

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS
Patologijos, teismo medicinos ir farmakologijos katedra

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

VARFARINO VARTOJIMO PAPLITIMAS LIETUVOS REGIONUOSE

Farmacijos studijų programa V kursas

Studentas (-ė): Gražina Urbietytė , II gr.

Studentas (-ė): Danguolė Miškinienė , I gr.

Darbo vadovas: lektorė dr. Kristina Garuolienė
(pedagoginis vardas, mokslo vardas, vardas, pavardė, parašas)

Katedros vedėjas:

(parašas)

Darbo įteikimo data: 2017-____-____ Registracijos Nr._____
(pildo atsakingas katedros darbuotojas)

2017

Studentų elektroninio pašto adresai: dangemsm@gmail.com, ugrazina@gmail.com

TURINYS

SANTRAUKA.....	2
SANTRUMPOS.....	5
ĮVADAS	6
DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	8
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	9
1.1. Varfarino atsiradimo istorija.....	9
1.2. Varfarino, kaip netiesioginio veikimo antikoagulianto, apžvalga ir statistika	9
1.3.1. Varfarino vartojimo indikacijos.....	15
1.3.2. Veikimo mechanizmas.....	17
1.3.3. Varfarino veikimą stiprinantys ir slopinantys veiksniai	18
1.3.4. Varfarino kontraindikacijos ir šalutinis poveikis.....	19
1.4. Varfarino vartojimo tendencijos ir statistika	21
2. TYRIMO APIMTIS IR METOLOGIJA	22
2.1. Tyrimo tikslas ir objektas	22
3. VARFARINO VARTOJIMO PAPLITIMO TYRIMAS.....	24
3.1. Varfarino vartojimo paplitimas Lietuvos savivaldybėse	24
3.2. Varfarino vartojimo paplitimas skirtingo amžiaus grupėse.	36
4.VARFARINO SUVARTOJIMAS TRIJOSE BALTIJOS ŠALYSE.....	39
IŠVADOS	42
LITERATŪROS SĄRAŠAS	43
PRIEDAI.....	48

Miškinienė D., Urbietytė G. *Varfarino vartojimo paplitimas Lietuvos regionuose/*
Farmacijos magistro baigiamasis darbas. Vadovė lektorė dr. Kristina Garuolienė. – Vilnius:
Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, 2017

SANTRAUKA

Farmacijos magistro baigiamojo darbo tema aktuali gydytojams, farmacijos specialistams, pacientams ir jų artimiesiems. Lietuvoje, kaip ir daugelyje didelės rizikos šalių, aterosklerozė ir jos sukeltos kardiovaskulinės sistemos ligos tampa epidemija, nepaisant moderniausių diagnostikos ir gydymo priemonių. Lietuvos gyventojų mirtingumas nuo koronarinės širdies ligos, insulto – vienas didžiausių Europoje. Antikoagulantų skyrimas ir skiriamų antikoagulantų kontrolė tampa vis dažnesniu reiškiniu kasdieninėje gydytojo praktikoje. Klasikinis geriamasis antikoaguliantas varfarinas trombozės profilaktikai ir gydymui vartojamas jau keletą dešimtmečių. Nors gydytojai ir pacientai kritikuoja šį vaistą, dėl savo prieinamumo varfarinas yra dažniausiai Lietuvoje vartojamas antikoaguliantas. Nepaisant varfarino vartojimo problemų ir jo, kaip pagrindinio antikoagulianto, paplitimo Lietuvoje, medicinos literatūroje varfarino tema ir jo vartojimo probleminiai aspektai analizuojami itin retai. Dar rečiau atliekami tyrimai, kuriais siekiama įvertinti šio vaisto paplitimo mastą ir pacientų patiriamų komplikacijų priežastis. Be to, atsižvelgiant į nuolat didėjantį kraujo krešėjimo sutrikimų skaičių, svarbu vis iš naujo įvertinti varfarino vartojimo mastą šalyje. Būtent to siekiama šiame darbe – įvertinti varfarino vartojimo paplitimą savivaldybių lygiu ir pagal pacientų amžiaus grupes. Darbe taip pat siekiama išnagrinėti varfarino vartojimo ypatumus, šio vaisto vartojimo sukeltas problemas bei perdozavimo priežastis.

Tyrimo metodai: ankstesnių tyrimų duomenų aptarimas ir literatūros apžvalga, statistinė analizė, naudojama atliekant empirinį duomenų analizės tyrimą, sisteminė analizė, taikoma tyrimo ir viso darbo apibendrinimui, išvadoms ir rekomendacijoms pateikti, lyginamoji analizė, naudojama analizuojant vaistų vartojimo statistinius duomenis bei Lietuvoje suvartojamo varfarino statistiką lyginant su kitų šalių varfarino suvartojimo statistiniais duomenimis.

Apibendrinant tyrimo rezultatus galima teigti, kad Lietuvoje šį vaistą vartoja dažniausiai vyresni nei 65 amžiaus pacientai. Buvo pastebėta, jog padidėjęs šio vaisto vartojimas išties atskleidė jo veiksmingumą, kadangi dažesnis jo vartojimas akivaizdžiai sumažino embolijos smūgių skaičių, sergantiems prieširdžių virpėjimu. Varfarino dozė kiekvienam pacientui turi būti skiriama individualiai, atsižvelgiant į kraujo krešumo rodiklius ir gydymo efektyvumą. Varfarino suvartojimo rodikliai skiriasi Lietuvos savivaldybėse.

Magistro baigiamojo darbo pabaigoje pateikiamos išvados ir rekomendacijos.

SUMMARY

The theme of the final master thesis is relevant to the physicians, specialist pharmacists, patients and their relatives. In Lithuania as well as in the majority of high-risk countries, the atherosclerosis and atherosclerosis-induced cardiovascular diseases become an epidemic despite the advanced diagnostic and treatment measures. Lithuanian mortality rate from the coronary heart disease- stroke, is one of the highest in Europe. The prescription of anticoagulants and control of prescribed anticoagulants are becoming more common in the everyday medical practice. The traditional oral anticoagulant - warfarin, has been used for the prevention and treatment of thrombosis for several decades. Although the physicians and patients criticize this medication, warfarin, due to its availability, is the most commonly used anticoagulant in Lithuania. Despite the issues related to the use of warfarin and its prevalence in Lithuania as the main anticoagulant, the medical literature rarely analyses the subject of warfarin and problematic aspects of its use. Researches to assess the extent of the prevalence of this medication and the causes of complications experienced by the patients are even rarer. What is more, while taking into consideration the growing statistics of blood clotting disorders, it is important to re-assess the extent of warfarin use in the country. Therefore, the aim of this research paper is to assess the prevalence of warfarin use at municipal level and according to the age groups of the patients. The research paper also aims to analyse the patterns of warfarin use, problems caused due to the use of this medication and the causes of overdose.

Methods of this research: discussion of the previous researches and a review of the relevant literature, statistical analysis, applied when carrying out the empirical research of data analysis, systematic analysis, applied when preparing a summary of the research paper, comparative analysis, applied when analysing the statistical data on the consumption of drugs and when comparing the statistics on the warfarin use in Lithuania with the statistical data on the warfarin use in other countries.

According to the results of the research, it can be said that this medication is mostly used by patients over 65 years old in Lithuania. It was noted that the increase in the use of this medication really revealed its effectiveness, as the more frequent use of this medication clearly

reduced the number of embolic strokes experienced by the patients suffering from atrial fibrillation. The dose of warfarin shall be prescribed individually for each patient, while taking into consideration the blood coagulation rate and treatment efficiency. Rates of warfarin use differ in Lithuanian municipalities. Conclusions are presented at the end of the final master thesis.

SANTRUMPOS

VKA - Vitamino K antagonistai

NVA – netiesioginio veikimo antikoagulantai

Kardiologų Rekomendacijos - Europos kardiologų draugijos rekomendacijos

PV – prieširdžių virpėjimas

PT – protrombino laiko tyrimas

SPA – Stago protrombino indeksas (angl. *Stago Protrombin Assay*)

INR – tarptautinis normalizuotas santykis (ang. *International Normalized Ratio*)

PSO – Pasaulio Sveikatos Organizacija

IVADAS

Kraujo krešėjimas – viena svarbiausių apsauginių organizmo funkcijų, apsauganti organizmą nuo nukraujavimo. Diagnozavus padidėjusio kraujo krešėjimo sutrikimą, svarbu kuo greičiau parinkti efektyvų gydymą. Vienas dažniausiai skiriamų vaistų padidėjusiai kraujo koaguliacijai yra netiesioginio veikimo antikoaguliantas *varfarinas*. (1) Nepaisant to, kad varfarinas yra dažnai skiriama gana efektyvi ir nebrangi padidėjusios koaguliacijos gydymo priemonė, optimalų šio vaisto efektyvumą yra sudėtinga pasiekti dėl siauro jo terapinio lango. (2)

Antikoagulantų skyrimas ir skiriamų antikoagulantų kontrolė tampa vis dažnesniu reiškiniu kasdieninėje gydytojo praktikoje. (3) Klasikinis geriamasis antikoaguliantas *varfarinas* trombozės profilaktikai ir gydymui vartojamas jau keletą dešimtmečių. Varfarinas, kuris yra vitamino K antagonistas (toliau – VKA), veikia daug krešėjimo grandžių, pasižymi antitromboziniu veiksmingumu, tačiau sąveikauja su daugeliu maisto produktų ir vaistų, kurie keičia jo aktyvumą. Dėl šių priežasčių varfariną sudėtinga dozuoti, dėl ko varfarinu gydomi pacientai turi reguliariai laboratoriskai tikrinti kraujo krešėjimo rodiklius. (4)

Remiantis Lietuvoje ir visame pasaulyje atliktais tyrimais, iš visų pacientų, kuriems būtina antikoaguliacija, varfarinas skiriamas net 55-60 proc. pacientų. Visgi, tyrimai rodo, kad tik apie 50 proc. pacientų, kuriems paskirtas varfarinas, yra tinkamai parinkta vaisto dozė ir užtikrinta antikoaguliacija. Vadinasi, kitai pusei pacientų yra padidėjusi kraujavimo arba trombinių embolijų rizika. (5)

Nors varfarinas yra vienas plačiausiai vartojamų antikoagulantų, netinkamas jo vartojimas ir dozavimas gali sukelti neigiamas pasekmes sveikatai ir komplikacijas. Galimi perdozavimo atvejai, kurie itin dažni tarp senyvo amžiaus žmonių. (3) Be to, vartojant šį vaistą, būtina nuolat daryti kraujo krešumo rodiklių tyrimus ir taip kontroliuoti kraujo krešumą. Akivaizdu, jog varfarinas neatitinka daugumos reikalavimų, keliamų idealiam antikoaguliantui. Tai paskatino ieškoti geresnių profilaktikos būdų ir naujos kartos vaistų atsiradimą, kurie šiuo metu išskiriami į atskirą naujųjų antikoagulantų grupę. Naujieji antikoaguliantai kai kuriais aspektais yra gerokai pranašesni už VKA, todėl yra kompensuojami ir prieinami daugelyje šalių. Visgi, Lietuvoje šie naujos kartos antikoaguliantai dar nepaplitę.

