivaniji je oralni antikoagulans u Hrvatskoj i u svijetu. Indikacije za terapijsku primjenu varfarina 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
- sprječavanje tromboembolijskih ispada nakon nekih ortopedskih operacija
- za sprječavanje postoperativnih tromboembolijskih komplikacija nakon opsežnih operacija (Božina, 2010; HALMED, 2019).

Terapijski oblik varfarina je racemična smjesa jednakih dijelova dvaju optičkih izomera, odnosno enantiomera (R)- i (S)-varfarina, pri čemu je (S)-enantiomer odgovoran za glavninu terapijskog učinka i 2 do 5 puta je potentniji inhibitorpodjedinice 1 vitamin K ovisne epoksidreduktaze (VKORC1) (Rettie i Tai, 2006). Danas se zna da je terapijski učinak varfarina usko povezan s jednonukleotidnimpolimorfizmima gena koji kodiraju za enzime koji utječu na njegov metabolizam (CYP2C9) i na farmakodinamički odgovor (VKORC1) (Božina, 2010; Rettie i Tai, 2006).

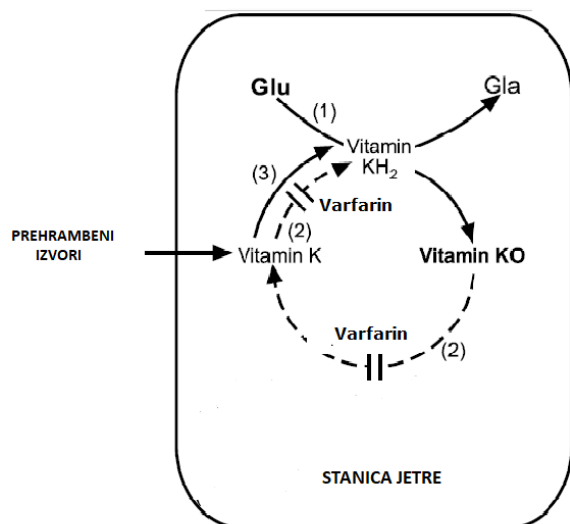
Bioraspoloživost varfarina je vrlo visoka. U visokom se postotku veže za proteine plazme (98-99%). Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže nakon 4 sata, a potpuni terapijski učinak kroz 2-7 dana. Enantiomeri varfarina imaju potpuno različite metabolizme, a metaboliziraju se

putem jetrenih citokroma P450 tj. CYP enzima. Metaboliti se dominantno izlučuju urinom, a samo se mala količina izlučuje putem žuči (Rettie i Tai, 2006).

Varfarin prelazi placentu te je njegova primjena tijekom prvog tromjesečja kontraindicirana zbog teratogenih učinaka, ali i tijekom zadnja četiri tjedna trudnoće jer povećava rizik od krvarenja majke i fetusa (HALMED, 2019). Liječenje majki varfarinom nije rizik za dojenu novorođenčad.

### 2.2.2. Mehanizam djelovanja

Vitamin K1 dobiven hranom se reducira u vitamin K hidrokinon (VKH<sub>2</sub>) putem vitamin K ovisne epoksid reduktaze (VKOR). Vitamin VKH<sub>2</sub> se zatim oksidira u vitamin K 2,3-epoksid (VKO) u reakciji koja je povezana s karboksilacijom koagulacijskih faktora. VKO se zatim reducira u vitamin K1 u reakciji kataliziranoj VKOR. Zbog ograničene količine vitamina K u organizmu, VKO se mora reducirati natrag u vitamin K i dalje u VKH<sub>2</sub> da bi se nastavila reakcija gama-karboksilacije. Ova kružna pretvorba metabolita vitamina K prikazana je na **Slici 2** i naziva se ciklus vitamina K (Hirsh i sur., 2003; Shearer i Newman, 2008).



**Slika 2** Varfarin i ciklus vitamina K (prilagođeno prema Shearer i Newman, 2008)



Varfarin je antagonist vitamina K. On snažno inhibira enzim VKOR pa dolazi do nakupljanja VKO-a koji se više ne može reciklirati natrag u vitamin K. Kako je vitamin K esencijalni kofaktor u koagulacijskoj kaskadi za posttranslacijsku karboksilaciju glutamatnih ostataka na N-terminalnim krajevima o njemu ovisnih proteina, to ograničava gama-karboksilaciju i posljedičnu aktivaciju koagulacijskih proteina ovisnih o vitaminu K pa nastaju djelomično karboksilirani i dekarboksilirani proteini sa smanjenom prokoagulativnom aktivnosti. Za daljnju gama-karboksilaciju se troše zalihe raspoloživog vitamina K, a kada se one potroše, gama karboksilacija se više ne može odvijati (Geber, 2006; Hirsh i sur., 2001).

Antikoagulacijski učinak terapije varfarinom nije vidljiv odmah nakon uzimanja terapije, budući da ovisi o klirensu funkcionalnih koagulacijskih faktora (protrombin, VII, IX, X) iz sistemske cirkulacije. Poluvrijeme ( $t_{1/2}$ ) faktora zgrušavanja varira od 4 do 7 sati za faktor VII do 50 sati za protrombin, stoga je često potrebno započeti ili nastaviti liječenje heparinom kroz 5-7 dana dok se ne dobije puni učinak varfarina (HALMED, 2019).

Varfarin inhibira i karboksilaciju endogenih antikoagulantnih proteina C, S i Z, koji ujedno imaju puno kraći  $t_{1/2}$  od protrombina, zbog čega postoji određena opasnost od paradoksalnog prokoagulacijskog učinka varfarina u prvim danima terapije (Mandić, 2017).

### 2.2.3. Doziranje i nuspojave

Kako je varfarin lijek vrlo uske terapijske širine, doziranje se treba pažljivo određivati. Na inter- i intraindividualne razlike u potrebnoj dozi varfarina utječu brojni čimbenici, na primjer dob, težina, etnička pripadnost, funkcija jetre, polimorfizmi CYP2C9 i VKORC1 enzima, pridružena oboljenja, pušenje, alkohol, intestinalna malapsorpcija, nutritivni status, interakcije s drugim lijekovima, unos vitamina K prehranom, stupanj suradljivosti bolesnika i dr. (Božina, 2010; Kim i sur., 2010).

Potrebna doza lijeka se prilagođava vrijednostima izmjerenim laboratorijskim određivanjem protrombinskog vremena (PV) i INR-a. Liječenje treba započeti dozom od 5 mg/dan (ili 2-4 mg/dan u vrlo starih pacijenata) (Gage i sur., 2000).

INR se obično mjeri svakodnevno dok se ne dosegne terapijski raspon (TR, *Therapeutic Range*), zatim se mjeri 2 ili 3 puta tjedno kroz 2 tjedna. Doza varfarina se mijenja ovisno o vrijednostima

postignutog INR-a. Kada se postigne optimalni antikoagulacijski učinak, interval mjerenja INR-a se prolongira na svaka četiri tjedna (Hirsh i sur., 2003).

Za titraciju adekvatne doze varfarina razvijeni su i algoritmi zasnovani na farmakogenetičkim podacima jer se na taj način bolje predviđa stabilnija terapija ovim lijekom (Nunnelle, 2009).

Prema sažetku opisa svojstava lijeka, često prijavljivane nuspojave liječenja varfarinom su komplikacije krvarenja(1-10%). Ukupna stopa krvarenja je oko 8% godišnje za sve vrste krvarenja, koje uključuju manja krvarenja (npr. epistakse, hematomi) (6% godišnje), teška krvarenja (1% godišnje) i fatalna krvarenja (0,25% godišnje). Osim krvarenja, pri primjeni varfarina može doći i do reakcija preosjetljivosti, mučnine, povraćanja, proljeva, pankreatitisa, žutice, osipa, purpura. Kumarinska nekroza je rijetka komplikacija liječenja varfarinom (HALMED, 2019).

### 2.2.4. Praćenje učinkovitosti liječenja

Učinak varfarina se procjenjuje mjerenjem PV-a, koje se izražava kao INR. PV je vrijeme zgrušavanja citrirane plazme nakon dodavanja kalcijevih iona i standardiziranog tromboplastina, a izražava se kao omjer PV-a u bolesnika i vrijednosti srednjeg normalnog protrombinskog vremena (MNPT, Mean Normal Prothrombin Time). Zbog različitog tromboplastina, mogu se dobiti različiti rezultati u različitim laboratorijima. U svrhu međunarodne standardizacije određivanja PV-a, svakom tromboplastinu se određuje međunarodni indeks osjetljivosti (ISI, International Sensitivity Index), a PV u bolesnika se, umjesto u sekundama, izražava kao INR koji se može izračunati prema **formuli (1)**:

$$\text{INR} = (\text{PV}_{\text{BOL}} / \text{PV}_{\text{MNPT}})^{\text{ISI}} \quad (1)$$

gdje je:

$\text{PV}_{\text{MNPT}}$  - vrijeme potrebno za stvaranje ugruška u standardnoj normalnoj humanoj plazmi

Na taj način se osigurava usporedivost rezultata PV-a dobivenih iz različitih laboratorija, čime se omogućava prilagodba doze varfarina neovisno o mjestu određivanja (Geber, 2006; Hirsh, 2003; Mandić, 2017).

Za većinu indikacija ciljni raspon INR-a iznosi 2-3, osim za bolesnike s mehaničkim zaliscima gdje je terapijski raspon 2,5-3,5 INR-a. Na vrijednost INR-a utječe doza varfarina, uzimanje drugih lijekova, promjene u prehrani, konzumiranje alkohola, komorbiditeti i suradljivost pacijenata (Hirsh i sur., 2003).

Jedan od najčešće korištenih pokazatelja učinkovitosti antikoagulacijske terapije je udio vremena provedenog u terapijskom rasponu (TTR, *Time in Therapeutic Range*). Sigurnost i učinkovitost terapije varfarinom ovisi o održavanju INR-a unutar TR-a (Pokorney i sur., 2015). Vrijednost INR-a ispod TR-a označava smanjenu učinkovitost antikoagulantne terapije i zahtijeva postupno povišenje doze varfarina, dok vrijednost INR-a iznad TR-a upozorava na povećani rizik od krvarenja i zahtijeva smanjenje doze varfarina, prekid primjene varfarina ili parenteralnu primjenu koncentrata vitamina K, koji je antidot varfarinu.

TTR ukazuje na stabilnost terapije bolesnika te je poželjno da bude što veći. Ciljni TTR bi trebao biti 66% ili viši (Quinn i sur., 2014). Stopostotna vrijednost TTR-a znači da bolesnik ima sve vrijednosti INR-a unutar TR-a tijekom vremena (Hirsh, 2003). Što je vrijeme provedeno u TR-u kraće, uspješnost liječenja je manja s većim brojem nuspojava.

Tri su uobičajene metode za računanje TTR-a: tradicionalnim načinom, gdje se broj posjeta kad je pacijent u TR-u dijeli sa ukupnim brojem posjeta; metoda pri kojoj se broj pacijenata koji su bili u TR-u dijeli s ukupnim brojem pacijenata te metoda po Rosendaalu.

Kod metode po Rosendaalu broj ukupnih dana u TR-use dijeli s ukupnim brojem promatranih dana. Ona pretpostavlja linearnu progresiju u promijeni INR-a između dva posjeta pacijenta, odnosno pretpostavlja da se INR mijenja za jednaki iznos svaki dan (Siddiqui i sur., 2018). Računa se postotak dana ili vremena koje je pojedini bolesnik proveo u TR-u (Falamić, 2020; Rosendaal i sur., 1993).

Ni jedna od navedenih metoda nema prednost prema drugoj prilikom određivanja kvalitete antikoagulantne terapije, ali prema analizi Siddiqui i suradnika iz 2018. godine sve tri metode pokazuju značajnu varijabilnost u usporedbi jedna s drugom. Ipak, prema podacima iz literature, najviše se koristi metoda po Rosendaalu i ona je jedina dizajnirana specifično za kontrolu INR-a tijekom vremena (Siddiqui i sur., 2018).

### 2.3. INTERAKCIJE VARFARINA

Upravo zbog njegovog kompleksnog farmakokinetičkog profila, velik je klinički izazov osigurati optimalnu antikoagulativnu učinkovitost varfarina.

Varfarin potencijalno može ući u interakciju s velikim brojem lijekova, oko 250 njih (Tadros i Shakib, 2010).

Impozantan je broj interakcija varfarina s mnogim drugim lijekovima, biljnim pripravcima i dodacima prehrani, iako su samo neke od njih klinički značajne.

To je lijek koji najčešće stupa i u interakcije s biljnim pripravcima (Ge i sur., 2014). Klinički je potvrđeno da varfarin stupa u interakcije s više od 50 biljnih vrsta, a studija Ramsay i suradnika iz 2005. godine pokazuje da 58% pacijenata istovremeno s varfarinom uzima i dodatke prehrani ili biljne lijekove koji s njim mogu stupiti u interakcije (Mohammed Abdul i sur., 2008).

U nastavku su navedeni samo neki biljni pripravci te dodaci prehrani koji utječu na antikoagulativnu učinkovitost varfarina, a čija je upotreba učestalija u Hrvatskoj.

Fluktuacije u prehranbenom unosu vitamina K i interakcije s hranom također mogu imati značajan učinak na stupanj antikoagulacije u pacijenata na varfarinu (Nutescu i sur., 2006).

#### 2.3.1. Interakcije s hranom

Glavni izvor najzastupljenijeg oblika vitamina K, filokinona, je prvenstveno zeleno lisnato povrće (špinat, zelena salata, rukola i sl.) i vrste roda *Brassica* (kupus, cvjetača, kelj, kelj pupčar, brokula itd.) s ukupnim sadržajem od oko 60-365  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ , odnosno 80-585  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ . Ostali izvori filokinona su neka biljna ulja, voće, sjemenke i mliječni proizvodi. U **Tablici 1** prikazan je sadržaj filokinona u nekim namirnicama (koncentracije filokinona u namirnicama preuzete su iz tablice Booth i Suttie, 1998).

