

Varfariinravi tõhususe ja ohutuse analüüs eakatel patsientidel perearsti praktikas

Maia Gavronski, Aleksander Žarkovski –
TÜ farmakoloogia instituut

Võtmesõnad: varfariin, ravimite koostoimed, ravimite kõrvaltoimed, polüfarmakoteraapia

Uuringu eesmärgiks oli retrospektiivse analüüsi abil välja selgitada, kui palju kasutatakse varfariiniga interakteeruvaid ravimeid eakatel patsientidel. Uuritavad valiti perearstikeskuse patsientide seast. Valiku kriteeriumiks olid vanus > 60 aasta ja 2007. aastal ordineeritud varfariinravi. Keskmise kasutatud ravimite hulk oli 6,5. Interakteeruvaid ravimeid kasutati üle pooltel patsientidest, keskmiselt esines 2,6 potentsiaalset interaktsiooni ühe patsiendi kohta. 15%-l varfariinravi saanud patsiendil esines komplikatsioone, mis võivad olla põhjustatud ravimite interaktsioonist. 62%-l patsientidest oli korrigeeritud protrombiiniaegade suhtarv INR alla terapeutilise väärtuse. Eeluuringu tulemused näitavad, et eakate patsientide varfariinravi vajab parandamist: interakteeruvate ravimite kasutamise vähendamist, INRi regulaarset jälgimist ja ravimite kõrvaltoimete äratundmist.

Trombemboolilised haigused – insult ja venoosne trombemboolia – suurendavad märkimisväärselt suremuse ja haigestumuse näitajaid. Ohustades eeskätt 70–80aastaseid kodade virvendusarütmia (AF) all kannatavaid inimesi, on need haigused üha

kasvavaks probleemiks, sest vajadus tõhusa ja hästi talutava pikaajalise profülaktilise ravi järele kasvab (1–4). Praegu on nende haiguste profülaktikas põhiliseks ravimiks suukaudne varfariin (5–10). Kuigi varfariinravi on kliiniliselt kasutatud juba rohkem kui 60 aastat, on see siiani tekitanud probleeme oma kitsa terapeutilise indeksi, patsientide ravisoostumuse, laia indiviididevahelise varieerumise ja koostoimete tõttu paljude ravimitega (7, 11–15). Niisiis on varfariin ravimitega seotud tõsiste kõrvaltoimete oluliseks põhjustajaks (16). Eriti kannatavad varfariinravi kõrvaltoimete all eakad patsiendid (11). Esiteks, eakatel varfariinravi saavatel patsientidel on suur oht ülemäärase antikoagulatsiooni tekkimiseks, eelkõige ravi alustamisel (6). Teiseks, eakad patsiendid kasutavad varfariini koos paljude teiste ravimitega, millel võib olla koostoime antikoagulandiga (15, 17).

Varfariin kuulub ravimite rühma, millel on palju koostoimeid teiste ravimitega, kirjanduse andmetel on võimalikke koostoimeid ligikaudu 400. Kõige tähtsamaks varfariinraviga kaasnevaks ohuks on verejooks, mis võib oluliselt suurenedada, kui patsient ei järgi annustamise või rahvusvahelise võrdlusstandardi INRi (*International Normalized Ratio*) laboratoorse testimise soovitusi. INR on patsiendi plasma ja normaalse plasma protrombiiniaegade suhtarv, mis on korrigeeritud kasutatava tromboplastiini tundlikkuse rahvusvahelise indeksiga. Verejooksuohu võivad suurendada paljud teised koos varfariiniga manustatavad ravimid. Varfariinravi efektiivsuse ja võimalike koostoime-

Tabel 1. Varfariini saanud patsientide diagnoosid

Elundisüsteemi patoloogia	Enam esinenud diagnoosid	Patsientide arv	%
Südame- ja veresoonepatoloogia	Arütmiaid, kõrgvererõhktõbi, krooniline südamepuudulikkus, kopsuarteri trombemboolia, veenide emboolia ja tromboos	39	100
Luustiku- ja lihaskonnapatoloogia	Koksartroos, gonartroos, polüartroos, spondülo- ja kondropaatiad	19	49
Seedetrakti patoloogia	GERD, ösofagiit, gastriit, mao- ja kaksteistsõrmikuhaavand, düspepsia	14	36
Närvisüsteemi patoloogia	Radikulopaatiad, unehäired, epilepsia	17	44
Psüühikahäired	Depressioon	10	26
Ainevahetushäired	Kilpnäärmehaigused, suhkurtõbi, lipoproteiinide ainevahetuse häire	12	31
Hingamiseldundite patoloogia	KOK, astma, krooniline bronhiit	4	10

GERD – *gastroesophageal reflux disease*, gastroösofageaalne refluks haigus, KOK – krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

te kohta ei ole Eestis eakatel ambulatoorsetel patsientidel uuringuid tehtud.