Nors gydytojai ir ligoniai kritikuoja šį vaistą, dėl savo prieinamumo varfarinas yra dažniausiai Lietuvoje taikomas antikoaguliantas. Remiantis Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos pateikiama statistika, varfarino vartojimas Lietuvoje nuo 2011 m. nuolat auga. Visgi,

pačių gydytojų teigimu, ne visi gydytojai gerai išmano varfarino dozavimo, jo veikimo greičio, sąveikos su kitais vaistais ir maisto produktais ypatumus, dėl ko ne visuomet pavyksta pacientui paskirti tinkamą varfarino dozę.

Nepaisant varfarino vartojimo problemų ir jo, kaip pagrindinio antikoagulianto paplitimo Lietuvoje, medicinos literatūroje varfarino tema ir jo vartojimo probleminiai aspektai analizuojami itin retai. Dar rečiau atliekami tyrimai, kuriais siekiama įvertinti šio vaisto paplitimo mastą ir pacientų patiriamų komplikacijų priežastis. Be to, atsižvelgiant į augančią kraujo krešėjimo sutrikimų statistiką, svarbu vis iš naujo išmatuoti varfarino vartojimo mastą šalyje. Būtent to bus siekiama šiame darbe – *įvertinti varfarino vartojimo paplitimą savivaldybių lygiu ir pagal pacientų amžiaus grupes*. Darbe taip pat siekiama išnagrinėti varfarino vartojimo ypatumus, šio vaisto vartojimo problemas bei perdozavimo priežastis.

Temos naujumas.

Darbo tyrimo objektas – varfarino paplitimas Lietuvos regionuose. Analizuojamas varfarino suvartojimo paplitimas skirtinguose Lietuvos savivaldybėse ir tarp skirtingų Lietuvos gyventojų amžiaus grupių. Tokio pobūdžio analizė Lietuvoje nebuvo atlikta.

Temos aktualumas.

Darbo tema aktuali tuo, kad Lietuvoje sparčiai didėjant sergamumui širdies ir kraujagyslių ligomis, vis daugiau suvartojama vaistų šioms ligoms gydyti. Tame tarpe ir varfarino. Todėl labai svarbu užtikrinti teisingą ir tolygų varfarino vartojimą, siekiant maksimalaus terapinio efekto ir minimalių nepageidaujamų reiškinių bei komplikacijų.

Darbo struktūra. Darbas susideda iš trijų dalių:

- *teorinės* (atliekama išsami mokslinės literatūros analizė: pateikiama varfarino charakteristika, bendra varfarino skyrimo ir vartojimo apžvalga bei perdozavimo priežastys ir gydymas);
- *metodologinės* (pateikiama tyrimo metodologija, aptariami tyrime naudojami metodai, apibrėžiamas tyrimo objektas ir tikslas);
- *tiriamosios* (aptariami tyrimo rezultatai ir pateikiamas apibendrinimas).

Tyrimo metodai:

- *ankstesnių tyrimų duomenų aptarimas ir literatūros apžvalga*.
- *koreliacinė analizė*, ieškant koreliacinės priklausomybės tarp pacientų amžiaus ir pacientų skaičiaus.
- *sisteminė analizė*, taikoma tyrimo ir viso darbo apibendrinimui, išvadoms ir

rekomendacijoms pateikti.

- *lyginamoji analizė* naudojama analizuojant vaistų vartojimo statistinius duomenis .

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas – įvertinti varfarino paplitimą ir vartojimo ypatumus Lietuvos regionuose.

Darbo uždaviniai:

1. Atlikti statistinę duomenų analizę, siekiant įvertinti varfarino paplitimo rodiklius skirtingose Lietuvos savivaldybėse pagal pacientų amžiaus grupes, įvertinti ryšį tarp pacientų skaičiaus ir amžiaus grupių.
2. Palyginti varfarino vartojimo paplitimą Lietuvoje su kitomis Baltijos šalimis.
3. Pateikti išvadas ir rekomendacijas.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Varfarino atsiradimo istorija

Daugiau kaip prieš 60 metų klinikinėje praktikoje pradėti vartoti VKA, daugiau kaip pusę amžiaus buvo vieninteliai vaistai, skirti arterinių ir veninių trombinų embolijų ilgalaikiam gydymui ir prevencijai (7). Vienas plačiausiai tiek Lietuvoje, tiek užsienio šalyse vartojamų VKA yra varfarinas.

Varfarino istorija prasidėjo 1945 metais, kai žemdirbystės biochemikai patentavo jį kaip rodenticidą. XX a. pradžioje Kanados ir Šiaurės Dakotos fermeriai vietoj kukurūzų pašarui pradėjo auginti saldžiuosius dobilus. 1921–1922 m. žiemą dobilais šerti galvijai pradėjo kristi dėl hemoraginės ligos. Galbūt iki šiol nebūtų išrasta VKA, jei nebūtų išsiaiškinta, kad galvijų kraujavimo priežastis buvo apipuvę saldieji dobilai. Frankom Schofieldom, Albertos valstijos veterinarijos gydytojas, tyrinėdamas šį reiškinį 1921–1924 metais aprašė „*hemoraginę septicemiją*“. Kitas veterinarijos gydytojas iš Šiaurės Dakotos L. M. Roderick nustatė, kad galvijų kraujavimą sukelia krešėjimo sistemos faktoriaus – protrombino stygius. 1929–1935 m. G. Dam pastebėjo, kad aprašyta patologija labai panaši į viščiukų hemoraginę diatezę, kurią sukelia vitamino K stygius, kai maiste trūkdavo sterolių. K. P. Link iš tokių dobilų 1939 m. išskyrė dikumarolį, kurį 1940 m. jis susintetino savo laboratorijoje. O. Mayer 1941 m. dikumarolį išbandė su sveikais žmonėmis ir ligoniais. Vienas iš dikumarolio darinių – *varfarino natrio druska* sėkmingai buvo pradėta vartoti hiperkoaguliacijai mažinti, ypač po to, kai A. I. Quick aprašė protrombino aktyvumo komplekso (protrombino arba tromboplastino laiko) nustatymo metodiką (6).

Nuo 1950 m. varfarinas pradėtas naudoti klinikinėje praktikoje. Vėliau varfarinas sparčiai išplito ir keletą dešimtmečių trombozės profilaktikai ir gydymui buvo vartojamas kaip pagrindinis kraujo krešėjimą slopinantis vaistas.

1.2. Varfarino, kaip netiesioginio veikimo antikoagulianto, apžvalga ir statistika

Gydytojai kasdieniame darbe nuolat susiduria su pacientais, vartojančiais netiesioginio veikimo antikoaguliantus (toliau – NVA). Vartojant NVA, dar kitaip žinomus kaip VKA, organizme dirbtinai sukeliama vitamino K stoka, dėl to blokuojama kai kurių krešėjimo sistemos faktorių sintezė kepenyse. (17) Saugus varfarino vartojimas yra susijęs su tinkama kraujo krešumo rodiklių laboratorine kontrole. Tačiau praktikoje dažnam pacientui, vartojančiam varfariną, krešėjimo kontrolė vykdoma nepakankamai efektyviai, todėl padidėja trombinų embolijų arba, atvirkščiai, kraujavimo rizika. Jeigu vaistas veikia per silpnai, susidaro

kraujo krešulys, jei per stipriai – prasideda kraujavimas.

Vienas iš plačiausiai vartojamų netiesioginio veikimo antikoagulantų klinikinėje praktikoje, kaip jau buvo minėta, yra *varfarinas*. Jo paskirtis – sumažinti kraujo krešumą esant trombozės rizikai ir išvengti trombozės išplitimo jai atsiradus. Visgi, daugeliui gydytojų ir ligonių antikoagulantų skyrimas ir vartojimas yra tikras iššūkis. Iš dalies dėl to profilaktinis trombozės gydymas vis dar taikomas pernelyg retai. Remiantis atliktais tyrimais, tik mažiau nei pusei pacientų, kuriems gresia didelė tromboembolijos rizika, antikoaguliacinė terapija yra skiriama laiku, t. y. prieš pacientams susergant venų tromboembolija (8). W. B. Kannel ir E. J. Benjamin JAV atliktas tyrimas patvirtino, kad antikoaguliacinė terapija varfarinu insulto riziką prieširdžių virpėjimu (toliau – PV) sergantiems pacientams sumažina iki 62 proc. (9). Visgi, tyrimas parodė, kad tik pusei širdies ir kraujagyslių ligomis sergančių pacientų yra skiriamas teisingas gydymas. Autoriai, atkreipdami dėmesį į nuolat didėjančių PV sergančių pacientų skaičių, savo atliktu tyrimu patvirtino būtinybę tobulinti gydymo varfarinu metodus ir didinti gydymo juo efektyvumą. (9) Tą patvirtina ir Kardiologų rekomendacija, kurioje nustatyta, kad vidutiniškai vienas iš keturių vidutinio amžiaus žmonių Europoje ir Amerikoje susiduria su susirgimo PV rizika. Manoma, kad iki 2030 m. Europos Sąjungoje PV sergančių pacientų skaičius sieks 14-17 milijonų, vidutiniškai po 120 000 – 215 000 naujai diagnozuotų pacientų per metus. (10)

