

INFORMOVANOST, PERCEPCE RIZIK A COMPLIANCE PACIENTŮ UŽÍVAJÍCÍCH WARFARIN

Karel Urbánek¹, Ilona Kohlová^{1,3}, Ján Üрге², Jana Marečková³

¹Ústav farmakologie Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

²II. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

³Ústav ošetrovatelství a porodní asistence Lékařské fakulty UP v Olomouci

Warfarin je jedním z neúčinnějších léčiv používaných v kardiologii, avšak zároveň vykazuje mnoho závažných lékových interakcí a jeho podávání je spojeno s významnými riziky. Compliance pacientů a jejich znalosti interakcí s potravou a volně prodejnými léky mohou výrazně ovlivnit bezpečnost léčby.

Cílem naší studie bylo vyhodnotit percepci rizik warfarinu, znalost ovlivnění jeho účinku potravou a compliance mezi pacienty 16 ordinací praktických lékařů v okresech Olomouc a Brno-město, užívajícími warfarin.

Byl použit dotazník o 23 položkách, kterým byly hodnoceny demografické charakteristiky, znalost nežádoucích účinků a interakcí s potravinami a volně prodejnými léky a compliance.

Dotazník vyplnilo celkem 102 pacientů (51 mužů, 51 žen, 56 % starších 70 let, 61 % užívající warfarin déle, než rok). 81 % respondentů znalo důvod léčby warfarinem, 97 % bylo informováno o vlastnostech warfarinu, většinou lékařem, ale pouze 36 % znalo riziko krvácení. Znalost rizika krvácení nebyla závislá na tom, zda pacient obdržel při zahájení léčby písemný edukační materiál (Chi-kvadrát, $p = 0,308$). Více než 4 jiné léky současně s warfarinem užívalo 61 % respondentů. Během posledních 3 měsíců si alespoň jednou koupilo volně prodejný lék 34 % pacientů, ale jenom 29 % z nich informovalo lékárníka, že užívají warfarin. Celkem 62 % pacientů se nedomnívá, že potrava může ovlivnit účinek warfarinu. Znalost interakcí warfarinu s potravou koreluje signifikantně (Chi-kvadrát, $p < 0,01$) s dosaženým vzděláním respondentů.

Výsledky naší studie poukazují na nutnost zlepšení edukace pacientů léčených warfarinem, na které by se mohli kromě lékařů více podílet i farmaceuti a vysokoškolsky vzdělané zdravotní sestry.

Klíčová slova: warfarin, compliance, interakce, nežádoucí účinky.

KNOWLEDGE, PERCEPTION OF RISKS AND COMPLIANCE OF PATIENTS USING WARFARIN

Warfarin is one of the most effective drugs used in cardiology, but at the same time it has high risk of unwanted effects and drug interactions. Patient's compliance, as well as the knowledge of interactions with food, can strongly affect the safety of the treatment.

The objectives of this study were to explore patient's awareness and perceptions of warfarin risks, knowledge of food influence on the warfarin effect and the compliance with treatment.

Standard individual 23-item questionnaire was developed and used to assess perception of risks and compliance among patients using warfarin. Baseline information on sociodemographic characteristics, awareness of warfarin adverse effects, compliance with therapeutic regimen and knowledge of interactions with food and OTC drugs were measured.

The study was performed in warfarin-anticoagulated patients of 16 general practitioners in Olomouc and Brno regions in Czech Republic.

One hundred and two patients (51 men, 51 women, 56 % of them older than 70, 61 % using warfarin longer, than one year) treated by warfarin were interviewed using a semi structured questionnaire. Eighty nine per cent of respondents knew the reason of warfarin treatment, 97 % were informed about the treatment, mostly by the doctor, but only 36 % knew the risk of bleeding. Awareness of the risk of bleeding was independent on usage of written information material about anticoagulant therapy (Chi-square, $p = 0,308$). Sixty one per cent of responders used more than 4 other drugs concomitantly with warfarin; 34 % of them used an OTC drug during last 3 months, but only 29 % of them informed the pharmacist about the fact of warfarin use. Possible affection of warfarin effects by food was denied by 62 % of asked patients. The knowledge of this risk was significantly ($p < 0,01$) dependent on the level of responder's school education.

The results of our study show the necessity of improvement in education of patients treated by warfarin, not only by doctors, possibly with wider involvement of nurses and pharmacists.