UURINGU EESMÄRGID

Meie uuringu eesmärgiks oli hinnata varfariinravi tõhusust ja kõrvaltoimete esinemist eakatel ambulatoorsetel patsientidel. Selleks, et hinnata, kui palju varfariiniga teadaolevalt koostoimeid omavaid ravimeid kasutatakse pikaajalist varfariinravi saavatel patsientidel, analüüsisime raviskeeme, kasutades koostoimete andmebaase ja käsiraamatuid (13, 18, 19). Samuti seadsime eesmärgiks jälgida võimalikke kõrvaltoimede, mis on põhjustatud varfariiniga samal ajal kasutatavate ravimite koostoimetest.

UURINGU METOODIKA

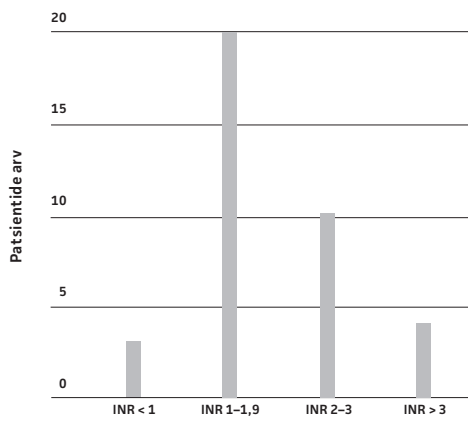
2007. aastal teostatud retrospektiivse uuringu aluseks võtsime 4500 patsiendiga Tartu perearstikeskuse. Nimistust selekteerisime 39 varfariinravi saanud patsientide haiguslood. Valiku kriteeriumid olid järgmised: vanem kui 60 aastat ja haigusloos kajastatud varfariinravi 2007. aastal.

Haiguslugusid analüüsisime järgmistele kriteeriumide alusel: INRi jälgimine, koostoimivate ravimite määramine, komplikatsioonide dokumenteerimine. Määratud ravimite potentsiaalseid koostoimeid analüüsisime ravimite interaktsiooni andmebaasi “Epocrates” (18), “Ravimiinfo” ravimite interaktsiooni andmebaasi (19)

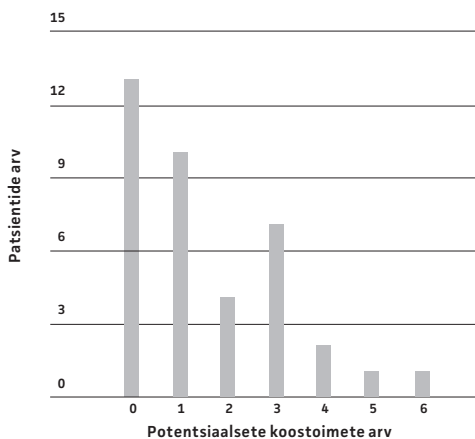
ning monograafia “Stockley’s drug interactions” (13) alusel.

TULEMUSED

Valitud patsientide vanus oli 60–83 aastat (keskmine vanus 71,3 aastat) ja patsientide jaotus soo järgi oli järgmine: mehi 21 ning naisi 18. Kõigil varfariinravi saanud patsientidel esines südame- ja veresoonepatoloogia. Lisaks oli patsientidel diagnoositud teisi haigusi ja määratud nende tarvis ravi (vt tabel 1) ning patoloogiate arv oli positiivses seoses ravimite hulga, mida patsiendid kasutasid koos varfariiniga. Analüüs näitas, et kõik patsiendid tarvitasid rohkem kui kaht ravimit, suurim ühele patsiendile



Joonis 1. Varfariini saanud patsientide antikoagulantravi kvaliteet.