Tą patvirtina ir Pasaulio Sveikatos Organizacijos (toliau – PSO) duomenys, pasak kurių, širdies ir kraujagyslių ligos yra pati dažniausia mirties priežastis visame pasaulyje. PSO duomenimis, 2012 m. 17,5 mln. žmonių mirė nuo šių ligų. (13) Tai sudaro 31 proc. visų mirčių priežasčių. Atsižvelgiant į tokią statistiką, tinkamas ir efektyvus šių ligų gydymas yra būtinas. Laiku skiriant vaistus ir nustatant tinkamą jų dozę, įskaitant varfarino skyrimą tromboembolijų rizikos atvejais, galima sumažinti mirčių skaičių ir patiriamų komplikacijų riziką. Europos kardiologų draugija 2016 m. paskelbtose širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos gairėse rekomendavo antikoagulantų skyrimą tiems, kuriems yra padidėjusi tromboembolijų rizika, ypač esant prieširdžių virpėjimui. (14)

Remiantis Lietuvos sveikatos statistiniais duomenimis (11), vaistų suvartojimas Lietuvoje per penkerius metus padidėjo 20 proc. Palyginus su 2014 m, 2015 m. vaistų suvartojimas šiek tiek sumažėjo. Per penkerius metus daugiausiai padidėjo antinavikinių vaistų ir imunomoduliatorių (41,5 proc.), sistemškai veikiančių hormonų preparatų, išskyrus lytinius hormonus (40,5 proc.), kraują ir kraujodarą veikiančių vaistų (35,8 proc.), jutimo organus veikiančių vaistų (34,3 proc.) suvartojimas. 2015 m. Lietuvoje daugiausiai buvo suvartojama širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančių vaistų – 439,6 vaisto vidutinės terapinės dienos (paros) dozės 1000 gyventojų per dieną (žr. 1 pav.). Tai beveik 3 kartus daugiau nei antroje vietoje

esančių nervų sistemą veikiančių vaistų suvartojimas ir trečioje vietoje esančių virškinimo traktą ir metabolizmą veikiančių vaistų suvartojimas.

Pagal PSO įdiegtą ATC (*Anatominė-Terapinė-Cheminė*) klasifikaciją, varfarinas yra priskiriamas B grupei (kraują ir kraujodarą veikiančioms vaistams). Konkrečiai antitrombozinių vaistų B01AA grupei – vitamino K antagonistams (12). Remiantis PSO sukurta vaistų suvartojimo metodologija, t. y. nustatyta vaisto vidutine terapine dienos (paros) doze (DDD), tenkančią 1000 gyventojų, VKA vaistų dienos dozė turi būti nustatyta atsižvelgiant į reikiamą trombozės profilaktiką.

Remiantis statistiniais duomenimis (žr. 1 lent.), matyti, kad B grupės vaistų suvartojimas pagal ATC grupes (pirminis lygis) nuo 2012 m. nuolat auga. Palyginti su 2012 m. 69,22 DDD/1000/per/dieną, 2015 m. ši dozė padidėjo iki 80,22 DDD/1000/per dieną. Palyginti su kitais vaistais, B grupės suvartojamus vaistus lenkia tik virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai, nervų sistemą veikiantys ir širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys vaistai.

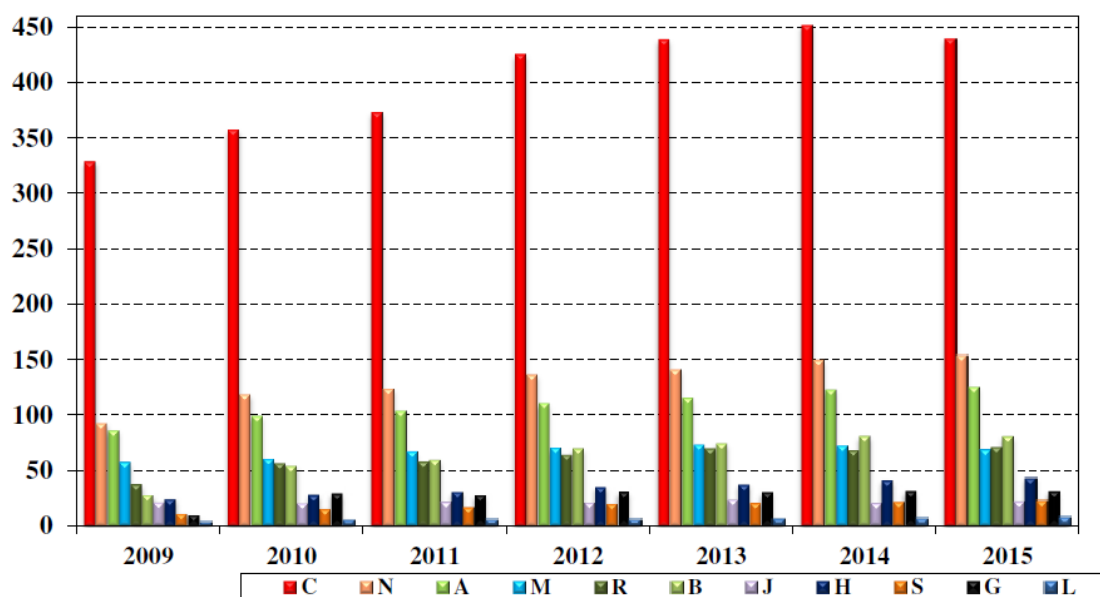
1 lent. Vaistų suvartojimas pagal ATC grupes (DDD/1000 gyv./per dieną)

ATC grupė / ATC group		2012	2013	2014	2015
Iš viso / Total		985.6	1028	1063.9	1062.6
C	Širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys vaistai Cardiovascular system	425.47	438.91	451.85	439.56
N	Nervų sistemą veikiantys vaistai / Nervous system	136.4	140.92	149.59	153.53
A	Virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai Alimentary tract and metabolism	110.35	115.08	122.25	124.82
M	Raumenų ir skeleto sistemą veikiantys vaistai Musculo-skeletal system	69.33	72.4	71.5	68.0
R	Kvėpavimo sistemą veikiantys vaistai Respiratory system	63.31	69.27	67.39	70.53
B	Kraują ir kraujodarą veikiantys vaistai Blood and blood-forming organs	69.22	73.89	80.35	80.22
J	Sistemiškai veikiantys priešinfekciniai vaistai Anti-infectives for systemic use	20.28	22.91	19.96	21.13
H	Sistemiškai veikiantys hormonų preparatai, išskyrus lytinius hormonus Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins	34.6	37.03	40.71	42.77
S	Jutimo organus veikiantys vaistai / Sensory organs	19.52	20.25	21.14	22.18
G	Urogenitalinę sistemą veikiantys vaistai ir lytiniai hormonai Genito-urinary system and sex hormones	30.16	30.03	31.02	30.64
L	Antinavikiniai vaistai ir imunomodulatoriai Antineoplastic and immunomodulating agents	5.56	5.88	6.55	7.57
P	Antiparazitiniai vaistai, insekticidai ir repelentai Antiparasitic products, insecticides and repellents	0.77	0.74	0.82	0.85
D	Dermatologiniai vaistai / Skin system	0.54	0.59	0.63	0.62
V	Kiti preparatai / Others	0.06	0.13	0.15	0.17

Šaltinis: Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos duomenys

Iš apačioje pateiktos diagramos (žr. 1 pav.) matyti bendra suvartojamų vaistų didėjimo tendencija. Nors palyginti su 2014 m., 2015 m. B grupės vaistų suvartojimas šiek tiek sumažėjo, jo suvartojimo didėjimo tendencija išlieka. Remiantis Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos

vaistų suvartojimo Lietuvoje 2015 metais pateiktais duomenimis, VKA, kuriems priskiriamas ir varfarinas, vartojimas Lietuvoje nuo 2011 m. nuolat auga (žr. 1 pr.). Nuo 6,908 DDD/1000/per dieną 2011 m. padidėjo iki 9,895 DDD/1000/per dieną 2015 m. Statistiniuose duomenyse pateikiama dviejų plačiausiai vartojamų VKA statistika – varfarino ir acenokumarolio. Analizuojant duomenis matyti (žr. 1 pr.), kad acenokumarolio suvartojimas nuo 2011 m. mažėjo ir 2015 m. sudarė tik 0,006 DDD/1000/per dieną. Tuo tarpu varfarino suvartojimas nuo 6,872 DDD/1000/per dieną 2011 m., padidėjo iki 9,889 DDD/1000/per dieną. Tai sudaro net 30 proc. vaisto suvartojimo padidėjimą.



Šaltinis: Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos duomenys

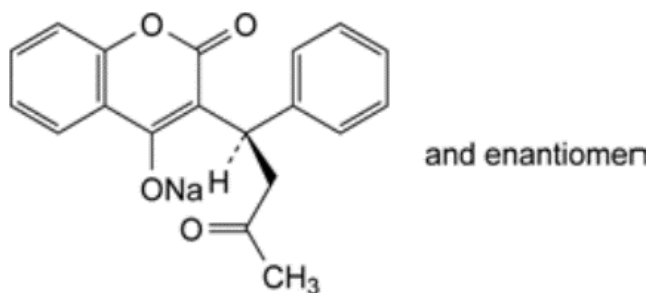
1 pav. Vaistų suvartojimas pagal ATC grupes (DDD/1000 gyv./per dieną)

Atsižvelgiant į didėjantį varfarino vartojimą, tinkamas jo dozavimas ir galimų kontraindikacijų nustatymas yra būtinas šio vaisto taikymui klinikinėje praktikoje. Įvairių organų kraujagyslių trombozių ir tromboembolijų diagnostikos ir gydymo metodų tobulėjimas, agresyvesnių chirurginių ir terapinių gydymo metodų taikymas labai didina pacientų, kuriems nuolat ar terminuotai būtina mažinanti krešėjimo sistemos aktyvumą, skaičių. Šiems pacientams dažniausiai taikoma terapija, pasitelkiant VKA (6). Tačiau svarbu atkreipti dėmesį, kad pastarųjų poveikis, kaip jau minėta, yra nepastovus, kadangi VKA sąveikauja su daugeliu vaistų, maisto produktų ir gėrimų, juos sudėtinga dozuoti, vaistai veikia iš lėto ir trumpai. Atitinkamai, juos vartojančiam ligoniui reikia periodiškai tirti kraują ir dažnai koreguoti vaisto dozę, kad būtų išlaikytas optimalus kraujo krešėjimo lygis. Plačiau varfarino vartojimo ir dozavimo ypatumus

aptarsime tolimesniuose šio skyriaus skyreliuose.