**Tablica 1** Sadržaj filokinona u nekim namirnicama (Booth i Suttie, 1998)

Namirnica	Koncentracija filokinona ( $\mu\text{g}/100\text{g}$ )
Kelj, raštika	817
Špinat	380
Zelena salata	315
Brokula	180
Kupus	145
Krastavci	20
Rajčica	6
Jetrica	5
Krumpir	1

Menakinoni dužeg lanca (menakinon-7 - menakinon-13) se nalaze u mesu i mesnim proizvodima, sirevima, jajima, u ribi, čokoladi (Shearer, 2008; EFSA, 2017).

Brza hrana također sadrži vitamin K zbog ulja na kojima se vrši priprema takve hrane (Nutescu i sur., 2006).

Određenu količinu menakinona sintetizira i humana crijevna mikrobiota, ali ta količina nema značajan utjecaj na status vitamina K u organizmu, već više služi kao nutrijent za metaboličke procese mikrobiote debelog crijeva (Franco, 2004; Shearer i Newman, 2008).

Ukupni prehrambeni unos vitamina K u odraslih osoba, u devet promatranih zemalja Europske unije iznosi negdje između 72-196  $\mu\text{g}/\text{dan}$  (EFSA, 2017).

Soja, koja sadrži veliku količinu vitamina K, u širokoj je upotrebi u japanskoj i kineskoj kuhinji. Vitaminom K2 je bogat i *natto* (prehrambeni proizvod od fermentirane soje). Interakcija između

varfarina i soje je označena kao vrlo vjerojatna i klinički relevantna za sve pacijente na terapiji varfarinom (Ge i sur., 2014). Mehanizam interakcije nije u potpunosti razjašnjen.

Iako sojino mlijeko samo u tragovima sadrži vitamin K i ne bi se očekivalo da ulazi u interakciju s varfarinom, mehanizam njegova utjecaja na INR također nije do kraja jasan. Pacijentima na terapiji varfarinom koji konzumiraju mlijeko ili druge proizvode od sojetreba savjetovati da pripaze da ne bude velikih fluktuacija u unosu (Nutescu i sur., 2006).

U prošlosti je smatrano da je jetrica značajan izvor vitamina K, budući da se sinteza faktora zgrušavanja odvija u jetri. Analiziranjem jetrice tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti utvrđeno je da ona sadrži približno 5 µg vitamina K/100 g, i to ju čini namirnicom s malom vjerojatnošću stupanja u interakcije s varfarinom (Nutescu i sur., 2006).

Učinak varfarina ovisi o raspoloživoj količini vitamina K u organizmu, stoga je za bolesnike koji uzimaju antikoagulacijsku terapiju u obliku varfarina vrlo važno da imaju stalan i ravnomjeran unos vitamina K putem hrane zbog izbjegavanja oscilacija u učinku varfarina. Pacijenti koji unose visoke doze vitamina K1, veće od 5 mg dnevno, mogu postati rezistentni na varfarin kroz nekoliko tjedana, jer akumulirani vitamin K1 može zaobići enzimatsku pregradnju VKOR (Hirsh, 2003).

Pacijenti koji su na terapiji varfarinom su u deficitu regeneriranog vitamina K i koagulacijskih faktora, stoga su ovisni o oralnom unosu vitamina K (Khan i sur., 2004).

Oprečni su dokazi raznih studija na utjecaj prehranbenog unosa vitamina K na stabilnost antikoagulantne terapije. Dok neke studije pokazuju negativnu korelaciju između unosa vitamina K i stabilnosti koagulacije, druge predlažu da je potreban minimalan dnevni unos vitamina K da bi se održala adekvatna antikoagulacija. Ti različiti rezultati bi se možda mogli objasniti činjenicom da vitamin K iz hrane ima slabu i varijabilnu apsorpciju (bioraspoloživost vitamina K iz špinata je samo oko 5%, a 15% iz dodataka prehrani). Također, na koncentraciju vitamina K u krvi utječu i polimorfizmi CYP enzima i enzima uključenih u metabolizam lipoproteina. Dok se ne provedu kontrolirane prospektivne studije i ne bude čvrstih dokaza da vitamin K iz prehranbenih izvora značajno interferira s antikoagulacijskim učincima antagonista vitamina K, treba izbjegavati velike promjene u unosu vitamina K (Violi, 2016).

Ipak, velik broj studija pokazuje da konzistentan unos vitamina K može smanjiti intraindividualnu varijabilnost u antikoagulacijskom odgovoru i povećati sigurnost primjene varfarina.

Studija Khana i suradnika (2004) je pokazala da se za svako povećanje vitamina K od 100 µg svaka četiri dana, INR smanji za 0,2.

Također, Ferland i suradnici(2019) su izvijestili da povećanje unosa vitamina K preko 150 µgdnevno doprinosi stabilnosti antikoagulacijske terapije pacijenata na varfarinu koji su imali nestabilnosti u antikoagulacijskoj terapiji.

Postoje dokazi da pacijenti koji su na terapiji oralnimantikoagulansima, a koji imaju nizak unos vitamina K putem prehrane, češće imaju nestabilnosti u kontroli antikoagulacije (Shearer i Newman, 2008).

### 2.3.2. Interakcije s biljnim pripravcima i dodacima prehrani

Interakcije varfarina s biljnim pripravcima, dodacima prehrani te vitaminima možemo podijeliti na one koje imaju učinak na INR (npr. sok od grejpa, sok od brusnice, češnjak, đumbir, ginko, ginseng, zeleni čaj, glukozamin i hondroitin, koenzim Q10), one koje sadrže derivate kumarina (npr. anđelika) i interakcije koje imaju učinak na trombocite (npr. riblje ulje, češnjak, đumbir, ginko, ginseng, vitamin E) (Nutescu i sur., 2006). Većina podataka o tim interakcijama proizišla je iz *in vitro* modela ili prijavljenih slučajeva pa je upitan njihov klinički značaj.

U preglednom članku Ge i suradnika (2014) sumirane su neke od interakcija varfarina s biljnim pripravcima kojima je određen klinički značaj i pouzdanost dokaza. Pregledom literature o kliničkim podacima koji se odnose na interakcije varfarina s biljnim pripravcima, autori su ocijenili da četiri od trideset i osam odabranih biljaka vrlo vjerojatno ulaze u interakciju s varfarinom (uz I. razinu kvalitete dokaza), pa se preporučuje strogo izbjegavati njihovu primjenu zajedno s varfarinom. To su brusnica (*Vaccinium macrocarpon*), soja (*Glycine max* Merr.), gospina trava (*Hypericum perforatum*) i crvena kadulja (*Salvia miltiorrhiza*). Brusnica pojačava učinak varfarina, a interakcije s ostale tri biljke smanjuju njegov učinak.

Tann i Lee (2020) su u preglednom članku preporučili da pacijenti i zdravstveni radnici, osim na interakcije s navedene četiri biljke, obrate pažnju i na interakciju varfarina s čajem od kamilice, kanabisom, kitozanom, zelenim čajem, ginkom, đumbirom, špinatom i konzumacijom sushija.

### 2.3.3. Interakcije s lijekovima, alkoholom i pušenjem

Interakcije varfarina s drugim lijekovima se općenito dijele na farmakokinetičke i farmakodinamičke. Farmakokinetičke dovode do promjene učinkovitosti lijeka zbog promjene njegove koncentracije na mjestu djelovanja. Dolazi do promjene INR-a stoga mogu biti praćene njegovim određivanjem. Ukoliko dođe do farmakodinamičke interakcije (interakcija se događa na mjestu djelovanja izravno ili posredno), pacijent može krvariti bez značajnih promjena INR-a (Tadros i Shakib, 2010).

U neke od klinički značajnih interakcija varfarina s drugim lijekovima ubrajaju se interakcije s: alopurinolom, amiodaronom, tireostaticima, antidepresivima (SSRI, SNRI), dabigatranom, fenitoinom, fenofibratom, flukonazolom, inhibitorima HMG-CoA reduktaze, itrakonazolom, ketokonazolom, karbamazepinom, rivaroksabanom, tamoksifenom, tetraciklinima, tramadolom (Kuharić, 2016).

U farmakodinamičke interakcije s varfarinom ulaze npr. nesteroidni antireumatici ili acetilsalicilna kiselina (Tadros i Shakib, 2010).

Kod povremenog konzumiranja veće količine alkohola dolazi do inhibicije metabolizma varfarina putem citokroma CYP2E1, što može potencirati njegov antikoagulativni učinak. Kod kroničnog alkoholizma dolazi do indukcije mikrosomalnih jetrenih enzima, što može dovesti i do povišenog klirensa varfarina i potrebe za većom dozom (Mandić, 2017). Pacijente treba savjetovati da ne konzumiraju više od jednog alkoholnog pića dnevno kako ne bi došlo do povećanja njihove INR vrijednosti (Nutescu i sur., 2006).

Pušenje također uzrokuje indukciju jetrenih enzima i dolazi do povišenog klirensa varfarina i potrebe za većom dozom lijeka (Mandić, 2017). Treba pažljivo pratiti INR kada osoba koja je bila kronični pušač prestaje pušiti.

Žvakanje duhana je značajan izvor vitamina K. Jedan gram duhana može sadržavati i do 50 µg vitamina K. Prijavljen je slučaj da je kod pacijenta koji je imao stabilnu antikoagulantnu terapiju



došlo do povišenja INR-a kada je prestao žvakati duhan. Smatra se da je tijekom godina upotrebe duhana moglo doći do akumuliranja vitamina K koja je dovela do rezistencije na varfarin (Nutescu i sur., 2006).

### **2.4. PREGLED LITERATURE O PROCJENI ZNANJA PACIJENATA O VARFARINU I KONTROLI ANTIKOAGULACIJE**

Kako je varfarin lijek uske terapijske širine, da ne bi došlo do neželjenog terapijskog ishoda i pojave potencijalno fatalnih komplikacija, bitno je educirati pacijente o čimbenicima koji mogu utjecati na njegovu učinkovitost. Između ostalog, bitno je educirati pacijente o promjenama u prehrambenim navikama i upotrebi biljnih pripravaka i dodataka prehrani koji mogu utjecati na ishode liječenja osoba na varfarinu. Važnu ulogu u toj edukaciji mogu odigrati farmaceuti u ljekarnama, kao najdostupniji zdravstveni djelatnici.

Brojne su studije procjenjivale znanje pacijenata o varfarinu i utjecaj njihova znanja na učinkovitost antikoagulantne terapije, a u ovom su radu izdvojene samo neke od njih. Teško je direktno uspoređivati rezultate testova u kojima se procjenjivalo znanje ispitanika zbog različitosti u populacijama ispitanika koje su sudjelovale u studijama i načina njihove edukacije, međutim generalno se može ustvrditi da je znanje pacijenata o varfarinu dosta slabo.

Li i suradnici (2018) su proveli istraživanje na 65 pacijenata u jednoj klinici u Kini u kojem su došli do zaključaka da postoji značajna pozitivna korelacija između stupnja znanja pacijenata i njihovih TTR vrijednosti. Čak 90,8% pacijenata nije imalo adekvatno znanje o varfarinu.

Istraživanje Shuaiba i suradnika (2014) koji su regrutirali 200 pacijenata je između ostalog pokazalo da niti jedan ispitanik nije bio svjestan činjenice da u interakciju s varfarinom ulazi hrana bogata vitaminom K, što može upućivati na to da im nije dana adekvatna informacija o tome prilikom započinjanja terapije varfarinom. Općenito znanje tih ispitanika o varfarinu je ocijenjeno kao slabo, a čak 70% njih nije bilo upoznato s terminom „INR“ i nije razumjelo njegovo značenje (Shuaib i sur., 2014).

Studijom provedenom u Nepalima na 34 pacijenta je utvrđeno da čak 94,1% ispitanika nema adekvatno znanje o terapiji varfarinom. 67,6% ispitanika netočno je odgovorilo na više od 50% pitanja (Shrestha i sur., 2015).

Istraživanje na 4987 pacijenata u Turskoj pokazalo je da su i TTR vrijednosti ispitanika niske ( $49,5 \pm 22,9\%$ ) i da je znanje ispitanika o varfarinu slabo (Celik i sur., 2015). Samo 55% ispitanika bilo je svjesno interakcija hrane s varfarinom, a oni su imali i više TTR vrijednosti.

U studiji provedenoj u Saudijskoj Arabiji na 105 ispitanika, 75,2% njih je pokazalo dobro znanje o varfarinu ( $\geq 75\%$  točnih odgovora), ali samo 35% je imalo dobru kontrolu antikoagulacije ( $TTR \geq 75\%$ ) (Mayet, 2015). Nije bilo statistički značajne korelacije između dobrog stupnja znanja i dobre kontrole antikoagulacije.

Iako je 74,1% pacijenata ( $N=185$ ) u istraživanju Baker i sur. (2011) postiglo dobre rezultate u znanju o varfarinu (postotak točnih odgovora je iznosio najmanje 72,4%), nije utvrđena značajna korelacija između znanja ispitanika o varfarinu i njihovih INR vrijednosti.

U studiji Hu i sur. (2006) na 100 pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima, 61% ispitanika je pokazalo neadekvatno znanje o varfarinu. Ta studija je ustanovila i da je viši stupanj znanja povezan s boljom suradljivošću pacijenata i boljom kontrolom INR-a.

U malezijskom istraživanju ( $N=52$ ) također je evaluirano znanje pacijenata o varfarinu, uključujući i znanje o interakcijama hrane i varfarina. Samo 5,8% ispitanika je znalo točan odgovor na pitanje o interakcijama hrane s varfarinom. U ovoj studiji nema povezanosti između stupnja znanja pacijenata i kontrole antikoagulacije, ali postoji značajna korelacija između stupnja znanja i primanja i stupnja obrazovanja ispitanika (Yahaya i sur., 2009).

Roche i sur. (2003) su evaluirali znanje o varfarinu 150 pacijenata jedne klinike u Dublinu i zaključili da njihovo znanje o antikoagulantnoj terapiji također nije optimalno.