Key words: warfarin, compliance, interactions, adverse effects.

Klin Farmakol Farm 2008; 22(1): 6–10

Úvod

Warfarin je jedním z neúčinnějších léčiv používaných v kardiologii, avšak zároveň vykazuje mnoho závažných lékových interakcí a jeho podávání je spojeno s významnými riziky. Jeho mechanismus účinku spočívá v kompetitivní inhibici vitamin K dependentní jaterní syntézy koagulačních faktorů, především II, VII, IX a X. Účinek nastupuje poměrně pomalu a pře-

devším vykazuje velkou interindividuální variabilitu – běžně používané udržovací dávky se pohybují v rozmezí 3–9 mg denně, k dosažení požadovaného účinku je velmi často nutné použít i nepravidelné dávkování (1). Tyto vlastnosti kladou poměrně vysoké nároky na dodržování léčebného režimu pacienty.

Také farmakokinetické vlastnosti warfarinu přispívají k náročnosti léčby. Warfarin je racemickou

směsí účinnější S-formy a méně účinné R-formy. Obě jsou metabolizovány cytochromem P450, avšak zatímco první je metabolizována izoformou 2C9, druhá izoformami 3A4 a 1A2. Jak inhibitory, tak induktory těchto izoform cytochromu P450 mohou měnit účinek warfarinu v obtížně předvídatelném rozsahu. Také vysoká vazba na plazmatické proteiny přispívá k riziku ovlivnění účinku látkami, které

mohou warfarin vytěsnit z vazby a tím zvýšit účinnou frakci v plazmě (2).

Hlavním nežádoucím účinkem warfarinu je krvácení, které nastává obvykle při předávkování, ale nikoliv výjimečně i při správně nastavené účinné dávce. Krvácení nastává vždy z místa nejmenší rezistence – může jít nejčastěji o gastroduodenální vřed, vývodné cesty močové, nosní sliznici, tepennou výduť, ale i místo jakéhokoliv, třeba drobného, traumatu.

Velmi často je krvácení projevem interakce s jinými léky nebo složkami potravy, která může být farmakokinetické, farmakodynamické nebo smíšené etiologie. Neúčinnost léčby warfarinem vlivem interakce je zřejmě vzácnější, nejznámější je asi vliv zvýšeného přívodu vitamínu K v potravě (3). Domníváme se, že warfarin je v současné klinické praxi lékem s nejvyšším počtem známých a klinicky významných interakcí.

Naopak za výhody warfarinu lze považovat možnost podávání jednou denně, jednoduchou možnost farmakodynamického monitorování účinku pomocí protrombinového času (dnes vyjádřeného jako INR), omezení častějších nežádoucích účinků prakticky pouze na krvácení (tedy účinek závislý na dávce), a možnost jednoduché antagonizace účinku podáním mražené plazmy nebo vitamínu K.

Výše uvedený stručný přehled nemůže postihnout všechny podstatné informace o rizicích warfarinu, pouze naznačuje, jak vysoká je náročnost léčby warfarinem z hlediska pacienta a jak podstatný vliv může mít informovanost pacienta a znalost rizik léčby na její správné dodržování.

Compliance je obvykle definována jako rozsah dodržování předepsaného lékového režimu (4). Míra compliance pacienta se odvozuje od jeho ochoty a také schopnosti řídit se radou týkající se zdraví, užít lék podle předpisu, zúčastňovat se podle plánu určených klinických návštěv a podstoupit doporučená vyšetření. U warfarinu je zjevné, že ochota a schopnost dodržovat dávkovací režim a režim pravidelných kontrol by měla být podmínkou zahájení léčby.

Informovanost pacientů o léčbě je jednou z podmínek dobré compliance – u warfarinu jde zejména o uvědomování si nutnosti pravidelných kontrol a nutnosti uvádět při každém kontaktu se zdravotnickým zařízením skutečnost, že pacient je na antikoagulační léčbě. Zahrnuje též znalosti vlastností a nežádoucích účinků léku, které jsou samozřejmě v jistém rozsahu nezbytné u každé léčby. Naopak znalost interakcí léčiv je především věcí odbornosti ošetřujícího lékaře. U léčby warfarinem se však předpokládá to, že pacient bude znát možnost vlivu potravin na účinek warfarinu a bude vědět, že při každém nákupu volně prodejných léčiv má sdělit, že je léčen warfarinem.