1.3. Varfarino charakteristika

Varfarinas yra netiesioginio poveikio antikoaguliantas, peroraliai vartojamas varfarino natrio druskos pavidalu. Varfarino natrio druska (žr. 2 pav.) - balti, higroskopiški, amorfiniai vandenyje ir etanolyje gerai tirpūs milteliai, yra enantiomerų mišinys, kurį sudaro (R)-varfarino ir (S)-varfarino mišinys (18, 19). Taigi šis kliniškai vartojamas raceminis mišinys yra sudarytas iš dviejų enantiomorfinių lygių dalių. Į kairę orientuotas S varfarinas yra keturis kartus stipresnis už į dešinę orientuotą R varfariną, todėl pasižymi stipresniu kraujo krešėjimą stabdančiu poveikiu. Šios pastabos vertingos, suvokiant kelių stereoselektyviai sąveikaujančių vaistų, tarp jų - varfarino, prigimtį (19, 20).

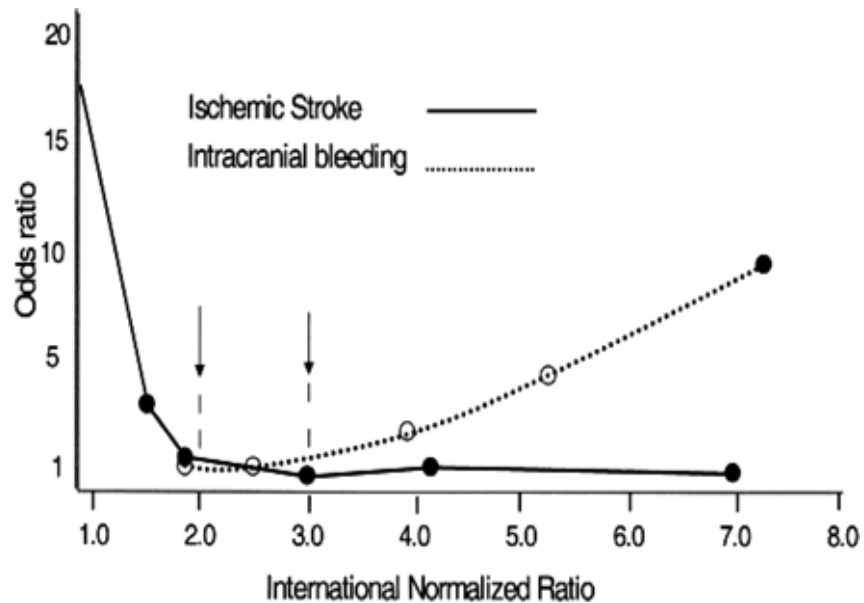


2 pav. Varfarino natrio druskos struktūrinė formulė (18)

Varfarinas – vienas plačiausiai pasaulyje peroraliai vartojamų antikoagulantų (21), klinikiniam vartojimui naudojamas jau beveik 60 metų (22). Skiriant varfariną yra tiriamas tarptautinis normalizuotas santykis (toliau – INR) (lietuviškoje medicinos literatūroje dažniausiai trumpinamas – TNS) ir protrombino aktyvumas (toliau – SPA) (17). Atlikti tyrimai rodo, jog varfarino dozavimas, dėl siauro terapinio lango, yra sudėtingas, reikalaujantis nuolatinio INR stebėjimo tam, kad būtų pasiekta antikoaguliacija (23). Dėl to gydymas varfarinu kiekvienam pacientui turi būti parenkamas individualiai.

Tai patvirtina ir įvairūs atliekami tyrimai, kuriais siekiama nustatyti optimalią varfarino dozę, tiriant su paciento būkle susijusias sąlygas, amžių ir kitus gydymui galinčius turėti įtakos rodiklius. Be to, tyrimai rodo, jog vis dar nesutariama dėl pradinės varfarino įsotimosios dozės, kuri varijuoja nuo 5 mg iki 10 mg. Nors yra įrodymų, jog senyvo amžiaus pacientams mažesnė ar individualiai pagal jų amžių paskirta varfarino dozė yra tinkamesnė, šie įrodymai vis dar nėra pakankami išskirtinai paciento genotipu paremtam gydymui taikyti (37).

INR organizme, nevartojant antikoagulantų, yra 0,9–1,2. Tikslinis INR gydant varfarinu – 2,5, o leistinos svyravimo ribos, vadinamasis „*terapinis langas*“ – 2,0 – 3,0. Mažesnės vertės neužtikrina apsaugos nuo insulto, o INR esant 4,0 ir > ,apsauga nuo insulto išlieka pakankama, tačiau ženkliai padidėja kraujavimo tikimybė. Intensyviai gydant varfarinu, INR turi būti apie 3,0 (2,5–3,5), gydant neintensyviai – apie 2,5 (2,0 – 3,0) (žr. 3 pav).



3 pav. Siektinos INR ribos vartojant varfariną. (24)

Ankstyviausi INR pokyčiai po pirmos suvartotos varfarino dozės stebimi tik praėjus 24-36 val. Praėjus tiek laiko dar nesusiformuoja reikšminga antikoaguliacinė vaisto funkcija, kadangi varfarinas stipriausiai slopina VII, o silpniau - kitus krešėjimo faktorius: II, IX, X ir proteinus C ir S. Faktorių sintezės slopinimas pasireiškia ne vienu metu, maksimalus antikoaguliacinis poveikis stebimas tik po 4 - 7 dienų. (25)

Protrombino aktyvumas vertinamas naudojant SPA reagentą. Sąlyginai sveikiems asmenims norma yra 70% – 130%. Gydant varfarinu, SPA turi būti 14% – 18%. Tromboembolijos profilaktikai SPA rekomenduojama palaikyti tarp 18% – 25%. Pradinė varfarino dozė – 5 – 10 mg per parą, palaikomoji – pagal protrombino ir INR rodmenis. Įsotinimo laikotarpiu kraujo krešumo rodikliai tiriami kasdien, pasiekus INR 2,0–3,0, rekomenduojama pirmąsias šešias savaites INR tirti kas savaitę, o vėliau - kas mėnesį. Vaisto dozė koreguojama mažiausiai pagal dvi dienas iš eilės buvusį protrombino ar INR dydį. (17)

Neseniai atliktoje tyrimų apžvalgoje [38], kurioje buvo apibendrinti 494 pacientų

duomenys, buvo pastebėta, jog 18 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems ūmine tromboembolija, įsotinamoji 5 mg ir 10 mg dozė, pradėjus vartoti varfariną siekiant pasiekti 2-3 INR, sukelia žymius neapibrėžtumus penktą gydymo dieną. Pastebėta didesnė 10 mg, palyginti su 5 mg, varfarino dozės nauda daliai pacientų, sergančių venų tromboembolija, kuriems reikiamą terapinį INR lygį pavyko pasiekti iki penktos gydymo dienos. Visgi, skirtingi tyrimų rezultatai tokios galutinės išvados daryti neleidžia. Tiriant 5 mg ir 10 mg varfarino nomogramas vartojančius pacientus ir tokius rodiklius, kaip pasikartojanti venų embolija, didelis ir nedidelis kraujavimas bei paciento buvimo trukmė ligoninėje, nepastebėta jokių skirtumų. Prieita išvados, jog yra reikalingi patikimesni tyrimai nustatant 5 mg ir 10 mg varfarino dozių veiksmingumą.

Nors varfarinas yra neabejotinai veiksminga priemonė, dėl savo siauro terapinio lango, pasiekti pageidaujamą antikoaguliaciją, nesukeliant kraujavimo rizikos, nėra lengva. Norint pasiekti reikiamą terapinį lygį, varfarino dozės pacientams gali skirtis nuo 10 iki 20 kartų. (22) Siekiant susilpninti koaguliacines kraujo savybes, būtina užtikrinti pusiausvyrą tarp išeminio insulto rizikos ir hemoraginių komplikacijų pavojaus. Dėl šios priežasties rizikos – naudosis santykis kiekvienam pacientui turi būti vertinamas individualiai.

29 tyrimus apėmusi meta – analizė, kurioje buvo apibendrinti daugiau negu 28000 pacientų duomenys, parodė, kad gydymas varfarinu sumažino išeminio insulto riziką 64 proc., o bendrąjį mirtingumą – 26 proc. Analizuojant prevencijos efektyvumą gydymo metu, nustatyta, kad jis siekė daugiau negu 80 proc. Todėl gydymas geriamaisiais antikoagulantais rekomenduojamas, jeigu nustatytas bent vienas rizikos veiksnys ir nėra kontraindikacijų. (26)

Tolimesniuose skyreliuose bus aptartos varfarino vartojimo indikacijos ir kontraindikacijos, veikimo mechanizmas ir veikimą skatinantys ir slopinantys veiksniai. Taip pat apžvelgsime perdozavimo priežastis ir gydymo būdus varfarino perdozavimo atvejais.

1.3.1. Varfarino vartojimo indikacijos

Varfarinas yra receptinis vaistas, naudojamas siekiant užkirsti kelią kenksmingų kraujo krešulių susidarymui arba jau susidariusių krešulių didėjimui. Naudingi kraujo krešuliai stabdo kraujavimą, tačiau kenksmingų kraujo krešulių susidarymas gali sukelti širdies priepuolį, insultą, giliųjų venų trombozę arba plaučių emboliją. Dėl savo savybės neleisti susidaryti kraujo krešuliams, jis vadinamas antikoagulantu (*ang.* coagulation – krešėjimas). Nors varfarinas neretai dar vadinamas „kraujo skystintoju“, jis kraują ne skystina, bet ilgina kraujo krešulių susidarymo trukmę (43).

Remiantis tarptautinėmis varfarino vartojimo instrukcijomis, jis dažniausiai skiriamas šiais atvejais:

- giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos gydymui ir profilaktikai;
- antrinio miokardo infarkto ir tromboembolinių komplikacijų (insulto ar sisteminės embolijos) po miokardo infarkto profilaktikai;
- tromboembolinių komplikacijų profilaktikai pacientams, kuriems yra prieširdžių virpėjimas, širdies vožtuvų liga ar turintiems dirbtinių vožtuvų.