Istraživanje na 100 pacijenata ruralnog područja Indije utvrdilo je da je 79,17% ispitanika pokazalo slabo znanje o varfarinu ( $< 50\%$  točnih odgovora) (Chokkalingam i sur., 2016). Oni koji su pokazali malo bolje znanje (50-75% točnih odgovora) su imali i bolju kontrolu INR-a.

Istraživanje provedeno u Egiptu ( $N=104$ ), gdje je 76% ispitanika bilo iz ruralnih područja, također je utvrdilo da je stupanj znanja pacijenata o varfarinu loš (65,4% ispitanika imalo je  $< 50\%$  točnih odgovora). Slabije znanje pokazale su žene, stariji ispitanici, ispitanici nižeg stupnja obrazovanja, oni iz ruralnih područja i oni ispitanici koji su duže godina na terapiji varfarinom (Elzeky i sur., 2015).

Falamićeva randomizirana studija (2020) na pacijentima starije životne dobi (N=131) iz ruralnog područja Republike Hrvatske ukazala je između ostalog i na važnost edukacije pacijenata na varfarinu o ujednačenom unosu namirnica bogatih vitaminom K, koje mogu utjecati na protrombinsko vrijeme. Ispitanici intervencijske skupine imali su znatno viši TTR u odnosu na one iz kontrolne skupine.

Zaključak svih ovih studija je da većina pacijenata ima slabo znanje o varfarinu i čimbenicima koji utječu na njegov terapijski učinak te da bi se trebalo reevaluirati postojeće edukacijske materijale i osigurati individualizirano i ciljano savjetovanje pacijenata koji započinju terapiju varfarinom te ih kontinuirano savjetovati i educirati čitavo vrijeme trajanja terapije.

### **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

#### 3.1. ZADATAK

Zadatak ovog istraživanja bio je putem ankete prikupiti podatke o poznavanju uputa vezanih uz prehranu i dodatke prehrani koji mogu utjecati na učinkovitost terapije varfarinom. Određen je TTR i procijenjen utjecaj razine znanja i pridržavanja/nepridržavanja uputa na učinkovitost antikoagulantne terapije varfarinom.

#### 3.2. ISPITANICI I METODE

Ispitivanje je provedeno u ljekarni Čepin, ZU Ljekarne Srce i u nekoliko ordinacija obiteljske medicine u suradnji s pojedinim liječnicima Doma zdravlja Osječko-baranjske županije (Čepin, Jagodnjak) te jedne ordinacije obiteljske medicine Doma zdravlja Vukovar. Prikupljanje podataka je provedeno od siječnja 2020. godine do srpnja 2021. godine. Svaki ispitanik anketiran je samo jednom, a INR vrijednosti su prikupljene od njihovih izabranih liječnika obiteljske medicine. Podaci su naknadno anonimizirani.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo za istraživanje na ljudima Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijeku, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku u prosincu 2019. godine.

##### 3.2.1. Ispitanici

Ispitivanjem su obuhvaćene 72 osobe starije od 18 godina, koje su potpisale Suglasnost za sudjelovanje. Podjednako su bili zastupljeni muškarci i žene. Kriterij za uključivanje u istraživanje bili su pacijenti koji su prethodno imali varfarin u terapiji u trajanju od najmanje godinu dana.

Anketirane osobe su iz ruralnih područja, što zbog socioekonomskih čimbenika može biti značajna prepreka za pružanje kvalitetne zdravstvene skrbi. Bolesnici na terapiji varfarinom zahtijevaju čest posjet liječniku i kontrole mjerenja PV-a, a u uvjetima ruralnog života to može biti otežano.

#### 3.2.2. Metode

Provedena je presječna studija, pri čemu su putem trodjelne ankete (dostupne u **Prilozima**) prikupljeni antropometrijski i sociodemografski podaci ispitanika, njihove prehrabene navike, eventualna upotreba dodataka prehrani, podaci o pušenju. Također su im postavljena pitanja temeljem kojih je procijenjen utjecaj stupnja njihova znanjana učinkovitost antikoagulantne terapije varfarinom.

Glavninu ankete je činio modificirani AKA (*Anticoagulation Knowledge Assessment*) upitnik, koji su razvili Briggs i suradnici (2005), na način da su bila uključena samo pitanja koja se odnose na prehranu (uz zamjenu lokalno dostupnim namirnicama), dodatke prehrani te konzumaciju alkohola. Ispitanicima je bilo postavljeno 11 pitanja s ponuđenim odgovorima na zaokruživanje, od kojih je samo jedan bio točan. Određen je broj točnih odgovora po ispitaniku. Postavljena su im i pitanja o konzumaciji jetrice i soje. Anketu je popunjavao magistar farmacije/farmaceutski tehničar ili liječnik na način da su prilikom odgovaranja na postavljena pitanja osobama protumačene njihove nedoumice oko terapije varfarinom i obavljeno je savjetovanje o utjecaju prehrane, promjene prehrabnenih navika i pojedinih dodataka prehrani na učinkovitost njihove terapije varfarinom. Anketirane osobe su ponudile odgovor za koji su smatrale da je točan, a na kraju im je pojašnjeno gdje su pogriješili i na što bi trebali pripaziti.

Popunjavanje ankete trajalo je u prosjeku 30 minuta po ispitaniku. Nakon ispunjene ankete, uz potpisanu Suglasnost o sudjelovanju anketiranih osoba, od izabranih liječnika obiteljske medicine ispitanika prikupljene su INR vrijednosti za proteklih godinu dana kako bi se izračunao TTR metodom po Rosendaalu (Rosendaal i sur., 1993; Siddiqui i sur., 2018) i procijenila učinkovitost njihove antikoagulantne terapije.

#### 3.3. STATISTIČKA OBRADA

Obrada podataka provedena je u programima MS Office Excel (Microsoft) i Statistica (TIBCO Software). Izračunati su srednja vrijednost, standardna devijacija i raspon varijabli. Razlika između dvije nezavisne varijable testirana je neparametrijskim Mann-Whitneyevim U testom. Spearmanov test korišten je za izračun korelacije numeričkih vrijedosti. Statistički

značajnim razlikama ili korelacijama smatrane su one kojima je p-vrijednost bila manja od 0,05.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**



Ukupno je anketiran 81 ispitanik, od kojih je 72 uključeno u istraživanje. Njih devet nije zadovoljilo kriterije za uključivanje u istraživanje. Naime, prilikom prikupljanja podataka o INR vrijednostima ovih ispitanika utvrđeno je da ne dolaze na redovite kontrole PV-a ili da uopće ne dolaze. Kod većine razlog leži u socioekonomskim uvjetima i načinu života u ruralnom kraju odakle ispitanici dolaze. Sociodemografski i antropometrijski podaci ispitanika prikazani su u **Tablici 2**.

**Tablica 2** Sociodemografski i antropometrijski podaci o ispitanicima (N = 72)

Varijabla	Podkategorija	N	Udio /%
<b>Spol</b>	Muški	35	48,6
	Ženski	37	51,4
<b>Dob/god.</b>	≤59	8	11,1
	60-79	54	75,0
	≥80	10	13,9
<b>ITM</b>	Pothranjeni (< 18,5)	1	1,4
	Normalno uhranjeni (18,5 - 24,99)	17	23,6
	Povećana tjelesna masa (25,00 - 29,99)	26	36,1
	Pretilost (> 30,00)	28	38,9
<b>Pušenje</b>	Da	11	15,3
	Ne	61	84,7
<b>Stupanj obrazovanja</b>	NKV	37	51,4
	SSS	33	45,8
	VSS	2	2,8
<b>Primanja po članu kućanstva</b>	< 1500 kn	12	22,6
	1500 – 4000 kn	33	62,3
	> 4000 kn	8	15,1
<b>Trajanje terapije /god.</b>	<2	9	12,5
	2-5	40	55,6
	>5	23	31,9

Anketirano je ukupno 37 ispitanica i 35 ispitanika. Ispitanici oba spola su zastupljeni u gotovo jednakom omjeru.

Najveći broj ispitanika je bio dobne skupine 60-79 godina, njih 75% (**Tablica 2**).

Za procjenu statusa uhranjenosti korišten je indeks tjelesne mase (ITM). Dobiven je iz mase i visine koje su ispitanici sami prijavili. Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije za europsko stanovništvo ispitanici s ITM vrijednostima nižim od 18,50 svrstani su u kategoriju pothranjenih osoba, oni s ITM vrijednostima od 18,50-24,99 u kategoriju normalnog statusa uhranjenosti, ispitanici s vrijednostima ITM-a 25,00-29,99 u kategoriju povećane tjelesne mase, a ispitanici s ITM vrijednostima 30,00 i više svrstani su u objedinjenu kategoriju pretilosti (WHO, 2000). Čak 75% ispitanika ovog istraživanja je imalo povećanu masu ili su bili pretili (**Tablica 2**). Mueller i sur. (2014) u svom su istraživanju utvrdili značajnu povezanost između ITM pacijenata i potrebne ukupne dnevne doze varfarina. Pacijentima s višim ITM vrijednostima bile su potrebne i više doze varfarina kako bi ostali unutar granica ciljnog INR-a. Wallace i sur. (2012) su u svojoj studiji došli do zaključka da pretili pacijenti trebaju višu dozu uvođenja varfarina u terapiju i da je potrebno duže vrijeme da se postignu ciljne INR vrijednosti, a Ogunsua i sur. (2015) da se rizik od teških krvarenja povećava ukoliko su pacijenti pretili. S druge strane, u studiji Senoo i Gregoryja (2016) na 1588 pacijenata, autori su došli do zaključka da se u pacijenata s višim ITM smanjuje rizik od nuspojava varfarina i rizik od smrtnosti. Također, pretili pacijenti su imali i bolju kontrolu antikoagulacije.

Puno je veći broj ispitanika koji ne puše, njih 61 (**Tablica 2**). Srednja dob pušača bila je  $65,6 \pm 11,7$  godina, dok je srednja dob nepušača bila  $71,9 \pm 9,6$  godina. Poznato je da su infarkt miokarda i moždani udar dvostruko češći u osoba koje puše više od 20 cigareta na dan (Tomulić i Zaputović, 2011), stoga ne čudi podatak da 84,7% ispitanika na terapiji varfarinom ne puši. U istraživanju provedenom u Saudijskoj Arabiji omjer broja pušača i nepušača je bio približno isti (81,6% nepušača vs. 17,4% pušača) (Mayet, 2015).

Samo dva ispitanika su imala visoku stručnu spremu, sa srednjom stručnom spremom ih je bilo 33, a više od polovice su nekvalificirani radnici (**Tablica 2**). Anketirani su većinom stariji ispitanici ruralnog područja pa su takvi rezultati o stupnju obrazovanja bili očekivani. Više od 70% ispitanika imalo je samo osnovnu školovano je bilo bez formalnog obrazovanja u istraživanjima provedenim u Indiji (Chokkalingam i sur., 2016) i u Maleziji (Yahaya i sur.,

2009); u egipatskoj studiji (Elzeky i sur., 2015) 60,6% ispitanika bilo je nepismeno, dok je 19,2% znalo tek čitati i pisati, a u istraživanju Li i sur. (2018) ispitanici su bili znatno obrazovaniji, pri čemu je tek 13,8% njih imalo samo osnovnu školu.

Od ukupnog broja ispitanika, 26% njih nije se htjelo/moglo izjasniti o svojim primanjima (**Tablica 2**). Kako su ispitanici iz ruralnog područja, nekima od njih prihodi često nisu ustaljeni i bilo im je teško procijeniti prosječna mjesečna primanja. Većina ispitanika ima prosječna mjesečna primanja 1500-4000 kuna (62%).

Većina ispitanika je bila na terapiji varfarinom u trajanju od 2 do 5 godina (55,6%), a nešto više od 30% duže od 5 godina (**Tablica 2**). U većini drugih studija, ispitanici su bili kraće vrijeme na terapiji varfarinom. Većina ispitanika u istraživanju Shresthe i sur. (2015) bila je na terapiji varfarinom kraće od godinu dana, u istraživanju Li i sur. (2018) više od 75% ih je koristilo varfarin kraće od 4 godine. Na terapiji varfarinom pet ili manje godina bilo je 61,6% ispitanika u studiji Baker i sur. (2011), a 85,6% u egipatskoj studiji (Elzeky i sur., 2015).

**Tablica 3** Srednja dob ispitanika

Spol	Srednja dob/god.	SD
Žene (N=37)	73,5	8,8
Muškarci (N=35)	68,2	10,8
Ukupno (N=72)	71,0	10,1

Prosječna dob ispitanika je bila nešto viša kod žena nego kod muškaraca (**Tablica 3**). Veće je odstupanje od prosjeka godina kod muškaraca zbog raspona dobi ispitanika od 40 do 89 godina za razliku od žena (57 do 93 godina). Prosječno mlađi ispitanici sa srednjom dobi  $58,7 \pm 9,6$  bili su u malezijskoj studiji (Yahaya i sur., 2009), u egipatskom istraživanju (Elzeky i sur., 2015) također ( $55,4 \pm 15,3$ ), kao i u istraživanju provedenom u Indiji (Chokkalingam i sur., 2016) gdje su prosječno imali 42 godine. Prosječna dob ispitanika u kineskoj studiji (Li i sur., 2018) je bila  $67,4 \pm 13$  godina, u studiji Shuaiba i sur. (2014)  $69 \pm 11$ , a u istraživanju Shresthe i

sur. (2015)  $60 \pm 14,6$  godina. Kao što je već ranije rečeno, dob je bitan čimbenik kako pri uvođenju varfarina u terapiju, tako i za određivanje doze održavanja. Starijim pacijentima su potrebne manje doze varfarina (Khoury i Sheikh-Taha, 2014). Interakcije lijekova su puno češće u pacijenata starije životne dobi pa je samim tim i rizik od nuspojava varfarina više izražen u toj populaciji.

**Tablica 4** Dob ispitanika podijeljena prema trajanju terapije

Trajanje terapije /god.	Srednja dob/god.	N	SD
<5	70,6		10,1
6+	71,7	23	10,3

Veći je udio ispitanika na terapiji varfarinom kraće od 5 godina (**Tablica 4**). Nema statistički značajne razlike u srednjoj dobi ispitanika s obzirom na duljinu trajanja terapije.