Percepce rizika zahrnuje vnímání rizik, které může být jak pozitivní (nutná opatrnost při léčbě), tak i negativní (přehnané obavy a riziko non-compliance). Může ovlivňovat kvalitu a výsledky léčby jak ze strany pacientů, tak i ošetřujících lékařů (5, 6).

Cílem naší práce bylo zjistit, jak jsou pacienti informováni o správném užívání a rizicích perorální antikoagulační léčby a zda dodržují správné dávkování a léčebný režim při užívání perorálních antikoagulancií. Dalším cílem bylo zmapovat, o jakých nežádoucích účincích jsou pacienti informováni a jaké se u nich současně vyskytují a zhodnotit u nich riziko interakcí s jinými léky, potravinami a potravinovými doplňky.

Metodika

Provedli jsme dotazníkové šetření mezi pacienty léčenými ambulantně warfarinem. Šetření probíhalo v 16 ordinacích praktických lékařů v okresech Olomouc a Brno-město; dotazníky byly pacientům rozdány při kontrolách a shromažďovány za podmínek dodržení anonymity. Vstupním kritériem bylo užívání warfarinu po dobu nejméně 3 měsíců.

Použit byl ad hoc sestavený dotazník, obsahující 23 uzavřených (strukturovaných) položek dichotomického typu (dvě vzájemně se vylučující odpovědi), polynomického typu (položky s více než dvěmi odpověďmi), i položky polouzavřené (s možností jiné, uveďte) a výčtové (s možností uvést více odpovědí). Podle tematických okruhů byly otázky rozděleny: demografické údaje 4 otázky; informovanost o léčbě warfarinem 5 otázek; compliance 5 otázek; rizika nežádoucích účinků 4 otázky; rizika interakcí 5 otázek (viz Výsledky).

K vyhodnocení celkové uváděné compliance a informovanosti jsme použili skórovací systém, ve kterém byl přidělován 1 bod za správnou odpověď, 0 bodů za nesprávnou a součet výsledků u každého pacienta byl zařazen do kategorie *velmi dobrá, dobrá, nedosta- tečná* po třetinách z maxima možných výsledků.

Ke statistickému hodnocení byl použit chí-kvadrát test s hladinou významnosti 0,05.

Výsledky

V šetření bylo použito celkem 145 dotazníků, hodnoceno bylo 102 úplně vyplněných dotazníků (návratnost 70,34 %). **Demografické charakteristiky** souboru respondentů jsou uvedeny v tabulce 1. Relativní četnosti odpovědí jsou ve všech tabulkách pro přehlednost zaokrouhleny na celá procenta.

Výsledky hodnocení **informovanosti** o léčbě warfarinem ukazuje tabulka 2.

Compliance pacientů byla hodnocena z odpovědí na 5 otázek, z nichž 4 uzavřené jsou uvedeny v tabulce 3. Dotaz na znalost dávky byl kontrolován další otázkou, která požadovala uvedení dávkového schématu. Vynechání předepsané dávky nebo

užití vyšší, než předepsané dávky bylo omezeno na dobu posledních 4 týdnů před dnem vyplnění dotazníku. Celková compliance jednotlivých pacientů byla vyhodnocena skórovacím systémem, výsledek ukazuje graf 1.

Percepce rizika warfarinizace pacienty shrnuje tabulka 4. Pokud respondenti uvedli na dotaz, zda warfarin má závažná rizika jako odpověď *ano* nebo

Tabulka 1. Demografické charakteristiky souboru respondentů

Pohlaví	N	%
Ženy	51	50
Muži	51	50
Věk	N	%
30–50	4	4
51–70	41	40
71–90	57	56
Vzdělání	N	%
Základní	41	40
Střední	46	45
Vysokoškolské	15	15
Doba léčby warfarinem	N	%
3–6 měsíců	16	16
6–12 měsíců	24	24
> 12 měsíců	62	61