Atkreiptinas dėmesys, kad pastaruoju metu sparčiai daugėja pacientų, kuriems atliekamos širdies vožtuvų operacijos. Kadangi protezų trombogeniškumas yra vienas iš veiksnių, kuris daugeliu atvejų lemia ligonių mirtingumą po operacijos, norint išvengti tromboembolinių komplikacijų yra skiriamas varfarinas. Tyrimais nustatyta, jog varfarino naudojimas po operacijų mažina tromboembolinių komplikacijų riziką iki 1-2 proc. per metus (27).

Kadangi varfarinas neleidžia susidaryti krešuliams taip sumažindamas krešulių riziką, jis yra dažnai skiriamas pacientams kaip profilaktinė arba gydomoji priemonė, diagnozavus šiuos sutrikimus:

- ūmi ir pasikartojanti venų trombozė;
- plaučių embolija;
- pooperacinė trombozė;
- pasikartojantis miokardo infarktas;
- širdies vožtuvų ir kraujagyslių protezavimo atvejais (galima kombinacija su acetilsalicilo rūgštimi);
- koronarinė trombozė, smegenų ir periferinių arterijų ligos;
- trombozės prevencijos po miokardo infarkto ir PV atvejais;
- trumpalaikių išeminių atakų ir insultų terapijai ir profilaktikai. (29)

Remiantis tarptautinėmis varfarino vartojimo instrukcijomis, varfarino dozė kiekvienam pacientui turi būti skiriama individualiai, atsižvelgiant į kraujo antikoaguliacijos rodiklius ir gydymo efektyvumą. Varfarinas gali būti skiriamas vartoti nuo 2mg iki 10mg per parą. Įprastai vaistas vartojamas kartą per dieną tuo pačiu metu. Gydymo trukmę nustato gydytojas. Jei varfarinas pacientui skiriamas pirmą kartą, rekomenduojama pradinė dozė 4 dienoms yra 5mg. per dieną. Po to, priklausomai nuo paciento būklės ir laboratorinių tyrimų, skiriama dozė svyruoja nuo 2,5mg iki 7,5mg. Jei pacientas jau anksčiau yra vartojęs varfariną, tuomet dvi pirmas dienas yra skiriama dviguba įprastinė dozė. Tuomet 3 dienas skiriama įprasta dozė, o penktąją atliekami laboratoriniai tyrimai, kuriais remiantis dozė gali būti koreguojama.

Pasireiškus pernelyg stipriam antikoaguliaciniam varfarino poveikiui ir atsiradus kraujavimams ar kitiems vaisto šalutiniams poveikiams, yra privalu imtis atsargumo priemonių, tokių kaip dozės koregavimas (28). Kritinių situacijų atvejais varfarino vartojimas apskritai yra

nutraukiamas. Toliau gydymo modelis dažnu atveju priklauso nuo INR kiekio. Jeigu INR rodiklis aukštas, nors pacientas ir nekraujuoja, arba tais atvejais, kai pacientas kraujuoja neatsižvelgiant į INR, skiriamas varfarino antidotas - vitaminas K.

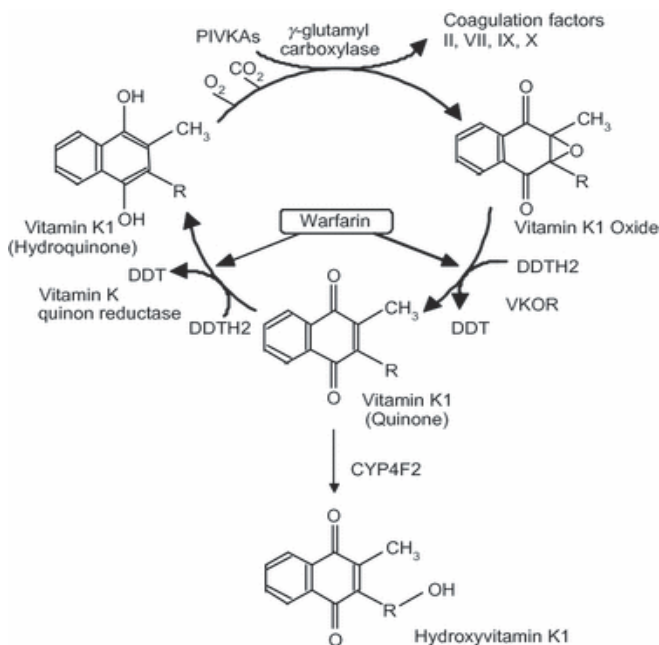
Apibendrinant, varfariną galima apibrėžti kaip kraujo krešulių venose ar arterijose susidarymą mažinantį antikoagulantą, kuris gali sumažinti insulto, širdies priepuolio ar kitų sunkių komplikacijų riziką.

1.3.2. Veikimo mechanizmas

Pacientų vartojamos varfarino tabletės sudarytos iš dviejų izomerų - S ir R mišinio. S izomero didžiąją dalį metabolizuoja fermentas CYP2C9, R izomerą metabolizuojantys fermentai - CYP2C19, CYP3A4. Veikiant varfarinui, oksiduota vitamino K forma negali būti verčiama aktyvia redukuota forma. Taip sukeliama dirbtinis vitamino K stygius ir toliau nebevyksta vitamino K karboksilinimas, o kepenyse slopinama nuo šio vitamino priklausančių krešėjimo faktorių sintezė (II, VII, IX, X ir proteinų C ir S). Be minėtų fermentų, svarbus ir CYP4F2, kuris redukuotą vitamino K formą hidroksilina ir taip mažina vitamino K aktyvumą. (33-34)

Taigi, normalaus vitamino K ciklo, susijusio su kraujo krešėjimu, metu vyksta du pagrindiniai procesai (žr. 4 pav.):

- 1) γ -karboksilinimo metu nuo vitamino K priklausomi II, VI, IX, X krešėjimo faktoriai ir krešėjime dalyvaujančių C, S ir Z baltymų neaktyvios formos tampa aktyviomis;
- 2) tuo pat metu procese dalyvaujanti vitamino K redukuota forma (KH₂) metu yra paverčiama neaktyvia oksiduota vitamino K forma (32).



4 pav. Vitamino K metabolizmas (31)

Beveik visas varfarinas yra eliminuojamas vykstant lėtam metabolizmui kepenyse – susidaro skirtingo aktyvumo metabolitai. Varfarino metabolitai yra pašalinami per šlapimo sistemą, o mažoji dalis - su tulžimi. (34) Atkreiptinas dėmesys, kad S ir R izomerų eliminacijos periodas yra nevienodas: S varfarino – 18-35 valandos, R varfarino 20-70 valandų. Dėl savo didesnio aktyvumo, S varfarinas atitinkamai yra greičiau pašalinamas iš organizmo. Tyrimais taip pat įrodyta, kad S ir R varfarino izomerus metabolizuoja skirtingi fermentai ir šių fermentus koduojančių genų polimorfizmai skirtingiems ligoniams gali būti kitokie. Dėl to S ir R izomerų pusinis eliminacijos laikas skirtingiems ligoniams nėra vienodas (35). Metabolizuotas vaistas yra pašalinamas per inkstus (su šlapimu išsiskiria apie 92 proc. suvartoto vaisto) (28).

1.3.3. Varfarino veikimą stiprinantys ir slopinantys veiksniai

Nors varfarinas yra efektyvus vaistas, jis turi nemažai trūkumų, gali sukelti sunkių ir net mirtinų komplikacijų, o gydymas šiuo vaistu yra sudėtingas, ypač daug įvairių vaistų vartojantiems vyresnio amžiaus pacientams. Deja, net 54 1998–2008 metais atliktais tyrimais nustatyta, kad gydymo geriamaisiais antikoaguliantais efektyvumas didelės rizikos pacientams yra nepakankamas (26). Pasak R. Minelgienės, NVA skyrimas ambulatoriniams ligoniams yra ypač atsakingas žingsnis. Galima klinikinė situacija, kai NVA dozei įtakos turi kartu vartojami vaistai, maistas, gali atsirasti kitų išorinių ir vidinių veiksnių, sunkinančių dozavimą bei didinančių kraujavimo ar trombozių riziką. Dėl minėtų priežasčių daug kur pasaulyje įkurtos specialios „antikoaguliacijos klinikos“ pacientams, vartojantiems NVA. Tokiose klinikose vyksta pacientų mokymas, jų kraujo krešumo rodiklių ilgalaikis stebėjimas, išmokstama saugiai ir veiksmingai vartoti antikoaguliantus (17).

Remiantis tarptautinėmis varfarino vartojimo instrukcijomis, galimos šios varfarino sąveikos:

- vartojant kartu su anticholinerginiais vaistais, gali sukelti atminties ir dėmesio sutrikimus senyviems pacientams;
- vartojant kartu su hipoglikeminiais vaistais, pavyzdžiui, sulfonilkarbamidu, gali padidėti vaistų terapinis efektas;
- vartojant kartu su etakridino rūgštimi, padidėja diuretinis poveikis, galintis sukelti hipokalemiją;
- vartojamas kartu su tiklopidinu gali pažeisti kepenis;
- vartojant kartu su fluoksetinu, vitaminu E, trazodonu, sustiprėja varfarino poveikis;
- vartojant alkoholinius gėrimus, sustiprinamas terapinis varfarino poveikis;
- galimos ir kitos varfarino sąveikos su vaistais ir maistu.

Be to, varfarinas yra nesuderinamas su streptokinaze ir urokinaze. Antikoaguliacinis varfarino poveikis ir kraujavimo tikimybė didėja, varfariną naudojant kartu su heparinu, nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, įskaitant acetilsalicilo rūgštį, tramadoliu, antiaritminiais vaistiniais preparatais, antibakteriniais ir priešgrybeliniais vaistais, glibenklamidu, valproino rūgštimi, metotreksatu, tamoksifenu, fluorouracilu ir kt. Tuo tarpu antikoaguliacinį varfarino poveikį mažina medikamentai, kurie greitina metabolizmą kepenyse, grizeofulvinas, paracetamolis, retinoidai, diuretikai, rifampicinas, sukralfatas, gliutetimidas, gliukagonas ir ženšenio preparatai.