Joonis 2. Varfariini saanud patsientide raviskeemides esinevate potentsiaalsete koostoimete arv.

määratud ravimite arv oli 15: sel patsiendil oli diagnoose kuues erinevas elundkonnas. Koos kasutatavate erinevate ravimite keskmine arv oli 6,5.

Analüüsisime varfariinteraapia tõhusust, kasutades varfariiniga ravitud patsientide viimati mõõdetud INR-väärtusi. Analüüs näitas, et kahel patsiendil ei mõõdetud 2007. aasta jooksul INRi üldse. Soovitatud INR-väärtused (2–3) olid saavutatud vaid 10 patsiendil (26%), samas kui 24 patsiendil (62%) olid INR-väärtused väiksemad terapeutilisest väärtusest ja kolmel patsiendil (8%) olid INR väärtused suuremad kui 3 (vt jn 1).

Seejärel uurisime, kui palju potentsiaalselt koostoimivaid ravimeid määrati varfariinravigil

olevatele patsientidele. Analüüsi tulemused on summeeritud joonisel 2. Üksnes 13 patsiendil (34%) ei leitud ühegi koostoimiva ravimi määramist. Kõiki teisi patsiente raviti potentsiaalselt koostoimivate ravimitega ja võimalikud koostoimed kasvasid paralleelselt määratud ravimite arvuga (vt jn 2). Kõige sagedamini oli varfariiniga kombineeritud NSAIDe, sealhulgas aspiriini ja mitmeid teisi ravimeid (vt tabel 2). Kliiniliselt kajastatud komplikatsioonid avastati kuuel patsiendil (15%), kes said varfariinravi. Kõik komplikatsioonid olid seotud seedetrakti veritsemise või hematuuriaga (vt tabel 3) ja tekkisid patsientidel, keda raviti 5–15 ravimiga. Kõik need patsiendid tarvitasid koostoimivaid ravimikombinatsioone, nagu aspiriini, teised NSAIDid, erütromütsiin ja metronidasool. Samuti on oluline märkida, et olenemata komplikatsioonide esinemisest olid kõigi nende patsientide INR-väärtused väiksemad kui 2 (vt tabel 3). Ükski tuvastatud komplikatsioonidega patsientidest ei vajanud hospitaliseerimist, küll aga korrigeeriti ravi – jäeti ära varfariin.

ARUTELU

Analüüsisime varfariinravi tõhusust ja ohutust eakatel patsientidel, kes pöördusid 2007. aasta jooksul perearsti poole. Analüüs näitas, et varfariinteraapia oli INR-väärtuste järgi adekvaatne üksnes 26%-l patsientidel, kelle INR-väärtused olid 2 ja 3 vahel. 74%-l patsientidest olid INR-näidud alla või üle soovitusliku väärtuse. Lisaks ei olnud kahel

Tabel 2. Raviskeemides sagedamini esinenud potentsiaalselt koostoimivad ravimid (23, 28)

Koostoimed	Patsiendid	%	Kommentaar
Varfariin	39	100	
NSAID	10	25,6	Verejooksu oht (eeskätt seedetraktist)
Amiodaroon	5	12,8	Varfariini toime tugevneb
Karbamasepiin	2	5,1	Varfariini toime nõrgeneb
Propafenoon	2	5,1	Varfariini toime tugevneb
Allopurinool	2	5,1	Verejooksu oht (eeskätt seedetraktist)
Simvastatiin	1	2,6	Varfariini toime tugevneb
Tsiprofibrat	1	2,6	Varfariini toime tugevneb
Tsitalopraam	1	2,6	Verejooksu oht (eeskätt seedetraktist)
Varfariini toime tugevneb	1	2,6	Varfariini toime tugevneb