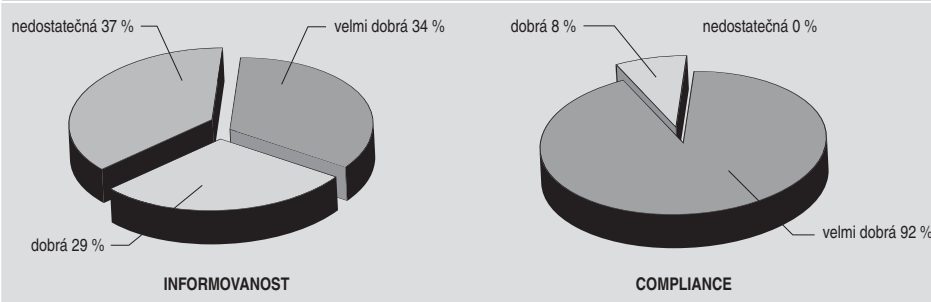
Tabulka 2. Informovanost o léčbě warfarinem

Znalost důvodu užívání warfarinu	N	%
Důvod zná	91	89
Důvod nezná	11	11
Poučení o užívání warfarinu	N	%
Bylo poučeno	97	95
Nebylo poučeno	5	5
Poučení kým	N	%
Lékař	88	91
Lékař a zdravotní sestra	6	6
Lékař, sestra, lékárník	3	3
Edukační materiál o warfarinu	N	%
Obdržel	68	67
Neobdržel	34	33
Kartu ke kontrole warfarinizace	N	%
Obdržel	69	68
Neobdržel	33	32

Tabulka 3. Compliance s farmakoterapeutickým režimem warfarinizace

Docházka na pravidelné kontroly	N	%
Chodí pravidelně	100	98
Nechodí pravidelně	2	2
Znalost užívané dávky warfarinu	N	%
Zná z paměti	88	86
Nezná z paměti	14	14
Užití vyšší než předepsané dávky	N	%
Nikdy	95	93
Jednou	6	6
Více než jednou	1	1
Uvedení dávkovacího schématu	N	%
Uvedlo	94	92
Neuvedlo	8	8

Graf 1. Vyhodnocení informovanosti a compliance respondentů skórovacím systémem



spíše ano, měli v následující výčtové položce uvést, o jaké riziko se jedná. Jako správná odpověď bylo hodnoceno uvedení krvácení jakýmkoliv výrazem. Znalost rizika krvácení nebyla závislá na tom, zda pacient obdržel při zahájení léčby písemný edukační materiál (Chí-kvadrát, $p = 0,308$).

Další otázka dotazníku zjišťovala, zda pacient zaznamenal skutečný výskyt nějakého nežádoucího účinku warfarinu během léčby. Kladně odpovědělo 10 pacientů a v následující výčtové položce byly uvedeny tyto nežádoucí účinky: po jedné odpovědi – častější bolesti hlavy; modřiny; krev ve stolici; krvácení; krvácení z nosu; krvácení z krku, dásní, krev v moči; krevní podlitiny; odpověď hematomy uvedli 3 pacienti.

Rizika interakcí z hlediska pacienta byla zjišťována dalšími 4 otázkami, přehled uzavřených položek je uveden v tabulce 5. Pokud u druhé položky respondenti odpověděli ano, měli dále uvést, které

potravin nebo potravinové doplňky mohou podle nich ovlivnit účinek warfarinu. Odpovědi jsou vyhodnoceny jako správné, částečně správné, nesprávné. Ze 49 respondentů, kteří na předchozí otázku odpovíděli ano, správně odpovědělo 29 (59 %), částečně správně 15 (30 %), nesprávně odpovědělo 5 (10 %) dotazovaných pacientů. Znalost interakcí warfarinu s potravou koreluje signifikantně (Chí-kvadrát, $p < 0,01$) s dosaženým vzděláním respondentů.

Dotaz na zakoupení léků v lékárně bez lékařského předpisu se týkal období posledních 3 měsíců. Z 35 pacientů, kteří odpověděli kladně, informovalo lékárníka při nákupu léku bez lékařského předpisu o tom, že užívá warfarin 10 (28 %) pacientů, zatímco lékárníkovi tuto skutečnost nesdělilo 25 (71 %) respondentů.

Celková informovanost o léčbě, rizicích nežádoucích účinků a interakcí s potravinami jednotlivých pacientů byla vyhodnocena skórovacím systémem, výsledek ukazuje graf 1.