Pacientai, vartojantys varfariną, turėtų pasitarti su savo gydytoju prieš pradėdami vartoti bet kokius kitus naujus vaistus, įskaitant nereceptinius vaistus, vaistažolių preparatus, vitaminus ir net maisto produktus. Didelis vartojamų vaistų kiekis gali turėti įtakos varfarino veiksmingumui, kadangi gali būti iškreiptas reikalingas INR lygis, kuris dėl sąveikos su kitais vaistais ar maisto produktais gali būti arba per aukštas, arba per žemas (43). Pavyzdžiui, vienas populiariausių nereceptinių vaistų – aspirinas, stiprina varfarino antikoaguliacinį poveikį ir gali sukelti kraujavimą.

Svarbu paminėti, kad anaipol ne visi gydytojai išmano VKA dozavimo, veikimo greičio, sąveikos su kitais vaistais ir maistu ypatumus. Tą pripažįsta ir patys gydytojai. Ligoniai neretai neadekvačiomis dozėmis vartojantys VKA patenka į stacionarą, kur turi būti įvertintos pasekmės ir parinktas atitinkamas gydymas. Tokių baigčių priežastys dažniausiai susijusios su ribota gydytojų kompetencija, ligonių neatidumu ar žinių stygiumi, nekokybiška laboratorine kontrole ar metodinių dokumentų, padedančių ligoniams ir gydytojams labiau motyvuotai pradėti ir tęsti gydymą VKA, trūkumu. (6) Nors gydytojai jau ne vienerius metus stengiasi įtikinti valdžios atstovus kompensuoti naujuosius antikoaguliantus, deja, Lietuvoje iki šiol kompensuojamas tik varfarinas.

Kita vertus yra nuomonių, jog varfarinas, nepaisant savo trūkumų ir ne tokio saugaus ir patogaus vartojimo, yra efektyvesnis nei naujieji antikoaguliantai. Be to, yra atlikta daugybė klinikinių tyrimų, kurie leidžia numatyti varfarino poveikį ir sąveiką. Antikoaguliacija varfarinu žymiai sumažina sergamumą ir mirtingumą arterijų ir venų tromboembolijos atvejais (44). Tai patvirtina ir statistiniai duomenys. Dėl to daugeliui pacientų galima varfarino žalos rizika dėl varfarino teikiamos naudos yra pateisinama ir skiriama antikoaguliacija ne kuo kitu, o būtent šiuo vaistu.

1.3.4. Varfarino kontraindikacijos ir šalutinis poveikis

Pagrindinis šalutinis poveikis, susijęs su varfarino vartojimu, yra kraujavimas.

Varfarinas didina kraujavimo pavojų, kuris gali būti sunkus ir net pavojingas gyvybei. Dėl to vartojant šį vaistą, būtina dažnai matuoti kraujo krešėjimo laiką. Atsiradus kraujo šlapime, esant juodoms arba kruvinoms išmatoms, arba jei pasireiškia kosulys ar vėmimas krauju, būtina kuo skubiau pasikonsultuoti su gydytoju (43, 45).

Tyrimais nustatyta, jog dideli ir mirtini nukraujavimai pasireiškia atitinkamai 7,2 ir 1,3 paciento 100 pacientų per metus (39). Atliktas tyrimas, kurio metu buvo apibendrinti 33 tyrimai, apimantys iš viso 4374 pacientus, kuriems taikoma geriamųjų antikoagulantų terapija, nustatė, jog stipraus kraujavimo rizika siekė 13,4 proc. visų pacientų, kuri po trijų mėnesių sumažėjo iki 9,1 proc. (46).

Varfarino vartojimas taip pat gali sukelti ir tokį šalutinį poveikį kaip odos nekrozė ir plaukų slinkimas. Kai kuriais atvejais varfarino vartojimas gali sukelti įvairius nepageidaujamus organizmo sistemų simptomus. Pagal tarptautines varfarino vartojimo instrukcijas (29) galimos šios komplikacijos:

- Koaguliacijos sutrikimai: kraujosruvos, kraujavimas, anemija, trombozės sukelta odos ir audinių nekrozė.
- Virškinimo sistemos sutrikimai: pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmai.
- Kepenų sutrikimai: kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, cholestazė, hepatitas, gelta.
- Širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai: paraudę pirštai, karščiavimas, kraujagyslių uždegimas, parestezija.
- Kvėpavimo sistemos sutrikimai: trachėjos ar tracheo-bronchų kalcifikacija (retais atvejais, esant ilgalaikiam gydymui varfarinu);
- Nervų sistemos sutrikimai: nuovargis, galvos svaigimas ir skausmas, skonio pojūčio sutrikimai, astenija.
- Dermatologinės reakcijos: alopecija, dermatitas ir kt.
- Alerginės reakcijos: odos bėrimas ir niežulys, dilgėlinė, patinimas, karščiavimas.

Tuo tarpu pagrindinės varfarino vartojimo kontraindikacijos: patologiniai pokyčiai kraujyje, neseniai patirtos smegenų traumas, akių operacijos, didelės chirurginės operacijos, galimas kraujavimas esant pepsinėms opoms, kvėpavimo takų ir šlapimo sistemos patologijos, sergant aneurizma, smegenų hemoragija, bakteriniu endokarditu, perikarditas (įskaitant eksudacinę formą), sunki ir piktybinė hipertenzija, esant stipriai pažeistiems inkstams; rimtiems kepenų funkcijos pažeidimams, taip pat esant trombocitopenijai, alkoholizmui, psichozei, anestezijai, neštumo metu, tais atvejais, kai negalima užtikrinti senyvo amžiaus pacientų

nuolatinės stebėsenos (29, 45) ir kt. galimi atvejai.

Akivaizdu, jog prieš skiriant varfariną, svarbu kuo išsamiau išsiaiškinti sąlygas, galinčias turėti įtakos įvairių su varfarino vartojimu susijusių komplikacijų atsiradimui. Be to, kiekvienu atveju būtina įvertinti, ar iš tiesų nėra kontraindikacijų, dėl kurių varfarino skyrimas būtų negalimas ir nesuderinamas su paciento sveikata.

1.4. Varfarino vartojimo tendencijos ir statistika

Varfarinas, kaip jau buvo minėta, yra plačiausiai vartojamas geriamas antikoaguliantas ne tik Lietuvoje, bet ir pasaulyje.

Jungtinėje Karalystėje nustatyta, jog bent 1 proc. visų gyventojų ir 8 proc. vyresnių nei 80 metų pacientų vartoja varfariną. Buvo pastebėta, jog padidėjęs šio vaisto vartojimas išties atskleidė jo veiksmingumą, kadangi didesnis jo vartojimas akivaizdžiai sumažino embolijos smūgių skaičių, sergantiems prieširdžių virpėjimu (39). Statistika rodo (47), jog geriamųjų antikoaguliantų suvartojimas šalyje kasmet auga ir didžiąją jų dalį vis dar sudaro varfarinas. Nors naujųjų antikoaguliantų vartojimas kaip alternatyva varfarinui yra skatinamas ir įtvirtintas nacionaliniu lygiu NICE (Nacionalinis sveikatos ir priežiūros kompetencijos institutas) gairėse, statistiniai duomenys (žr. 2 lent.) rodo, jog naujųjų geriamųjų antikoaguliantų vartojimas vis dar beveik keliasdešimčia kartų mažesnis negu varfarino. Nepaisant to, naujųjų antikoaguliantų kainos stipriai padidėjo.

2 lentelė. Geriamųjų antikoaguliantų vartojimas Jungtinėje Karalystėje

BNF CHEMICAL NAME	2014 Items (000s)	Item Difference (000s)	Item difference %	2014 NIC £(000s)	NIC difference £(000s)	NIC difference %
Warfarin Sodium	11,551	524	4.8 %	20,696	1,683	8.8 %
Rivaroxaban	653	463	243.8 %	34,622	24,802	252.6 %
Dabigatran Etxilate	284	110	63.4 %	17,640	7,063	66.8 %
Enoxaparin	228	3	1.1 %	26,003	542	2.1 %
Apixaban	154	140	968.3 %	8,645	7,822	949.6 %
Dalteparin Sodium	154	26	19.9 %	16,043	2,741	20.6 %
Tinzaparin Sodium	67	1	1.0 %	10,839	-123	-1.1 %
Acenocoumarol	37	-1	-2.4 %	200	-4	-1.8 %
INR Blood Testing Reagents	28	3	10.8 %	2,400	227	10.4 %
Heparin Flushes	11	0	1.1 %	236	1	0.5 %
Section 2.8 Total	13,173	1,268	10.7 %	138,646	44,823	47.8 %

JAV pacientų, kuriems skiriamas varfarinas, skaičius viršija net 25 milijonus (40). Nors naujieji geriamieji antikoaguliantai sumažino varfarino vartojimą, jis, nepaisant galimų komplikacijų, vis dar išlieka labiausiai vartojamu antikoaguliantu. Remiantis JAV Maisto ir

vaistų administracijos (*angl.* FDA) duomenimis (41), 2011 m. nuo 2 iki 4 milijonų pacientų patyrė rimtas, neįgalumą ar mirtį sukeliančias pasekmes, susijusias su receptinių vaistų terapija. Daugiausiai pranešimų sulaukta dėl antikoagulantų (dabigatran ir varfarino) vartojimo, kas rodo, jog krešėjimo sutrikimų gydymas vaistais yra viena rizikingiausia terapija apskritai. Tuo tarpu 2015 m. ataskaitoje (42) pastabėtas geriamųjų antikoagulantų pagausėjimas, iš kurių keturi naujieji antikoagulantai užėmė 34 proc. rinkos, varfarinui paliekant 66 proc. rinkos (žr. 3 lent.).

3 lentelė. Antikoagulantų vartojimas JAV, 2014 ir 2015 m.

Table 4. Changes in oral anticoagulant prescriptions, 2014 Q1 - 2015 Q4				
Drug	2015 Q4	Year	Market	Percent
Novel Oral Anticoagulants (NOAC)		approved	share	change 14q1
Apixaban (ELIQUIS)	1,315,075	12/2012	11.8%	446.2%
Dabigatran (PRADAXA)	488,169	10/2010	4.4%	-18.4%
Edoxaban (SAVAYSA)	23,563	1/2015	0.2%	
Rivaroxaban (XARELTO)	1,948,303	7/2011	17.5%	45.8%
Class total	3,775,110		34.0%	73.6%
Warfarin (COUMADIN)	7,330,265	6/1956	66.0%	-10.9%
Oral anticoagulant total	11,105,375			6.8%

Data from IMS Health

2. TYRIMO APIMTIS IR METOLOGIJA

2.1. Tyrimo tikslas ir objektas

Tyrimo tikslas – įvertinti varfarino paplitimą ir suvartojimo ypatumus Lietuvos regionuose.