**Tablica 5** Srednje vrijednosti ITM

Spol	Srednja vrijednost ITM	SD
Žene (N = 37)	29,0	5,5
Muškarci (N=35)	29,0	5,6
<b>Ukupno (N=72)</b>	29,0	5,5

Nema značajnog odstupanja u srednjoj vrijednosti statusa uhranjenosti između muškaraca i žena (**Tablica 5**). Kako je vidljivo iz **Tablice 2** i kako je već ranije rečeno, većina ispitanika ima povećanu tjelesnu masu ili su pretili, što je zabrinjavajuć podatak.

**Tablica 6** ITM ispitanika podijeljen prema trajanju terapije

Trajanje terapije/god.	Srednja vrijednost ITM	N	SD
<5	29,0	49	5,4
6+	28,9	23	5,8

Nema statistički značajne razlike u srednjoj vrijednosti ITM ispitanika s obzirom na duljinu trajanja terapije varfarinom (**Tablica 6**).

**Tablica 7** Podjela ispitanika po stupnju obrazovanja

Stupanj obrazovanja	Srednja dob /god.	SD
NKV (N = 37)	74,1	8,3
SSS (N = 33)	67,1	11,0
VSS (N = 2)	75,5	0,7
<b>Ukupno (N = 72)</b>	<b>71,0</b>	<b>10,1</b>

Prosječna dob ispitanika koji pripadaju grupi nekvalificiranih radnika je bila 74,1 godina, što čini 51,4% svih ispitanika (**Tablica 7**). Ispitanika sa srednjom stručnom spremom bilo je 45,8% s prosječnom dobi od 67,1 godina. Kako je već ranije rečeno, samo su dva ispitanika imala visoku stručnu spremu sa srednjom dobi od 75,5 godina. Kod daljnje statističke obrade oni su pridruženi skupini ispitanika sa srednjom stručnom spremom.

**Tablica 8** Podjela ispitanika po razlici u primanjima

Spol	Srednja vrijednost primanja/HRK	SD	Minimum	Maksimum
Žene (N = 26)	2148	1355	500	6000
Muškarci (N = 27)	2923	2248	380	10000
Ukupno (N = 53)	2543	1880	380	10000

Muškarci imaju veća prosječna primanja od žena, ali je mjera odstupanja (SD) velika pa razliku ne čini statistički značajnom ( $p=0,266$ ). Prosječna vrijednost mjesečnih primanja žena iznosila je  $2148 \pm 1355$  kuna, dok je kod muškaraca ta vrijednost iznosila  $2923 \pm 2248$  kuna (**Tablica 8**). Velika je razlika između mjesečnih minimalnih i maksimalnih iznosa primanja ispitanika.

**Tablica 9** Podjela primanja po stupnju obrazovanja

Stupanj obrazovanja	Srednja vrijednost primanja /HRK	N	SD
NKV	2105	29	1289
SSS	3072	24	2332

Kvalificiraniji radnici imaju i viša primanja (**Tablica 9**).

**Tablica 10** Podjela primanja po stupnju obrazovanja i spolu

Stupanj obrazovanja	Spol	Srednja vrijednost primanja /HRK	N	SD
NKV	ž	2238	22	1389
NKV	m	1685	7	859
SSS	ž	1650	4	981
SSS	m	3356	20	2433

U gornjoj tablici (**Tablica 10**) se može primijetiti da su unutar pojedine podkategorije obrazovanja muškarci i žene vrlo neravnomjerno raspoređeni. Znatno je više nekvalificiranih žena i znatno više muškaraca sa srednjom stručnom spremom.

**Tablica 11** Primanja ispitanika podijeljena prema trajanju terapije

Trajanje terapije/god.	Srednja vrijednost primanja/HRK	N	SD
<5	2584	36	2029
6+	2456	17	1575

Nema statistički značajne razlike u primanjima ispitanika s obzirom na duljinu trajanja terapije varfarinom (**Tablica 11**).

**Tablica 12** Utjecaj ciljnog INR-a na trajanje terapije

Ciljni INR	Broj ispitanika	Srednja vrijednost trajanja terapije/god.	SD
2 – 3	67	5,0	4,0
2,5 - 3,5	5	4,5	2,5

Samo pet ispitanika je za ciljni INR imaloraspon između 2,5-3,5, što je ciljni INR za pacijente s umjetnim srčanim zaliscima. 93,1% ispitanika je za ciljni INR imaloraspon 2–3 (**Tablica 12**). Gotovo identičan udio ispitanika za pojedini ciljni INR je bio i u istraživanju Li i sur. (2018). Njihovih 92,3% ispitanika je također imalo za ciljni INR vrijednost 2 – 3, dok je u studiji Baker i sur. (2011) 89,7% ispitanika imalonavedeni ciljni INR. Takav omjer ciljnih INR vrijednosti je i za očekivati jer su indikacije u kojima se propisuje varfarin, a kojima je ciljna vrijednost INR-a 2-3, učestalije u populaciji. Terapija varfarinom je u većini indikacija doživotna. Prosjek trajanja terapije ispitanika kojima je ciljni INR 2-3 je 5 godina, a 4,5 godine onima kojima je ciljni INR 2,5-3,5 (**Tablica 12**). Između podskupina pacijenata podijeljenih po ciljnom INR-u koji su sudjelovali u istraživanju nema statistički značajne razlike u odnosu na trajanje terapije.

**Tablica 13** Srednja vrijednost TTR-a ispitanika (N = 72) i broja točnih odgovora u anketi

Varijabla	Srednja vrijednost	Minimum	Maksimum	SD
TTR/%	61,1	10,9	100	20,6
Broj točnih odgovora	5,3	0	10	2,3

U teorijskom dijelu rada je već rečeno da TTR ukazuje na stabilnost terapije bolesnika te je poželjno da bude što veći. Ciljni TTR bi trebao biti 66% ili viši (Quinn i sur., 2014). Srednja



vrijednost TTR-a u ovom istraživanju, računato metodom po Rosendaalu, iznosila je  $61,1 \pm 20,6\%$  (**Tablica 13**), što je znatno više nego kod pacijenata u studiji Li i sur. (2018) kod kojih je srednja vrijednost TTR-a bila  $49,8 \pm 24,8\%$ . U ovom istraživanju samo je jedan ispitanik imao sve promatrane INR-a vrijednosti unutar terapijskog raspona, što znači da mu je terapija bila izvrsno kontrolirana. Minimalna prosječna TTR vrijednost određena kod jednog pacijenta je iznosila samo 10,9%, što govori da su mu promatrane INR vrijednosti tek desetinu ukupnog promatranog vremena bile unutar terapijskog raspona i samo taj mali dio vremena je imao dobru kontrolu antikoagulacije. U malezijskoj studiji su došli do zaključka da 90% (N=50) pacijenata ima lošu kontrolu antikoagulacije analizirajući njihove INR vrijednosti (Yahaya i sur., 2009), dok je u istraživanju u Saudijskoj Arabiji utvrđeno da je samo 33,3% ispitanika imalo dobru kontrolu antikoagulacije ( $TTR \geq 75\%$ ) (Mayet, 2015).

Srednji broj točnih odgovora po ispitaniku je iznosio 5,3 (**Tablica 13**), što znači da većina nije točno odgovorila na više od polovice pitanja. Ispitanici su imali loše rezultate i u drugim istraživanjima. Temeljem provedenih AKA upitnika, u istraživanju Li i sur. (2018) samo je 9,2% ispitanika imalo adekvatan stupanj znanja o varfarinu, a u istraživanju Shresthe i sur. (2015) samo 5,8% ispitanika. Zadovoljavajuće znanje o varfarinu u malezijskoj studiji imalo je samo 21% ispitanika (Yahaya i sur., 2009). U istraživanjima provedenim u ruralnim područjima Egipta i Indije također je utvrđeno vrlo loše znanje ispitanika. Manje od 50% točnih odgovora imalo je više od 65,0% egipatskih (Elzeky i sur., 2015) i 79,2% indijskih ispitanika (Chokkalingam i sur., 2016).

Ti rezultati upućuju da je stupanj znanja pacijenata o terapiji varfarinom izrazito loš i da su nužne edukacije kako prilikom propisivanja varfarina, tako i kontinuirana savjetovanja i edukacije pacijenata tijekom perioda korištenja antikoagulantne terapije.

Suprotno ovim poražavajućim podacima vezanim uz znanje pacijenata o varfarinu, analizirajući AKA upitnike ispitanika, Baker i sur. (2011) te Mayet (2015) dobili su znatno bolje rezultate u svojim istraživanjima. Adekvatno znanje o varfarinu u studiji Baker i sur. (2011) pokazalo je 74,1% ispitanika, a u istraživanju u Saudijskoj Arabiji 75,2% ispitanika (Mayet, 2015).

Nitko od ispitanika u ovom istraživanju nije točno odgovorio na sva postavljena pitanja, a samo dva ispitanika su odgovorila točno na 10 pitanja. Jedan od ispitanika nije odgovorio točno niti na jedno pitanje, a troje samo na jedno. Najmanji broj ispitanika je točno

odgovorio na pitanja o konzumaciji alkohola te na pitanje o konzumaciji špinata. Nisu znali kako alkohol utječe na INR, niti da špinat, namirnicu bogatu vitaminom K, smiju jesti, ali da moraju paziti na fluktuacije u unosu. U populaciji osoba na terapiji varfarinom još uvijek je uvriježeno mišljenje da namirnice bogate vitaminom K ne treba konzumirati. U istraživanju Shresthe i sur. (2015) također je velik broj ispitanika netočno odgovorio na ova dva pitanja (na pitanje o špinatu njih 70,5%, a na pitanje o alkoholu 73,5%). Na pitanje o alkoholu, u istraživanju Li i sur. (2018) netočno je odgovorilo 75,4% ispitanika, a na pitanje o špinatu 47,7%. Da je alkohol potpuno siguran za upotrebu uz varfarin, vjerovalo je 22% pacijenata u istraživanju Rocha i sur (2003). Bilo bi dobro educirati pacijente da čak i jedno prigodno pretjerano konzumiranje alkohola može povisiti INR i povećati rizik od krvarenja. Točan odgovorna pitanje o utjecaju alkohola na varfarin u malezijskoj studiji znalo je 65,4% ispitanika (Yahaya i sur., 2009). Manje od 10% ispitanika u egipatskoj studiji je znalo da je špinat namirnica bogata vitaminom K, a 13,5% da hrana poput brokule može utjecati na INR vrijednost (Elzeky i sur., 2015). Da pacijenti imaju vrlo slabo znanje o interakcijama hrane i varfarina utvrđeno je i u indijskom istraživanju (Chokkalingam i sur., 2016).

Najviše točnih odgovora u ovom istraživanju bilo je na četvrto i sedmo pitanje, koje se odnosilo na to da će ispitanik uvijek prije upotrebe pitati liječnika ili ljekarnika smije li koristiti određeni multivitaminski dodatak prehrani ili biljni pripravak. Manje od polovice ispitanika bi u navedenim slučajevima, u istraživanju Li i sur. (2018), tražilo savjet liječnika ili ljekarnika. Savjet liječnika ili ljekarnika pri kupnji multivitaminskog dodatka prehrani u istraživanju Shresthe i sur. (2015) bi tražilo 76,5% ispitanika, dok bi njih samo 32,4% tražilo savjet prije konzumacije nekog biljnog pripravka. Ovakvi udjeli ispitanika govore u prilog tome da je još uvijek uvriježeno da su biljni pripravci i biljni dodaci prehrani prirodnog podrijetla i samim time sigurni za upotrebu i ne mogu naštetiti.

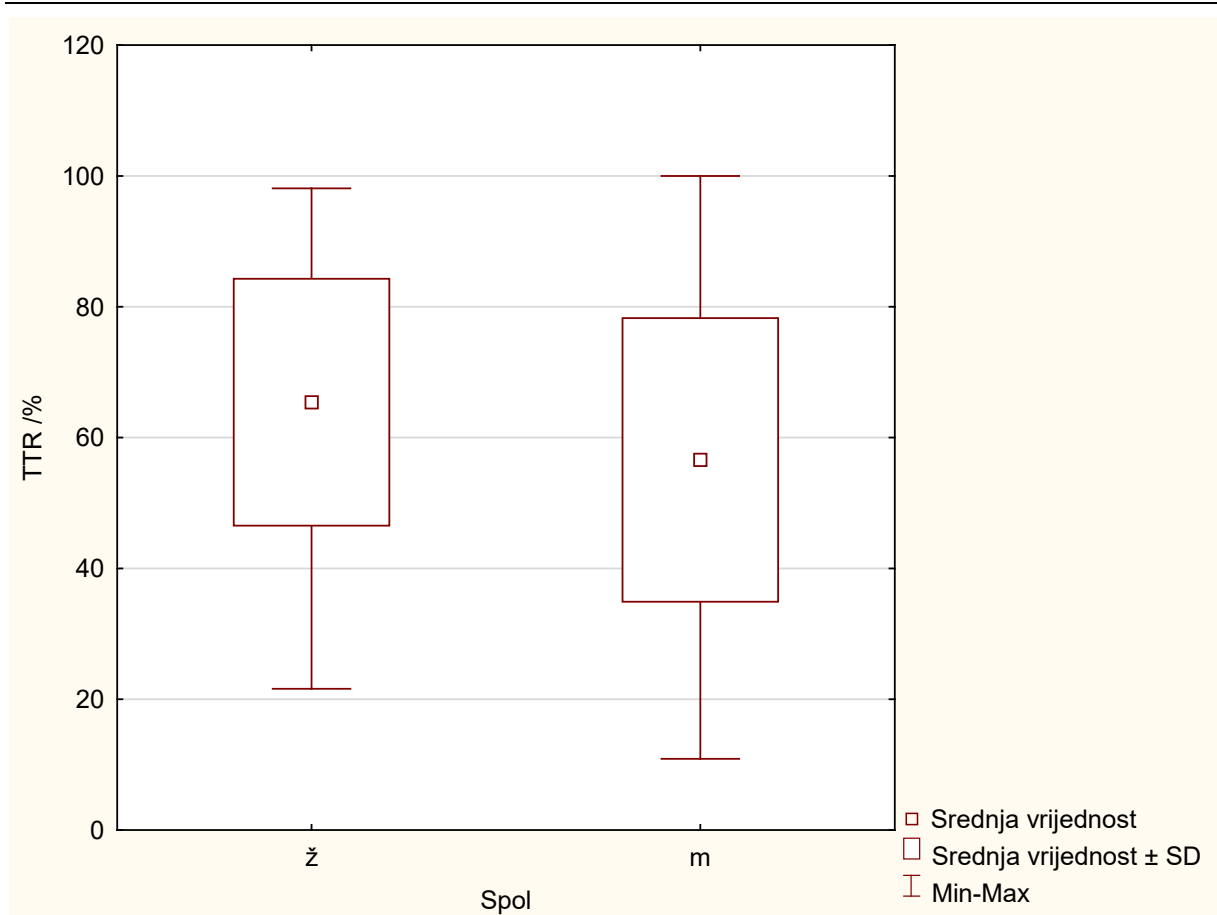
U anketi su bila postavljena i pitanja o konzumaciji proizvoda od soje i jetrice. Proizvodi od soje, koji obiluju vitaminom K, okarakterizirani su kao klinički relevantni interreaktanti s varfarinom pa treba pripaziti da u osoba na antikoagulantnoj terapiji ne bude prevelikih fluktuacija u unosu tih proizvoda (Ge i sur., 2014). Sojino mlijeko, koje vitamin K sadržava samo u tragovima, također može utjecati na INR. Samo šest ispitanika (8,3%) ponekad konzumira proizvode od soje, što je i za očekivati jer je to starije ruralno stanovništvo, a njima je to još uvijek egzotična namirnica. Jetricu konzumira 65% ispitanika jer je to