Diskuze

Přestože naše práce je metodicky pouhým otevřeným dotazníkovým šetřením se všemi svými nedostatky, její výsledky ukazují množství doposud nezhodnocených rizik léčby warfarinem. Protože v dostupných databázových zdrojích není in extenso publikovaná práce, která by hodnotila znalosti pacientů a jejich compliance v denní praxi (mimo klinické hodnocení), domníváme se, že i takto získané informace mohou přispět k lepší práci lékařů, zdravotních sester i lékárníků s pacienty na antikoagulační léčbě.

Demografické charakteristiky souboru respondentů odpovídají, dle našeho názoru, situaci v běžné terénní praxi. Více než polovina (56 %) pacientů v souboru je starších 70 let, což se nemůže neprojevit ve výsledcích hodnocení.

Vliv informovanosti na kvalitu léčby byl opakovaně prokázán (7, 8). Informovanost o problematice léčby warfarinem lze považovat za dobrou, s výjimkou skutečnosti, že 32 % dotázaných popřelo, že by při zahájení léčby obdrželi běžně používanou kartičku pro záznam výsledků kontrol a předepsaného dávkování warfarinu. Téměř shodná část pacientů také

nedostala žádný písemný edukační materiál o léčbě. Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem je třeba brát tento údaj s jistou rezervou, což potvrzuje i fakt, že statistické hodnocení nepotvrdilo vliv takového edukačního materiálu na znalost rizika krvácení. Problematikou schopnosti chápat písemné informace o léčbě warfarinem se zabývá zajímavá studie Fangové (9), která sice potvrdila závislost informovanosti na této tzv. zdravotnické gramotnosti, avšak vliv na compliance naopak prokázán nebyl. Zdá se tedy, že důležitější, než poskytování písemných informací je pro starší pacienty rozhovor se zdravotníkem. Bylo by zřejmě vhodné informovat pacienty s jistým odstupem opakovaně, což podle našeho názoru dává prostor pro větší zapojení zdravotních sester, které se v naší studii podílely na informování pacientů pouze v 6 %.

Při hodnocení compliance se nejvíce projevil nedostatek dotazníkového šetření, ve kterém spo- léháme pouze na údaje pacientů samotných, bez ověřování jejich odpovědí. Z tohoto pohledu je nutné posuzovat výsledky – jedná se o postoj pacientů samotných, ne o objektivně hodnocenou compliance s léčbou. Nepřekvapí tedy velmi vysoká frekvence kladných odpovědí na otázky o pravidelnosti docházek na kontroly. Svoji roli zde hraje i prostá bias – pacienti, kteří nechodí na kontroly, do našeho šetření jednoduše nemohli být zahrnuti. O to více je nepochybně pozoruhodná skutečnost, že 7 % pacientů uvedlo, že spontánně užilo alespoň jednou vyšší dávku, než kterou měli užívat dle předpisu lékaře. Tento výsledek potvrzuje empiricky zjištěný fakt, že někteří pacienti zapomínají, že léčívo již jednou užili a učiní tak znovu, a jiní si dokonce svévolně zvyšují dávky v případě, že mají nějaké obtíže. Vliv adherence k předepsanému dávkovacímu režimu byl popsán v publikované studii Kimmela a kol., ze které jednoznačně vyplynulo, že pacienti měli značné obtíže s dodržením dávkového režimu a špatná adherence (compliance) měla signifikantní dopad na výsledky antikoagulační terapie (10). V jiné studii bylo prokázáno, že nespolečupracující pacienti mají menší benefit a větší negativní dopady warfarinizace (11). Většinou šlo o mladší pacienty mužského pohlaví, což ovšem naše šetření vzhledem k charakteristikám souboru pacientů nemohlo potvrdit. Poněkud překvapivý fakt, že 92 % pacientů uvedlo svůj dávkovací režim, lze vysvětlit tím, že pacienti měli možnost se podívat do svých rozpisů, pokud je měli u sebe.