Tyrimo objektas – VLK (Valstybinės ligonių kasos) pateikti duomenys apie varfarino suvartojimą Lietuvoje 2012 – 2016 m.

Tyrimo metodika ir apimtis

Lyginamoji analizė naudojama analizuojant vaistų vartojimo statistinius duomenis bei Lietuvoje suvartojamo varfarino statistiką, lyginant su kitų šalių statistiniais duomenimis. Atliekant tyrimą analizuotos: varfarino vartojimo ataskaita PSDF biudžeto išlaidų vaistams ir MPP pagal amžiaus grupes, TLK- 10-AM kodus, firminus pavadinimus ir kiekius (EUR) Nr. 5.1.12 (duomenys apie Lietuvos savivaldybes) ir ataskaita Nr. 5.1.17A (duomenys apie pacientų amžiaus grupes).

Tyrimo apimtis - 61 savivaldybė (savivaldybės susiskirstytos pagal 5 teritorines ligonių kasas) ir 7 pacientų amžiaus grupės : <1 m., 1 - 4 m., 5 - 6 m., 7 -17 m., 18 - 49 m., 50 -65 m. ir >65 m. Tyrimo laikotarpis – nuo 2012 m. iki 2016 m.

Darbe atliekama: varfarino vartojimo tyrimas, duomenų analizė. Tyrimo metu analizuoti duomenys leidžia įvertinti, kaip dažnai varfariną vartoja gyventojai Lietuvos savivaldybėse ir skirtingo amžiaus grupėse.

Analizuojami duomenys buvo suvesti į Microsoft Excel programą. Po to atlikta suvestų duomenų analizė, sudarant diagramas ir lenteles. Atlikus duomenų analizę, pateikiama interpretacija. Analizei naudoja SPSS programa. Buvo suskaičiuotas **Pirsono koreliacijos koeficientas, kuris** įvertina tiesinio ryšio stiprumą. Tiesinis ryšys tuo stipresnis, kuo $|r|$ reikšmė bus arčiau 1. Jei $r > 0$, tai didėjant vieno atsitiktinio dydžio reikšmėms, kito reikšmės tiesiškai didėja. Jei $r < 0$, tai didėjant vieno atsitiktinio dydžio reikšmėms, kito reikšmės tiesiškai mažėja, Jei $r = 0$, tai tiesinio ryšio nėra, bet gali būti netiesinis ryšys. Mūsų atlikto tyrimo $r = 0,829237$. Tai rodo, kad yra tiesinis ryšys tarp amžiaus grupių ir pacientų skaičiaus, vartojančių varfariną.(4 priedas)

Kitų statistinių rodiklių apskaičiuoti nebuvo galima, nes neužtenka duomenų.

Siekiant išsiaiškinti, ar kintamųjų vidurkiai statistiškai reikšmingai skiriasi, buvo atlikta ir vienfaktorinė dispersinė analizė ANOVA. Tikrinta nulinė hipotezė, kad visi kintamųjų populiacijų vidurkiai lygūs $H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$. Hipotezė atmetama (ne visi vidurkiai lygūs), jei $p < 0,05$. ANOVA atsako į klausimą, ar yra statistiškai reikšmingai besiskiriančių imčių vidurkių, bet nenurodo, kurių imčių vidurkiai statistiškai reikšmingai skiriasi. Tam, kad rastume kurių imčių vidurkiai skiriasi, buvo panaudotas Post hoc modelis, taikant Bonferonio (Bonferroni) kriterijų. Pagal Bonferonio kriterijų pasirenkamas eksperimento reikšmingumo lygmuo α (t.y. tikimybė lyginant visas įmanomas poras nors kartą neteisingai nustatyti statistiškai reikšmingą dviejų vidurkių skirtumą) ir visos vidurkių poros lyginamos taikant Stjudento t-kriterijų, esant reikšmingumo lygmeniui $\alpha = \alpha / C$, čia $C = I(I-1)/2$. Bonferonio kriterijus netaikytinas, kai lyginamų imčių vidurkių yra daug, nes labai sumažėja ir labai retai fiksuojamas statistiškai reikšmingas vidurkių skirtumas, nors tikrieji imčių vidurkiai ir skiriasi (t. y. labai išauga antrosios rūšies klaidos tikimybė). Vidurkių skirtumai reikšmingi, jei $p < 0,05$.

Tyrimo metu naudoti duomenys leidžia įvertinti varfarino vartojimo paplitimą Lietuvos savivaldybėse ir skirtingose pacientų amžiaus grupėse. Statistikos departamento duomenimis 2013 m. Lietuvoje gyveno 2 mln.979 tūkst. gyventojų. Pacientų, vartojusių varfariną Lietuvoje 2013m. buvo 47862. Apskaičiavus, galima teigti, kad 1,6 proc. visų

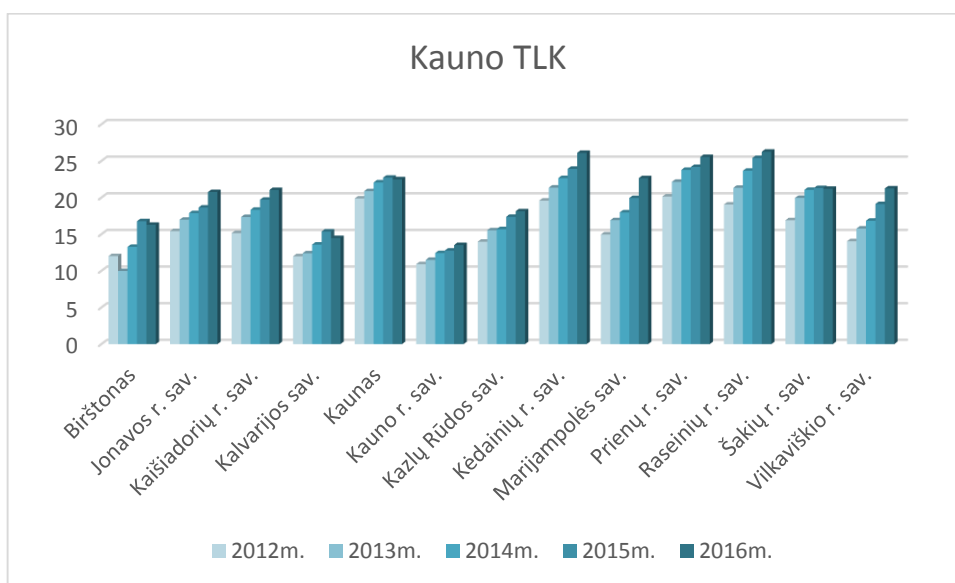
Lietuvos gyventojų vartojo varfariną.

3. VARFARINO VARTOJIMO PAPLITIMO TYRIMAS

3.1. Varfarino vartojimo paplitimas Lietuvos savivaldybėse

Šioje darbo dalyje apžvelgsime varfarino vartojimo paplitimą Lietuvos savivaldybėse. Šiuo metu Lietuvoje yra 60 savivaldybių. Darbui naudoti VLK (Valstybinės ligonių kasos) duomenys. Lietuvoje yra 5 teritorinės ligonių kasos (TLK), joms priklauso po 12 - 13 savivaldybių. Varfarino vartojimo paplitimas Lietuvoje analizuojamas, remiantis teritorinių ligonių kasų pateiktais duomenimis.

Kauno TLK zonai priklausančiose savivaldybėse didžiausias varfariną vartojusių gyventojų skaičius (1000 gyventojų) 2012- 2016 m. buvo Kėdainių raj., Raseinių raj. ir Kauno m. savivaldybėse. Mažiausiai varfarino suvartota Kauno raj., Kalvarijos ir Birštono m. savivaldybėse (1000 gyventojų) (5 pav.). 2016 m. varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Kėdainių raj. savivaldybėje buvo 1,93 karto didesnis nei Kauno raj. savivaldybėje, 1,80 karto didesnis nei Kalvarijos savivaldybėje ir 1,60 karto didesnis nei Birštono savivaldybėje (4 kotelė).



5 pav. Varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Kauno TLK (2012- 2016m.)

Nuo 2012 m. iki 2016m. varfarino suvartojimas 1000 gyventojų visose Kauno TLK zonos savivaldybėse kasmet didėjo. Tik Kalvarijos savivaldybėje varfarino suvartojimas (14,47 - 1000 gyventojų) 2016 m. buvo mažesnis nei 2015 m. (15,35 – 1000 gyventojų) (4 lentelė).

4 lentelė. Varfarino suvartojimas Kauno TLK savivaldybėse 2012-2016m. (1000 gyventojų).

Savivaldybės	2012m.	2013m.	2014m.	2015m.	2016m.
Birštono m.	12,01	9,97	13,27	16,77	16,28
Jonavos r. sav.	15,42	16,97	17,88	18,63	20,75
Kaišiadorių r. sav.	15,14	17,34	18,33	19,70	21,03
Kalvarijos sav.	11,98	12,39	13,58	15,35	14,47
Kauno m.	19,87	20,87	22,06	22,71	22,49
Kauno r. sav.	10,91	11,49	12,42	12,76	13,51
Kazlų Rūdos sav.	13,97	15,53	15,68	17,37	18,12
Kėdainių r. sav.	19,58	21,35	22,65	23,92	26,09
Marijampolės sav.	14,96	16,91	17,97	19,93	22,64
Prienų r. sav.	20,14	22,14	23,77	24,17	25,54
Raseinių r. sav.	19,04	21,33	23,66	25,39	26,25
Šakių r. sav.	16,90	19,95	21,05	21,30	21,20
Vilkaviškio r. sav.	14,04	15,77	16,83	19,11	21,25

Prielaidą, kad varfarino suvartojimas susijęs su gyventojų sergamumu kraujotakos sistems ligomis, patvirtina Higienos instituto Sveikatos informacijos centro duomenys. Pvz., 2014 m. kraujotakos sistemos ligomis Kėdainių raj. savivaldybėje sirgo 14125 gyventojai arba 280,2 atv. 1000 gyventojų (5 lentelė).