namirnica koja se u slavonskim ruralnim krajevima tradicionalno konzumira u vrijeme kolinja. Neki od njih su ustvrdili kako paze na unos jetrice jer ima puno vitamina K. Danas je poznato da taj podatak nije točan i da je riječ o namirnici s malom vjerojatnošću stupanja u interakcije s varfarinom (Nutescu i sur., 2006). Bilo bi dobro educirati pacijente o tim informacijama.

**Tablica 14** TTR ispitanika podijeljen prema trajanju terapije

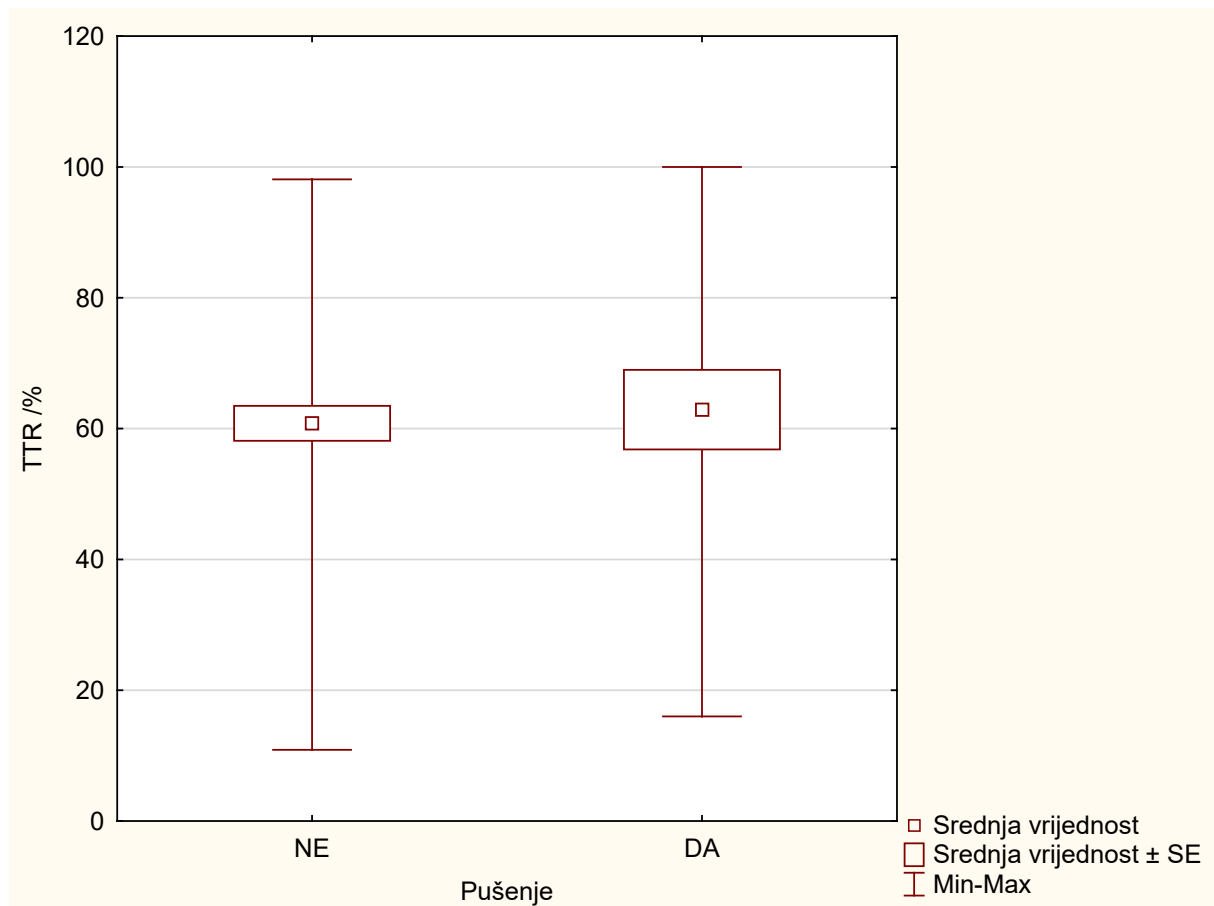
Trajanje terapije/god.	Srednja vrijednost TTR-a /%	N	SD
<5	60,6	49	21,5
6+	62,3	23	19,1

S obzirom na duljinu trajanja terapije varfarinom, nema statistički značajne razlike u postignutoj TTR vrijednosti ispitanika u promatranim podkategorijama. Neznatno više TTR vrijednosti imali su pacijenti koji su na terapiji varfarinom 6 ili više godina (**Tablica 14**).



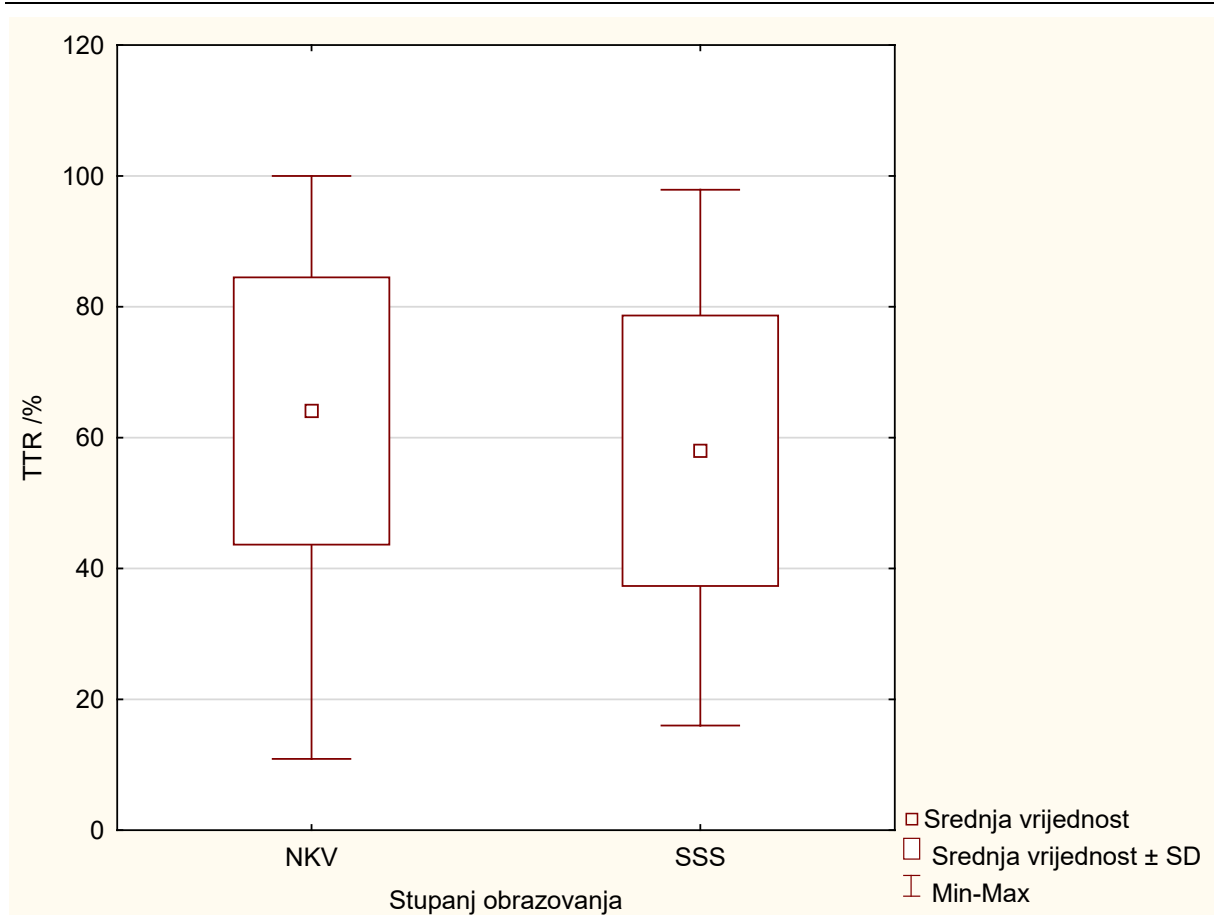
**Slika 3** Utjecaj spola ispitanika na TTR

Na **Slici 3** je prikazan utjecaj spola ispitanika na TTR. Srednja vrijednost TTR-a kod ispitanica iznosila je  $65,4 \pm 18,9\%$ , a kod ispitanika  $56,6 \pm 21,7\%$ . Nešto viša srednja vrijednost kod žena ipak nije statistički značajno različita u odnosu na muškarce ( $p=0,115$ ). Statistički značajne razlike nije bilo ni u turskoj studiji (Celik i sur., 2015), ni u studiji provedenoj u Saudijskoj Arabiji (Mayet, 2015).



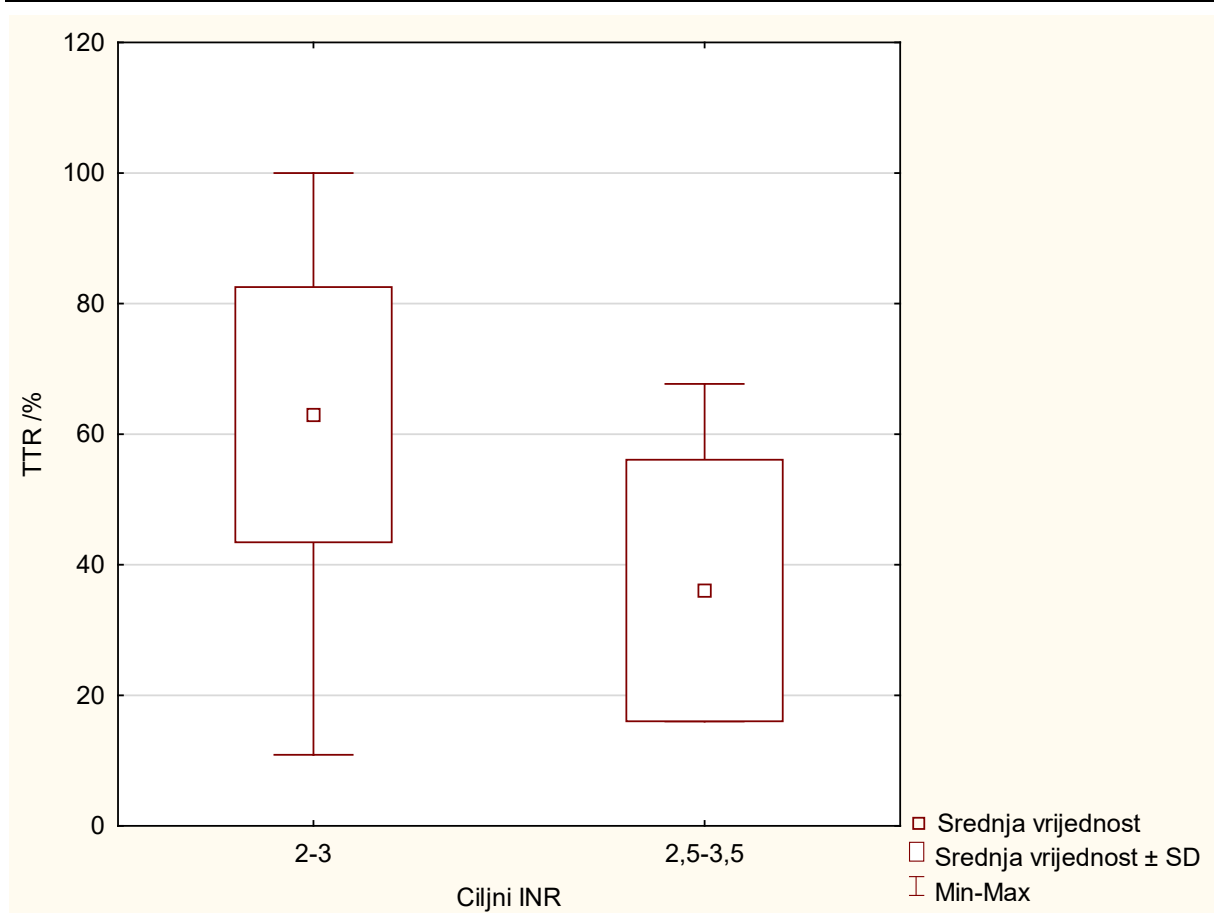
**Slika 4** Utjecaj pušenja na TTR ispitanika

Također, nije utvrđena statistički značajna razlika u TTR-u između pušača i nepušača ( $p=0,827$ ) (**Slika 4**). Srednja vrijednost TTR-a kod osoba koje puše iznosila je 62,9% sa standardnom devijacijom od 20,2%, a kod nepušača 60,8% sa standardnom devijacijom od 20,9%. Neznatno više TTR vrijednosti su imali pušači. S druge strane, studija provedena u Turskoj na 4987 pacijenata je utvrdila da osobe koje puše imaju značajno niže TTR vrijednosti u odnosu na nepušače (Celik i sur., 2015).