Asi nejhorší výsledek z hlediska informovanosti ukazuje okruh percepce rizika antikoagulační léčby. Téměř dvě třetiny pacientů se nedomnívají, že antikoagulační léčba je spojena se závažnějšími riziky a stejný podíl souboru není schopen uvést krvácení jako hlavní riziko léčby. Vlastní zkušenost s krvácivými projevy udává 9 % pacientů, což

Tabulka 4. Percepce rizika warfarinizace

Existence závažných rizik	N	%
Ano	32	31
Spíše ano	9	9
Ne	34	33
Spíše ne	27	27
Riziko krvácení	N	%
Uvedlo	37	36
Neuvedlo	65	64
Výskyt NÚ během léčby	N	%
Ano	92	90
Ne	10	10

Tabulka 5. Rizika interakcí warfarinu

Další užívané léky	N	%
Žádné	1	1
1–3	39	38
4–8	53	52
>8	9	9
Možnost ovlivnění účinku warfarinu potravou	N	%
Ano	49	48
Ne	53	52
Volné prodejné léky	N	%
Ani jednu	68	67
1–3x	31	30
Více než 3x	4	3

rozhodně není málo. V nedávno publikované práci irských autorů (12) byla informovanost o nežádoucích účincích warfarinu lepší, tuto léčbu však užívalo velmi málo pacientů jejich souboru a šlo o pacienty přijímané k hospitalizaci, takže výsledky nemůžeme porovnávat.

Zajímavou skutečností, kterou ovšem sami pacienti prakticky nemohou ovlivnit, je počet současně užívaných léčiv. Téměř dvě třetiny respondentů užívají s warfarinem více než 4 další léky. Naopak znalost ovlivnění účinku warfarinu potravou je pro samotného pacienta důležitější. Ani zde není výsledek zvláště příznivý – i když téměř polovina pacientů si uvědomuje možnost takové interakce, prakticky použitelné znalosti vykazuje pouze třetina. Závislost na dosaženém vzdělání je statisticky signifikantní, což je očekávaný výsledek. Značný prostor pro edukační práci s nemocnými je zde zřejmý.

Třetina pacientů užívá během léčby warfarinem volně prodejné léky, ovšem 70 % z nich nesděljuje lékárníkovi skutečnost, že užívá warfarin. Tento fakt může být pro lékárníky nepochybně důležitý; ke zlepšení tohoto stavu může přispět opět lepší informovanost pacientů ze strany všech zdravotnických pracovníků.

Závěr

Lze konstatovat, že naše práce ukázala především značné nedostatky v informovanosti pacientů, léčených warfarinem. Ty mohou, dle našeho názoru, významně negativně ovlivňovat výsledky léčby. Považujeme za nutné zlepšení komunikace zdravotníků s pacienty a domníváme se, že pozitivní roli by mohlo sehrát větší zapojení nelékařských zdravot-

nických pracovníků v edukační práci v oblasti farmakoterapie.

Zpracováno s podporou výzkumného záměru MSM 6198959216.

doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
e-mail: karel.urbanek@fnol.cz

Literatura

1. Reynolds JEF (Ed.) Martindale's Extra Pharmacopoeia. 34th Edn. The Pharmaceutical Press, London, 2005.
2. Suchý D, Prokopová Z. Lékové interakce warfarinu s kardiovaskulárními léky. Klin Farmakol Farm 2005; 19: 40–42.
3. Matýšková M, Penka M. Interakce antikoagulačních léků s potravinami a potravinovými doplňky. Int Med pro praxi 2000; 5: 20–23.
4. Grundmann M. Compliance. Klin farmakol farm. 1999; 13 (1).
5. Kriška M. Percepce rizika. In: Kriška M a kol. Riziko liekov v medicínskej praxi. Slovak Academic Press, Bratislava, 2000; 17–21.
6. Wawruch M, Zikavská M, Wsolova L, et al. Perception of potentially inappropriate medication in elderly patients by Slovak physicians. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006; 15 (11): 829–834.
7. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. Arch Intern Med. 2004; 164: 2044–2050.
8. Davis NJ, Billett HH, Cohen HW, Arnsten JH. Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. Ann Pharmacother. 2005; 39 (4): 632–636.
9. Fang MC, Machtiger EL, Wang F, Schillinger D. Health literacy and anticoagulation-related outcomes among patients taking warfarin. J Gen Intern Med. 2006; 21 (8): 841–846.
10. Kimmel SE, Chen Z, Price M, et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin. Arch Intern Med. 2007; 167: 229–235.
11. Arnsten JH, Gelfand JM, Singer DE. Determinants of compliance with anticoagulation: A case-control study. Am J Med. 1997; 103 (1), 11–17.
12. Cullen G, Kelly E, Murray FE. Patients' knowledge of adverse reactions to current medications. Br J Clin Pharmacol. 2006; 62 (2): 232–236.