Tabel 3. Varfariinravi kõrvaltoimetega patsientide iseloomustus

Sugu- vanus	INR	Diagnoos	Komplikatsioon	Ravimid	
				Ravimite arv raviskeemis	Varfariiniga koostoimet omavad ravimid
N-75	0,95	Hüpertooniatõbi, kodade virvendus, südamepuudulikkus, ateroskleroos, gonartroos	Veritsus suu limaskestadelt	13	Etorikoksiib, aspiriin
N-71	1,07	Arütmia, südamepuudulikkus, insuliinist sõltumatu suhkurtõbi, artralgia	Hematuuria	9	Aspiriin
N-65	2,4	Kodade virvendus, hüpertooniatõbi, südamepuudulikkus, dorsalgia	Hematuuria	8	Ibuprofeen
N-67	-	Arütmia, südame isheemiatõbi, bronhiaalastma, diskopaatia, rinnavähk, krooniline tsüstiit	Hematuuria	12	Metronidasool, erütromütsiin
N-85	1,01	Kodade virvendus, südamepuudulikkus, ateroskleroos, osteoporoos, gonartroos, duodenaalhaavand, depressioon, unehäired	Kaksteistsõrmiku- haavand, ekhümoosid	15	Diklofenak, meloksikaam, aspiriin
M-77	2,09	Viroendusarütmia, südame isheemiatõbi, südamepuudulikkus	Kaksteistsõrmiku- haavand	5	Aspiriin

patsiendil INR-väärtust üldse kontrollitud. Andmed näitavad selgelt, et varfariinravi tõhususe kontroll ei ole adekvaatne ja vajab märkimisväärset täiustamist. Samas on oluline märkida, et adekvaatse INR-väärtuste kontrolli mõiste suhtes pole konsensus. Kuigi standardised INR-väärtused arvatakse jäävat 2 ja 3 vahele (2, 6), on kirjanduses andmeid uuringu kohta, kus väidetud, et väheintensiivne (INR-väärtused 1,5–2) varfariinteraapia, vältimaks korduvat veenitromboosi, võib olla samuti tõhus (3, 20). Kaks uuringut, ELATE (*Extended Low-intensity Anticoagulation for Unprovoked Venous Thromboembolism*) ja PREVENT (*Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism*), demonstreerivad, et väheintensiivne varfariinravi on tõhusam kui platseebo, kuigi vähem efektiivne kui standardse intensiivsusega ravi ega anna eelist sekundaarsete trombooside profülaktikas, mille puhul optimaalne INRi-väärtus jääb 2 ja 3 vahele (21). Põhjus, miks perearstid varfariinravi efektiivsust adekvaatselt ei kontrollinud, pole praegu teada. Kõige tõenäolisem põhjus on selles, et patsiente ei informeerita INRi perioodilise kontrolli tähtsusest piisavalt. Ka kirjanduse andmetel on antikoagulatsioonravi kvaliteedi tagamise põhiline komponent patsiendi informeerimise

(22). Kuna see on aeganõudev arstidele ja raskesti mõistetav haigetele, jäetakse antikoagulatsioonravi saavate patsientide informeerimine tihti unarusse (23). USAs valmis hiljuti uurimus, kus analüüsiti selgitustöö mõju antikoagulatsioonravi tõhususele, ning see näitas, et kuni 60% eakatest patsientidest, kes said antikoagulantravi, polnud selle kohta mingit informatsiooni saanud (1).

Käesoleva uuringu tulemused näitavad veel, et polüfarmakoteraapia on eakate varfariinravi saavate patsientide puhul tavaline. Uuringu tulemusel selgus, et varfariini võimalikke interaktsioone teiste ravimitega ei ole enamusel juhtudest arvestatud, sest 66%-le varfariinravi saanud patsiendile oli määratud koostoimivaid ravimeid. Käesolevas uuringus esines 39 uuritust komplikatsioone 6 patsiendil (15%), mis on sagedasem võrreldes kirjanduses toodud andmetega (24). Kõigile kuuele komplikatsioonidega patsientidele oli välja kirjutatud mitu ravimit, viit neist raviti aspiriini või teiste NSAIDidega ning üht patsienti raviti metronidasooli ja erütromütsiiniga, mis samuti võivad suurendada veritsusriski. Aspiriini ja teiste antitrombootiliste ravimite ning varfariini kombinatsioone kasutatakse üha enam erinevate südamehaiguste raviks (3, 25, 26).

Mõned uuringud näitavad, et varfariin kombineerituna aspiriiniga on tõhusam, vähendamaks müokardiinfarkti või isheemilise insuldi järgseid tõsiseid komplikatsioone (27). Mitte kõik uuringud ei toeta varfariini ja aspiriini kombinatsiooni suuremat tõhusust. Näiteks CHAMPi (*Combination Hemotherapy and Mortality Prevention*) uuring leidis, et müokardiinfarktijärgsetel patsientidel ei toonud kombineeritud varfariinteraapia (keskmisel INRi tasemel 1,8) koos väikeses annuses aspiriiniga suuremat kliinilist tulu, kui see oluks saavutatav aspiriini monoteeraapiaga (3, 26, 28). Samas oli neis uuringutes täheldatud, et hemorraagiajuhtumeid oli oluliselt rohkem kombineeritud antitrom-

bootilise ja antikoagulsioonravi (varfariin koos aspiriiniga) rühmas.