**Slika 5** Utjecaj stupnja obrazovanja na TTR

Na gornjoj slici (**Slika 5**) je prikazano da stupanj obrazovanja ne utječe statistički značajno na TTR ispitanika ( $p=0,279$ ). Ni u studiji provedenoj u Saudijskoj Arabiji nije bilo statistički značajne razlike u TTR vrijednostima među ispitanicima različitog stupnja obrazovanja (Mayet, 2015). Srednja vrijednost TTR-a kod nekvalificiranih radnika u ovom istraživanju iznosila je  $64,1 \pm 20,4\%$ , a kod onih sa srednjom stručnom spremom  $58,0 \pm 20,7\%$ . U studijama Li i sur. (2018) i malezijskoj studiji (Yahaya i sur., 2009) pak ustanovljena je značajna pozitivna korelacija između stupnja obrazovanja i TTR-a.



**Slika 6** Utjecaj ciljnog INR-a na TTR ispitanika

**Slika 6** prikazuje ovisnost TTR-a ispitanika o njihovom ciljnom INR-u. Može se uočiti da postoji statistički značajna razlika ( $p=0,016$ ) između dvije podskupine. Srednja vrijednost TTR-a ispitanika kojima je ciljni INR iznosio 2-3 bila je  $63,0 \pm 19,6\%$ , a kod onih kojima je ciljni INR bio 2,5-3,5 srednja vrijednost TTR bila je znatno niža, iznosila je  $36,1 \pm 20,0\%$ .

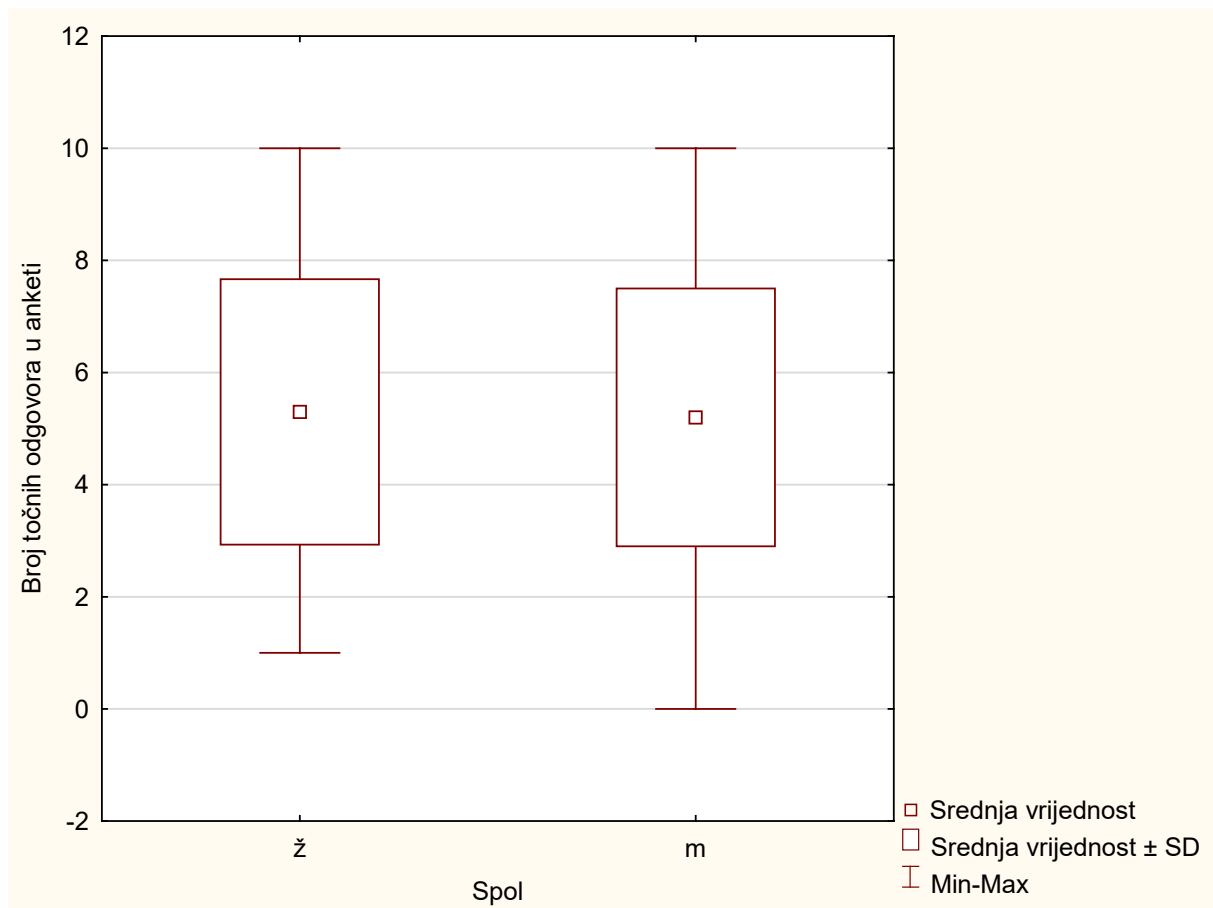
**Tablica 15** Povezanost različitih osobina ispitanika i TTR-a

Varijable	Spearmanov koeficijent korelacije	p
Dob/god.& TTR/% (N=72)	0,01	0,950
ITM & TTR/% (N=72)	0,14	0,249
Primanja /HRK& TTR/% (N=53)	-0,26	0,060
Trajanje terapije/god.& TTR/% (N=72)	0,21	0,070

Gornja tablica (**Tablica 15**) prikazuje povezanost više kontinuiranih varijabli s TTR vrijednošću ispitanika. Korelacija prosječnih mjesečnih primanja po članu domaćinstva i trajanja terapije s TTR-om je bila blizu statističke značajnosti, dok kod korelacije dobi i ITM s TTR-om nema statistički značajne povezanosti. Može se vidjeti da s porastom primanja pada TTR vrijednost, iako je veza slaba. U istraživanju Li i sur. (2018) nije bilo statistički značajne povezanosti između dobi i trajanja terapije s TTR-om, kao ni u studiji provedenoj u Turskoj (Celik i sur., 2015).

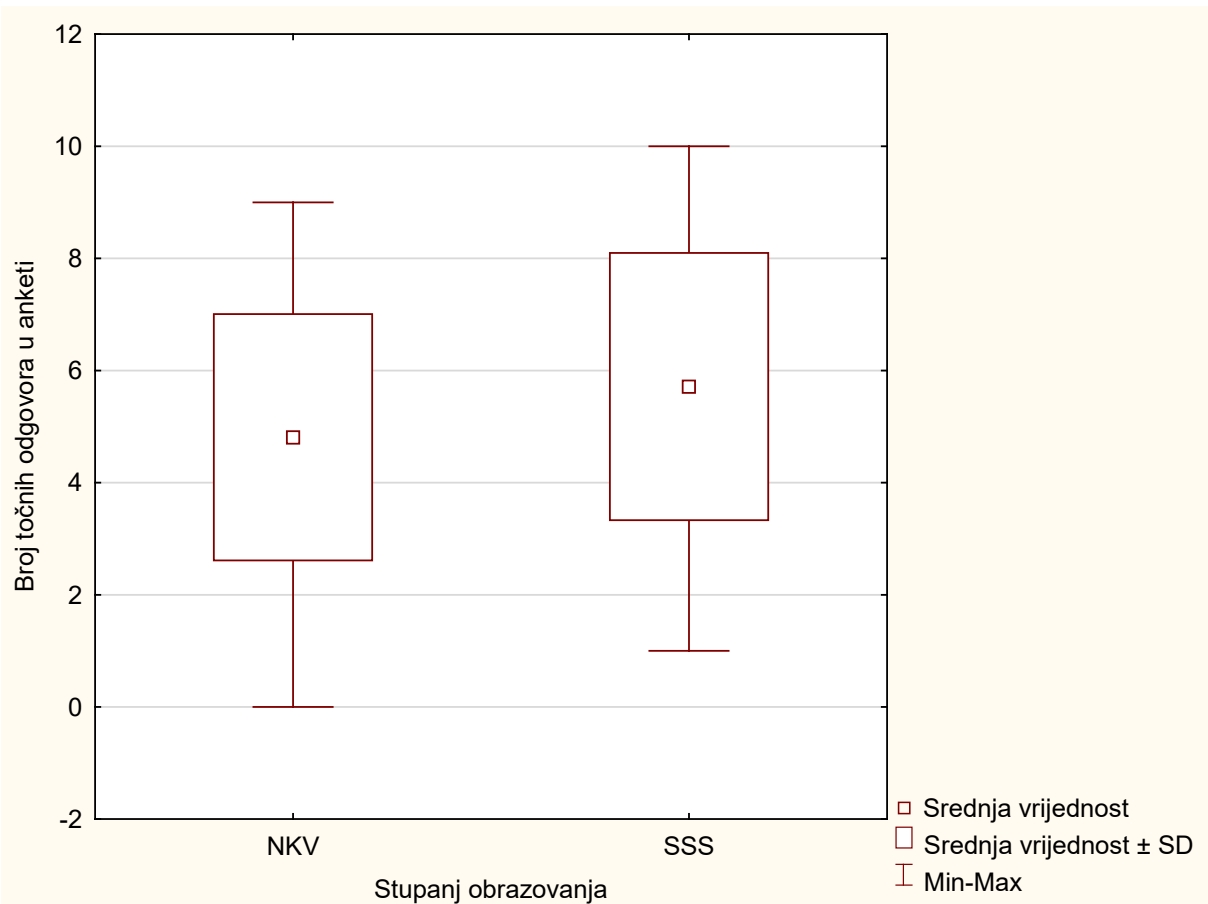
Senoo i Gregory (2016), u svomu su istraživanju došli do zaključka da su pacijenti sa višim vrijednostima ITM-a, poglavito pretili pacijenti, imali bolju kontrolu antikoagulacije i više TTR vrijednosti.





**Slika 7** Utjecaj spola na broj točnih odgovora u anketi

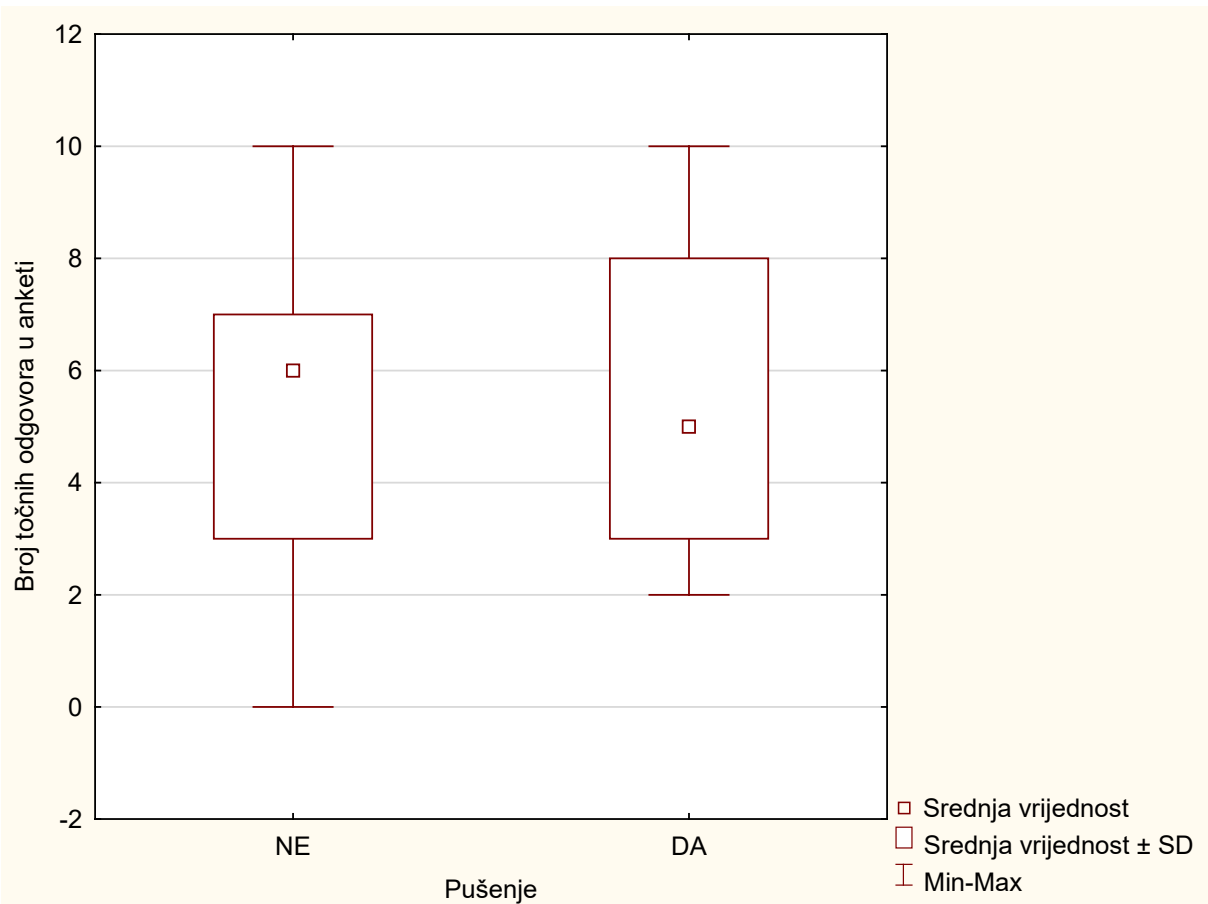
Na **Slici 7** je prikazano da nema statistički značajne razlike u broju točnih odgovora obzirom na spol ispitanika ( $p=0,861$ ). Srednja vrijednost broja točnih odgovora kod žena iznosila je  $5,3 \pm 2,4$ , a kod muškaraca  $5,2 \pm 2,3$ . I žene i muškarci su u prosjeku točno odgovorili na 50% postavljenih pitanja, što je vrlo nizak stupanj znanja o utjecaju prehrane i dodataka prehrani na učinkovitost terapije varfarinom. Značajne povezanosti spola i broja točnih odgovora nije bilo ni u studijama Shresthe i sur. (2015), Hu i sur (2006), u turskoj studiji (Celik i sur., 2015) te u istraživanju provedenom u Saudijskoj Arabiji (Mayet, 2015). U egipatskoj su pak studiji muškarci pokazali značajno bolje znanje (Elzeky i sur., 2015).



**Slika 8** Utjecaj stupnja obrazovanja na broj točnih odgovora u anketi

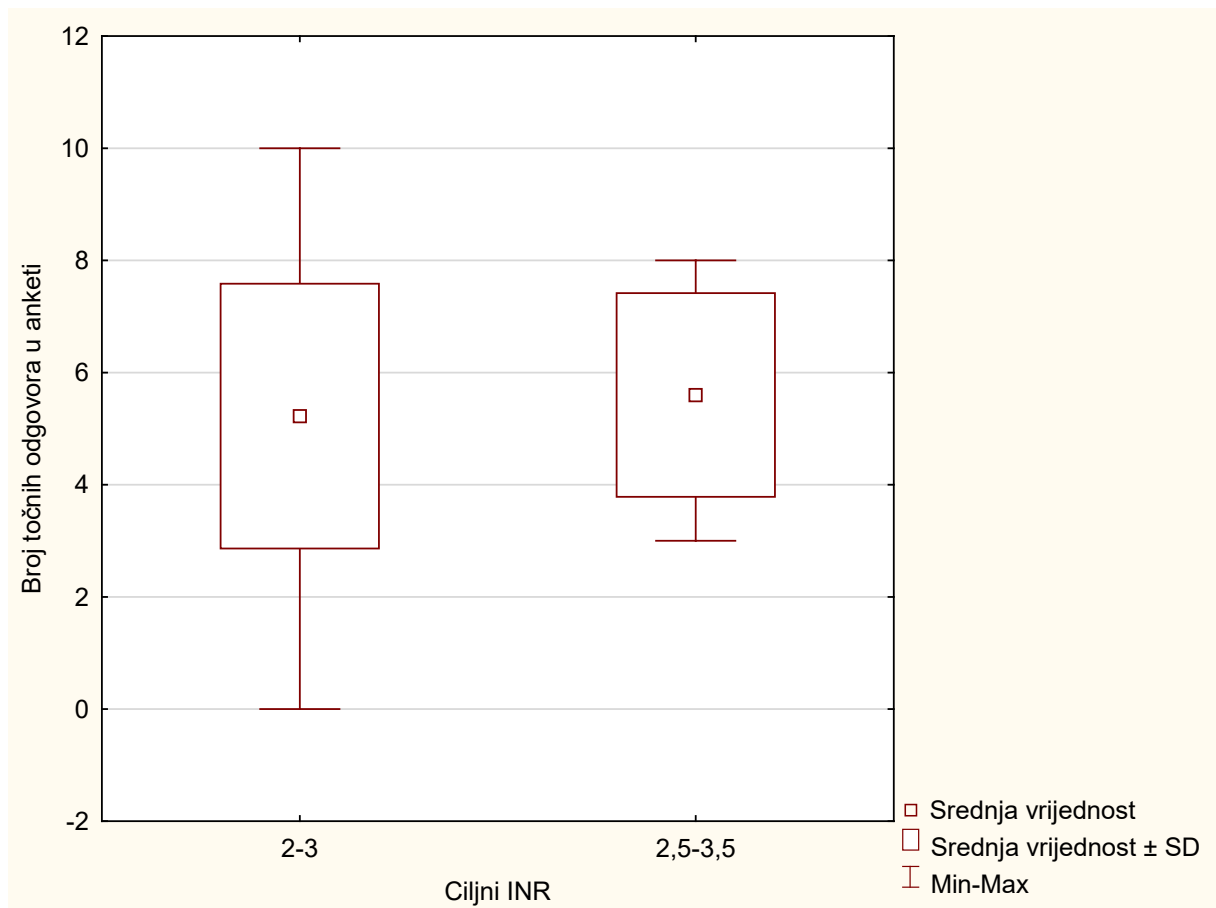
Iako je za očekivati da na broj točnih odgovora u anketi utječe stupanj obrazovanja ispitanika, na **Slici 8** može se uočiti da statistički značajne razlike u ovom istraživanju nema ( $p=0,128$ ). Srednja vrijednost broja točnih odgovora kod nekvalificiranih radnika iznosila je  $4,8 \pm 2,2$ , a kod ispitanika sa završenom srednjom stručnom spremom neznatno više,  $5,7 \pm 2,4$ . Pozitivna korelacija stupnja obrazovanja i stupnja znanja ispitanika o varfarinu ( $r=0,365$  i  $p=0,001$ ) utvrđena je u studiji Hasana i sur. (2011). Da pacijenti bez formalnog obrazovanja imaju i loše znanje o varfarinu (<50% točnih odgovora) utvrđeno je u studiji provedenoj u Saudijskoj Arabiji (Mayet, 2015).

U studijama Yahaye i sur. (2009) te egipatskoj studiji (Elzeky i sur., 2015) pacijenti s nižim stupnjem obrazovanja su pokazali i lošije znanje o varfarinu. Do istog zaključka su došli i Hu i sur. (2006), pri čemu su pacijenti višeg stupnja obrazovanja pokazali bolju informiranost.



**Slika 9** Utjecaj pušenja na broj točnih odgovora ispitanika u anketi

Na gornjoj slici (**Slika 9**) se vidi da nema statistički značajne razlike ( $p=0,661$ ) između pušača i nepušača obzirom na broj točnih odgovora ispitanika u anketi. Osobe koje puše su u prosjeku točno odgovorile na 5,2 pitanja sa standardnom devijacijom od 2,5, a osobe koje ne puše na 5,3 pitanja sa standardnom devijacijom od 2,3. Istraživanje u Saudijskoj Arabiji je pak utvrdilo da su nepušači pokazali značajno slabije znanje (Mayet, 2015).



**Slika 10** Utjecaj ciljnog INR-a na broj točnih odgovora ispitanika u anketi

Nije ustanovljena statistički značajna razlika ( $p = 0,731$ ) između broja točnih odgovora ispitanika u anketi podijeljenih prema ciljnom INR-u (**Slika 10**). Srednja vrijednost broja točnih odgovora kod ispitanika kojima je ciljani INR iznosio 2-3 je bila  $5,2 \pm 2,4$ , a kod ispitanika sa ciljnim INR-om 2,5-3,5 srednji broj točnih odgovora iznosio je  $5,6 \pm 1,8$ .

**Tablica 16** Povezanost različitih osobina ispitanika i broja točnih odgovora u anketama

Varijable	Spearmanov koeficijent korelacije	p
TTR/%&Broj točnih odgovora u anketi(N=72)	-0,09	0,469
Trajanje terapije/god.&Broj točnih odgovora u anketi(N=72)	0,05	0,702
Primanja /HRK&Broj točnih odgovora u anketi(N=53)	0,28	0,044
Dob/god.&Broj točnih odgovora u anketi(N=72)	0,02	0,864
ITM &Broj točnih odgovora u anketi(N=72)	0,10	0,388

**Tablica 16** prikazuje povezanost više kontinuiranih varijabli s brojem točnih odgovora ispitanika u anketi. Slaba negativna veza između broja točnih odgovora u anketi i TTR vrijednosti nije dosegla statističku značajnost. Do istog zaključka su došli i Baker i sur. (2011) u svojoj studiji gdje također nije bilo statistički značajne povezanosti stupnja znanja i adekvatnih vrijednosti INR-a. Niti u istraživanju provedenom u Saudijskoj Arabiji nije utvrđena statistički značajna povezanost između broja točnih odgovora i TTR-a (Mayet, 2015). Suprotno tim rezultatima u studiji Li i sur. (2018) je utvrđeno da postoji pozitivna korelacija između broja točnih odgovora i vrijednosti TTR-a ( $r=0,356$  i  $p=0,004$ ). Do istog zaključka su došli i u indijskoj studiji gdje je 90% pacijenata sa srednjim stupnjem znanja (50-75% točnih odgovora) imalo INR vrijednosti unutar terapijskog raspona, a njih samo 71,1% koji su pokazali slabo znanje (<50% točnih odgovora) (Chokkalingam i sur., 2015).

Korelacija koja povezuje trajanje terapije i broj točnih odgovora ispitanika također nije statistički značajna. Značajna povezanost između trajanja terapije i ukupnog broja točnih

odgovora utvrđena je u istraživanju Shresthe i sur.(2015). Da lošije znanje imaju pacijenti koji su duže na terapiji varfarinom zaključili su u egipatskoj studiji (Elzeky i sur., 2015).

Statistički značajna pozitivna korelacija utvrđena je između primanja i broja točnih odgovora (**Tablica 16**). Ona je vjerojatno djelomično pod utjecajem neravnomjerne raspodjele po spolovima, tj. prosječno većih primanja muškaraca (**Tablica 10**). Ispitanici s višim primanjima, pokazali su i viši nivo znanja (**Slika 8**). Hu i sur.(2006) su dobili slične rezultate. U istraživanju Yahaye i sur. (2009) ispitanici sa nižim primanjima su pokazali lošije znanje o varfarinu.

Za očekivati je da obrazovaniji ispitanici obično imaju i viša primanja. Iako u ovom istraživanju statistički značajne razlike u broju točnih odgovora s obzirom na stupanj obrazovanja nije bilo, u ostalim spomenutim istraživanjima ta korelacija je evidentna. Ispitanici nižeg stupnja obrazovanja i s nižim primanjima imali su i lošije znanje o varfarinu.

Broj točnih odgovora u ovom istraživanju ne ovisi o dobi i ITM-uispitanika (**Tablica 16**). U studiji Shresthe i sur. (2015) također nije bilo značajne povezanosti dobi ispitanika i broja točnih odgovora. Suprotno tim rezultatima, u istraživanjima Yahaye i sur. (2009), Hu i sur. (2006) te u turskoj studiji (Elzeky i sur., 2015) stariji pacijenti su pokazali lošije znanje od mlađih pacijenata. Mlađi ispitanici u egipatskoj studiji (Elzeky i sur., 2015) imali su i bolje rezultate testa procjene znanja o varfarinu.

**Tablica 17** Broj točnih odgovora ispitanika podijeljen prema trajanju terapije

Trajanje terapije/god.	Srednja vrijednost broja točnih odgovora	N	SD
<5	5,4	49	2,3
6+	4,9	23	2,3

Prema rezultatima u gornjoj tablici (**Tablica 17**) jasno je da nema statistički značajne razlike u broju točnih odgovora među ispitanicima s obzirom na dužinu trajanja terapije varfarinom.

## **5. ZAKLJUČCI**

Na osnovi rezultata istraživanja provedenih u ovom radu, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Srednji broj točnih odgovora po ispitaniku je iznosio 5,3, što znači da većina ispitanika nije točno odgovorila na više od polovice pitanja. Znanje pacijenata o varfarinu i utjecaju prehrane, biljnih lijekova i dodataka prehrani na antikoagulantnu terapiju je slabo;
2. Statistički značajna korelacija ( $r=0,278$  i  $p=0,044$ ) utvrđena je između primanja ispitanika i broja točnih odgovora u anketi. Iako je bilo za očekivati da na broj točnih odgovora u anketi utječe stupanj obrazovanja ispitanika, statistički značajne razlike između SSS i NKV podskupine nije bilo. Statistički značajan utjecajna broj točnih odgovora u anketi nije utvrđen niti za spol, dob, status uhranjenosti, pušenje, trajanje terapije varfarinom, ciljni INR te TTR;
3. TTR je značajno viši kod ciljnog INR-a 2–3 ( $p=0,016$ ). Korelacija prosječnih mjesečnih primanja ( $r=-0,260$  i  $p=0,06$ ) i trajanja terapije varfarinom ( $r=0,215$  i  $p=0,07$ ) s TTR-om bila je blizu statističke značajnosti, dok statistički značajan utjecaj spola, dobi ispitanika, statusa uhranjenosti, njihova statusa obrazovanja te utjecaja pušenja na TTR vrijednost nije zabilježen;
4. Većina studija ide u prilog tome da viši stupanj znanja pacijenata o varfarinu vodi i boljim kliničkim ishodima. Stoga bi se trebale pronaći edukacijske strategije koje će biti pristupačnije i razumljivije pacijentima te ih kontinuirano educirati i savjetovati.