KOKKUVÕTE

Eeluuringu tulemused näitavad, et varfariinravi tõhusust eakatel patsientidel ei kontrollita adekvaatselt. Enamikule patsientidest ordineeritakse varfariiniga koostoimivaid ravimeid, mis ilmselt suurendavad varfariinteraapia komplikatsioonide riski. Selleks, et teada saada, kui ohtlik on kõrvaltoimete poolest varfariini ja aspiriini kombinatsioon, on vaja korraldada uuringuid suurema patsientide hulgaga.

maiagavronski@yahoo.com

KIRJANDUS

- Kagansky N, Knobler H, Rimon E, et al. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med* 2004;164:2044–50.
- McMahan DA, Smith DM, Carey MA, et al. Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. *J Gen Intern Med* 1998;13(5):311–6.
- Segal JB, McNamara RL, Marlene LM, et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs. *J Gen Intern Med* 2000;15(1):56–67.
- Shah RR. Drug development and use in the elderly: search for the right dose and dosing regimen. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(5):452–69.
- Ali S, Hong M, Antezano ES, et al. Evaluation and management of atrial fibrillation. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2006;6(4):233–44.
- Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GYH. ABC of antithrombotic therapy: bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002;325(7368):828–31.
- Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004;57(11):1132–9.
- Lip GY, Hart RG, Conway DS. ABC of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *BMJ* 2002;325(7371):1022–5.
- Olsson SB, Halperin JL. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Semin Vasc Med* 2005;5(3):285–92.
- Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. 2006;62(5):509–11.
- Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, et al. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165:784–9.
- Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, et al. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ* 2007;176(11):1589–94.
- Stockley IH. *Stockley's drug interactions*. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2002.
- Stults BM, Dere WH, Caine TH. Long-term anticoagulation. Indications and management. *West J Med* 1989;151(4):414–29.
- Wittkowsky AK, Boccuzzi SJ, Wogen J, et al. Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacotherapy* 2004;24(12):1668–74.
- Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, et al. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007;147(11):755–65.
- Juurink DN. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. *CMAJ* 2007;177(4):369–71.
- Epocrates. Koostoimete Andmebaas; 2008. <https://online.epocrates.com>
- Zarkovski A, Uibokand S. Ravimite Koostoimete Andmebaas; 2008. <http://www.raviminfo.ee/sobimatud/>
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348(15):1425–34.
- Kovacs MJ. The standard is still the standard or why an INR of 2–3 is still the optimal intensity for secondary prevention of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21(1):53–6.
- Tang EO, Lai CS, Lee KK, et al. Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control. *Ann Pharmacother* 2003;37(1):34–9.
- Wofford JL, Wells MD, Singh S. Best strategies for patient education about anticoagulation with warfarin: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2008;8:40.
- Delaney JA, Opatryny L, Brophy JM, et al. Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007;177(4):347–51.
- Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006;27(5):519–26.
- Dentali F, Douketis JD, Lim W, et al. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167(2):117–24.
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347(13):969–74.
- Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002;105:557–63.

SUMMARY

Analysis of the efficiency and safety of warfarin therapy in aged ambulatory patients

THE AIM of this research was to find out, through retrospective analysis, the rate of warfarin interacting drugs used in drug schemes for elderly (60+) patients.

METHODS. The study patients (n = 39) were selected from a general practice population (4500 patients). The inclusion criteria were age > 60 and warfarin treatment during 2007.

RESULTS. The average number of drugs used by these patients was 6.5. Sixty-six percent of the patients used interacting

drugs and there were on average 2.6 potential interactions per patient. Six patients out of 39 had complications which could have been caused by drug interactions. Twenty-three patients out of 39 had international normalized ratio (INR) under 2.

CONCLUSIONS. The data of the preliminary study show that the quality of warfarin treatment in elderly patients needs improvement in terms of avoiding interacting drug prescription, better INR monitoring and recognition of adverse reactions.