## **6. LITERATURA**

---

- Ardahanli I, Cengizhan MS, Celik M: Nutrition Recommendations While Taking Warfarin. *Research Journal of Food and Nutrition* 2:52-54, 2018.
- Baker JW, Pierce KL, Ryals CA: INR goal attainment and oral anticoagulation knowledge of patients enrolled in an anticoagulation clinic in a Veterans Affairs medical center. *Journal of Managed Care Pharmacy* 17:133-142, 2011.
- Booth SL, Suttie JW: Dietary Intake and Adequacy of Vitamin K. *Journal of Nutrition* 128:785-788, 1998.
- Božina N: Farmakogenetika varfarina u kliničkoj praksi. *Biochemica Medica* 20:33-44, 2010.
- Briggs AL, Jackson TR, Bruce S, Shapiro NL: The development and performance validation of a tool to assess patient anticoagulation knowledge. *Research in Social & Administrative Pharmacy* 1:40-59, 2005.
- Celik A, Izci S, Kobat MA, Ates AH, Cakmak A, Cakilli Y, Yilmaz MB, Zoghi M: The awareness, efficacy, safety, and time in therapeutic range of warfarin in the Turkish population: WARFARIN-TR. *Anatolian Journal of Cardiology* 16:595-600, 2015.
- Chokkalingam M, Saradha S, Nayar PG, Ruckmani A: Assessment of oral anticoagulation knowledge among rural Indian population. *World Journal of Pharmaceutical Research* 5:1053-1059, 2016.
- DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH: The health benefits of vitamin K. *Open Heart* 2:e000300, 2015.
- Eden RE, Coviello JM: *Vitamin K Deficiency*. Stat Pearls Publishing, 2021.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536983/> [15.08.2021].
- EFSA, European Food Safety Authority: *Dietary reference values for vitamin K*. EFSA, 2017.
- Elzeky MEH, Sherief WI, Ellateef AMSA, Soliman HMM: Evaluation of warfarin knowledge in patients with chronic atrial fibrillation in outpatient cardiovascular clinics at specialized medical hospital. *Mansoura Nursing Journal* 2:83-96, 2015.
- Falamić S: Utjecaj ljekarničkih intervencija na učinkovitost liječenja varfarinom bolesnika starije životne dobi u ruralnim područjima. *Doktorska disertacija*. Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, 2020.
- Ferland G, Chahine S, Presse N, Dube M-P, Nigam A, Blostein M, deDenus S, Perreault, Tardif J-C: Increasing Dietary Vitamin K Intake Stabilizes Anticoagulation Therapy in Warfarin-Treated Patients with a History of Instability: A 24-week Randomized

- 
- Controlled Trial(OR36-04-19). *Current Developments in Nutrition* 3(Suppl. 1):nzz035.OR36-04-19, 2019.
- Franco V, Polanczky CA, Clausell N, Rhode LE: Role of Dietary Vitamin K Intake in Chronic OralAnticoagulation: Prospective Evidence from Observational and RandomizedProtocols.*American Journal of Medicine* 116:651-656, 2004.
- Gage BF, Fihn SD, White RH: Management and dosing of warfarin therapy. *AmericanJournal of Medicine* 109:481-488, 2000.
- Ge B, Zhan Z, Zuo Z. Updates on the Clinical Evidenced Herb-Warfarin Interactions. *Evidence -Based Complementary and Alternative Medicine* Article ID 957362, 2014.
- Geber J: Hemostaza i tromboza. U *Farmakologija*, str. 314-327, Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006.
- Haddadin M, Al-Sadawi M, Madanat S, McKenzie DS, Lewis R, McFarlane SI: A case report of intraoperative coagulopathy secondary to chronic vitamin K deficiency. *American Journal of Medical Case Reports* 7:167-169, 2019.
- HALMED, Agencija za lijekove i medicinske proizvode: Sažetak opisa svojstava lijeka za Martefarin 3mg. HALMED, 2019.  
<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Martefarin-3-mg-tablete> [12.3.2021].
- HALMED, Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini. Tablica 5. 50 najkorištenijih lijekova po DDD/1000/dan u 2019. godini. HALMED, 2020.  
[https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/#Tablica\\_5](https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/#Tablica_5) [24.7.2021].
- Hasan SS, Shamala R, Syed IA, Basariah N, Chong DWK, Mei TK, Ong HC. Factors affecting warfarin-related knowledge and INR control of patients attending physician- and pharmacist-managed anticoagulation clinics. *Journal of Pharmacy Practice* 24:485-493,2011.
- Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, BusseyH,Ansell J, Deykin D: Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range.*Chest* 119(1 Suppl.):8S-21S, 2001.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL: AmericanHeartAssociation/AmericanCollegeof Cardiology foundation guide to warfarin therapy.*Circulation* 107:1692-1711, 2003.
-

- Hu A, Chow CM, Dao D, Errett L, Keith M. Factors influencing patient knowledge of warfarin therapy after mechanical heart valve replacement. *Journal of Cardiovascular Nursing* 21:169-175, 2006.
- Khan T, Wyne H, Wood P, Torrance A, Hankey C, Avery P, Kesteven P, Kamali F: Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *British Journal of Haematology* 124:348-354, 2004.
- Khoury G, Sheikh-Taha M: Effect of age and sex on warfarin dosing. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* 6:103-106, 2014.
- Kim KH, Choi WS, Lee JH, Lee H, Yang DH, Chae SC: Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. *Thrombosis and Haemostasis* 104:755-759, 2010.
- Kuharić M: Praćenje vrijednosti INR u pacijenata s fibrilacijom atrijske na terapiji varfarinom: prospektivno opservacijsko istraživanje. *Specijalistički rad*. Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, 2016.
- Li X, Sun S, Wang Q, Chen B, Zhao Z, Xu X: Assessment of patients' warfarin knowledge and anticoagulation control at a joint physician- and pharmacist-managed clinic in China. *Patient Preference and Adherence* 12:783-791, 2018.
- Mandić D: Uloga genskih polimorfizama u antikoagulacijskoj terapiji varfarinom. *Doktorska disertacija*. Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, 2017.
- Mayet AY: Association Between Oral Anticoagulation Knowledge, Anticoagulation Control, and Demographic Characteristics of Patients Attending an Anticoagulation Clinic in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Prospective Evaluation. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 14:1285-1291, 2015.
- Mohammad Abdul MI, Jiang X, Williams KM, Day RO, Roufogalis BD, Liauw WS, Xu H, McLachlan AJ: Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *British Journal of Pharmacology* 154:1691-1700, 2008.
- Mueller Ja, Patel T, Halawa A, Dumitrascu A, Dawson NL: Warfarin Dosing and Body Mass Index. *Annals of Pharmacotherapy* 48:584-588, 2014.
- Nunnelee JD: Review of an Article: The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium (2009). Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *NEJM* 360 (8): 753-64. *Journal of Vascular Nursing* 27:109, 2009.

- Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P: Warfarin and its interaction with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opinion on Drug Safety* 5:433-451, 2006.
- Ogunsua AA, Touray S, Lui JK, Ip T, Escobar JV, Gore J: Body mass index predicts major bleeding risks in patients on warfarin. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 40:494-498, 2015.
- Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, Singer DE, Ansell J, Blanco RG, Gersh B, Mahaffey KW, Hylek EM, Go AS, Piccini JP, Peterson ED: Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators: Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: results from ORBIT-AF registry. *American Heart Journal* 170:141-148, 2015.
- Quinn LM, Richardson R, Cameron CJ, Battistella M: Evaluating time in therapeutic range for hemodialysis patients taking warfarin. *Clinical Nephrology* 83:80-85, 2014.
- Rettie AE, Tai G: The Pharmacogenomics of Warfarin. *Molecular Interventions* 6:223-227, 2006.
- Roche NG, Chambers F, Nanra J, Bouchier HD, Young S: Evaluation of patient knowledge regarding anticoagulants. *Irish Medical Journal* 96:211-213, 2003.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E: A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis and Haemostasis* 69:236-239, 1993.
- 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* 109:2419-2423, 2006.
- Senoo K, Gregory YH: Body Mass Index and Adverse Outcomes in Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 47:523-526, 2016.
- Shea MK, Booth SL: Concepts and Controversies in Evaluating Vitamin K Status in Population-Based Studies. *Nutrients* 8:8, 2016.
- Shearer MJ, Newman P: Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thrombosis and Haemostasis* 100:530-547, 2008.
- Shearer MJ, Fu X, Booth SL: Vitamin K Nutrition, Metabolism, and Requirements: Current Concepts and Future Research. *Advances in Nutrition* 3:182-195, 2012.

- Shrestha S, Sapkota B, Kumpakha A, Acharya U, Sharma R: Evaluation of patients' knowledge on warfarin in outpatient pharmacy of a tertiary care cardiac center. *BMC Research Notes* 8:429, 2015.
- Shuaib W, Iftikhar H, Alweis R, Shahid H: Warfarin Therapy: Survey of Patient's Knowledge of Their Drug Regimen. *Malaysian Journal of Medical Sciences* 21:37-41, 2014.
- Siddiqui S, DeRemer CE, Waller JL, Gujral JS: Variability in the Calculation of Time in Therapeutic Range for the Quality Control Measurement of Warfarin. *Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management* 9:3428-3434, 2018.
- Suttie JW: *Vitamin K in health and disease*. CRC Press, 2009.
- Tadros R, Shakib S: Warfarin indications, risks and drug interactions. *Australian Family Physician* 39:476-479, 2010.
- Tann CSS, Lee SWH: Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology* 87:352-374, 2020.
- Tomulić V, Zaputović L: Sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti. *Medix* 17:138-143, 2011.
- Violi F, Lip GYH, Pastori D: Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review. *Medicine* 95:e2895, 2006.
- Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, Oliphant CS, Hutchison L, Alabdan NA, Sands CW, Self TH: Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 36:96-101, 2012.
- WHO, World Health Organization: *Obesity: Preventing and managing global epidemic*. WHO Technical Report Series 894. WHO, 2000.
- Yahaya Am, Hassali MA, Awaisu A, Shafie AA. Factors associated with warfarin therapy knowledge and anticoagulation control among patients attending a warfarin clinic in Malaysia. *Journal of Clinical Diagnostic Research* 3:1663-1670, 2009.

## **7. PRILOZI**

---

## OSNOVNI PODACI

<b>Prezime i ime</b>		
<b>Dob</b>		
<b>Visina</b>		
<b>Težina</b>		
<b>ITM</b>		
<b>Mjesto stanovanja</b>		
<b>Pušenje</b>	Trajanje navike (god.):	Cigareta dnevno:
<b>Stupanj obrazovanja</b>		
<b>Primanja po članu kućanstva</b>		
<b>Indikacija za terapiju</b>		
<b>Ciljni INR</b>		
<b>TTR</b>		



---

--

<b>1. Koliko dugo ste na terapiji varfarinom?</b>
<b>2. Jeste li imali nuspojave tijekom primjene lijeka? Ako jeste, koje?</b>
Koliko puta, koji je bio uzrok (ako je poznat)
<b>3. Jeste li tijekom terapije uzimali dodatke prehrani ili pripravke narodne medicine? Ako da, koje?</b>
<b>4. Jeste li mijenjali prehrambene navike tijekom terapije?</b>
Dijete, prelazak na vegetarijanstvo i sl.

1. Zna li koja od navedenih namirnica može utjecati na djelovanje Martefarina (varfarina)?
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) brokula</li> <li>b) banana</li> <li>c) oguljeni krastavac</li> <li>d) ne znam</li> </ul>
2. Dok ste na terapiji varfarinom...
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) ne smijete jesti zeleno lisnato povrće</li> <li>b) možete jesti zeleno lisnato povrće kad i koliko želite</li> <li>c) možete jesti zeleno lisnato povrće, ali morate paziti da unos bude uvijek približno isti svakoga tjedna</li> <li>d) ne znam</li> </ul>
3. Tijekom večere ste popili tri čaše vina. Ako tu količinu alkohola konzumirate svake večeri...
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Vaš INR će se sniziti</li> <li>b) Vaš INR će se povisiti</li> <li>c) neće doći do promjene u dozi Vašeg lijeka</li> <li>d) osjećat ćete mučninu kada budete pili lijek</li> </ul>
4. U ljekarni primijetite da su multivitamini na akciji. Pomislite da bi Vam dobro došao neki multivitaminski pripravak. Vi ...
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) kupit ćete ih i uzimati redovito</li> <li>b) nećete uzeti multivitaminski pripravak jer će pojačati zgrušavanje krvi</li> <li>c) počete piti multivitaminski pripravak i na sljedećoj kontroli kod liječnika ćete mu ih pokazati</li> <li>d) pitat ćete liječnika ili ljekarnika za savjet prije nego ga kupite</li> </ul>
5. Koji od ovih dodataka prehrani smijete koristiti ukoliko ste na terapiji Martefarinom (varfarinom)?
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) ginko</li> <li>b) glukozamin</li> <li>c) magnezij</li> <li>d) ne znam</li> </ul>
6. Koji od navedenih napitaka može smanjiti učinkovitost Martefarina (varfarina)?
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) b.Aktiv LGG jogurt</li> <li>b) Dukat čokoladno mlijeko</li> <li>c) Fructal sok od naranče</li> <li>d) Cedevita</li> </ul>
7. Susjeda Vam donese odličan "potpuno prirodan" biljni pripravak koji je kupila od travara. Kune Vam se kako su joj sve tegobe prestale od kada ga koristi. Preporučuje Vam da ga i Vi počnete koristiti. Vi...
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) poslušat ćete njezin savjet i početi ga koristiti</li> <li>b) počete ga koristiti, ali ćete reći svome liječniku na sljedećoj kontroli</li> <li>c) pitat ćete svoga liječnika ili ljekarnika hoće li taj pripravak utjecati na Vašu terapiju Martefarinom (varfarinom) prije nego što ga počnete koristiti</li> <li>d) nećete koristiti taj pripravak jer svi biljni pripravci imaju utjecaj na terapiju</li> </ul>

<b>Martefarinom (varfarinom)</b>	
<b>8. Koja od navedene hrane može utjecati na učinkovitost Vaše terapije Martefarinom (varfarinom)?</b>	
a) celer b) mrkva c) salata od kupusa d) grašak	
<b>9. Na unos kojeg od ovih napitaka ne morate paziti dok ste na terapiji Martefarinom (varfarinom)?</b>	
a) sok od grejpa b) sok/čaj od brusnice c) zeleni čaj d) sok od jabuke	
<b>10. Znete li koje od nabrojenog povrća ima visok udio vitamin K?</b>	
a) mrkva b) kupus c) kelj d) krumpir	
<b>11. Na unos kojeg od navedenog voća biste trebali pripaziti prilikom terapije Martefarinom (varfarinom)?</b>	
a) dinja b) kivi c) jabuka d) jagoda	
<b>12. Konzumirate li soju i proizvode od soje (ljuspice, komadiće, odreske)?</b>	
<b>13. Konzumirate li jetricu/iznutrice?</b>	