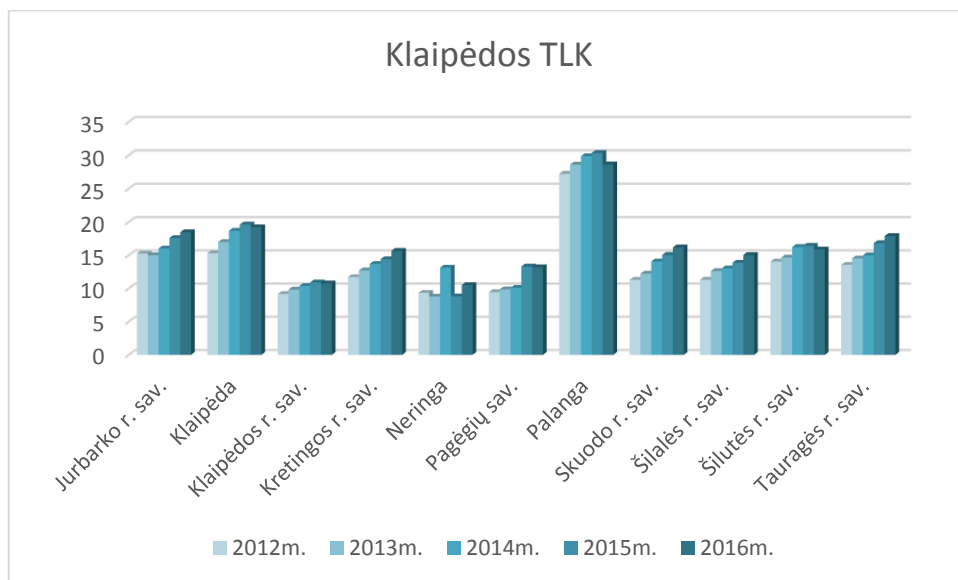
5 lentelė. Kėdainių raj. sav.gyventojų sergamumas kraujotakos sistemos ligomis 2014m.

Diagnozės pavadinimas	Koda s pagal TLK-10	Sergantys asmenys		Iš viso užregistruota susirgimų		Naujai užregistruota susirgimų	
		Abs.sk.	1000 gyv.	Abs.sk.	1000 gyv.	Abs.sk.	1000 gyv.
Kraujotakos sistemos ligos, iš jų:	I00-I99	14125	280,20	26560	526,90	2868	56,90

hipertenzinės ligos	I10-I15	11869	235,40	12256	243,10	575	11,40
išeminė širdies liga, iš jos:	I20-I25	3960	78,60	4734	93,90	389	7,70
miokardo infarktas	I21-I22	168	3,30	170	3,40	68	1,30
cerebrovaskulinės ligos, iš jų:	I60-I69	2265	44,90	2729	54,10	383	7,60
insultas	I60-I64	375	7,40	421	8,40	230	4,60

Klaipėdos TLK duomenimis, 2012-2016 m. didžiausias skaičius asmenų (1000 gyventojų), vartojusių varfariną, buvo Palangoje. Mažiausias – Klaipėdos raj., Neringos m. ir Pagėgių savivaldybėse (6 pav.).

Palangos m. savivaldybėje varfarino suvartojimas 1000 gyventojų yra didžiausias ir tarp visų Lietuvos savivaldybių.



6 pav. Varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Klaipėdos TLK (2012-2016m.)

Pvz., 2016 m. varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Palangos m. savivaldybėje buvo 2,72

karto didesnis nei varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Neringos m. savivaldybėje, 2,66 karto didesnis nei Klaipėdos raj. savivaldybėje ir 2,17 karto didesnis nei Pagėgių savivaldybėje. 2012 – 2016 m. varfarino suvartojimas 1000 gyventojų beveik visose Klaipėdos TLK zonos savivaldybėse kasmet didėjo. Tik Palangos, Šilutės raj., Pagėgių, Klaipėdos m. savivaldybėse varfarino suvartojimas 1000 gyventojų 2016 m. buvo mažesnis nei 2015 m. (6 lentelė).

6 lentelė. Varfarino suvartojimas Klaipėdos TLK savivaldybėse 2012-2016 m. (1000 gyventojų).

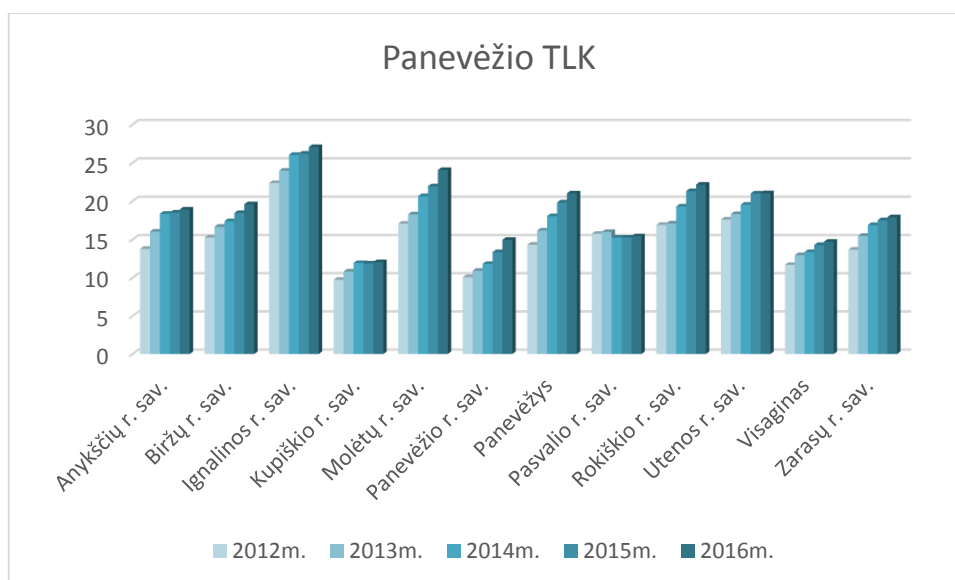
Savivaldybės	2012m.	2013m.	2014m.	2015m.	2016m.
Jurbarko r. sav.	15,26	15,00	16,01	17,59	18,47
Klaipėdos m.	15,31	17,00	18,69	19,62	19,21
Klaipėdos r. sav.	9,16	9,83	10,37	10,91	10,76
Kretingos r. sav.	11,71	12,73	13,69	14,40	15,67
Neringos m.	9,33	8,77	13,14	8,81	10,51
Pagėgių sav.	9,45	9,86	10,09	13,31	13,19
Palangos m.	27,22	28,59	29,86	30,34	28,63
Skuodo r. sav.	11,30	12,23	14,06	15,05	16,20
Šilalės r. sav.	11,32	12,62	13,02	13,87	15,04
Šilutės r. sav.	14,05	14,66	16,24	16,43	15,87
Tauragės r. sav.	13,55	14,51	14,98	16,83	17,89

Higienos instituto Sveikatos informacijos centro duomenimis, 2014 m. kraujotakos sistemos ligomis Palangos m. savivaldybėje sirgo 4602 gyventojai arba 299,4 atv.1000 gyventojų (7 lentelė), o Neringos m. savivaldybėje – 134,3 atv. 1000 gyventojų. T.y. Palangos m. gyventojų sergamumas kraujotakos sistemos ligomis 2014 m. buvo 2,23 karto didesnis nei Neringos m. gyventojų.

7 lentelė. Palangos m. gyventojų sergamumas kraujotakos sistemos ligomis 2014m.

Diagnozės pavadinimas	Kodas pagal TLK-10	Sergantys asmenys		Iš viso užregistruota susirgimų		Naujai užregistruota susirgimų	
		Abs.sk.	1000 gyv.	Abs.sk.	1000 gyv.	Abs.sk.	1000 gyv.
Kraujotakos sistemos ligos, iš jų:	I00-I99	4602	299,40	8453	550	3077	200,20
hipertenzinės ligos	I10-I15	3547	230,80	3943	256,60	1445	94,00
išeminė širdies liga, iš jos:	I20-I25	1231	80,10	1410	91,70	428	27,80
miokardo infarktas	I21-I22	64	4,20	63,00	4,10	39,00	2,50
cerebrovaskulinės ligos, iš jų:	I60-I69	649	42,20	808	52,60	337	21,90
insultas	I60-I64	140	9,10	158	10,30	84	5,50

Vertinant Panevėžio TLK duomenis apie varfarino suvartojimą 1000 gyventojų 2012 – 2016 m., matome, kad Ignalinos r. sav., Molėtų r. sav. ir Rokiškio raj. sav. 2012-2016 m. laikotarpiu varfarino suvartojimas 1000 gyventojų buvo didžiausias, lyginant su kitomis Panevėžio TLK zonos savivaldybėmis. Mažiausiai varfarino suvartota (1000 gyventojų) Kupiškio raj., Visagino m. ir Panevėžio raj. savivaldybėse (7 pav., 8 lentelė).



7 pav. Varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Panevėžio TLK (2012-2016m.)

Varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Ignalinos m. savivaldybėje 2012 m. buvo 2,29 karto didesnis nei varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Kupiškio raj. savivaldybėje, 1,91 karto didesnis nei varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Visagino m. savivaldybėje ir 2,22 karto didesnis nei Panevėžio raj. savivaldybėje.

Laikotarpiu nuo 2012 iki 2016 metų varfarino suvartojimas (1000 gyventojų) šiose savivaldybėse mažai pasikeitė. 2016 m. varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Ignalinos m. savivaldybėje buvo 2,25 karto didesnis nei varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Kupiškio raj. savivaldybėje, 1,83 karto didesnis nei Visagino m. savivaldybėje ir 1,81 karto didesnis nei Panevėžio raj. savivaldybėje.

8 lentelė. Varfarino suvartojimas Panevėžio TLK savivaldybėse 2012-2016m. (1000 gyventojų).

Savivaldybės	2012m.	2013m.	2014m.	2015m.	2016m.
Anykščių r. sav.	13,78	16,04	18,36	18,52	18,91
Biržų r. sav.	15,26	16,67	17,40	18,46	19,6
Ignalinos r. sav.	22,36	23,97	26,04	26,20	27,05
Kupiškio r. sav.	9,73	10,81	11,92	11,87	12,04
Molėtų r. sav.	17,07	18,28	20,66	21,94	24,06

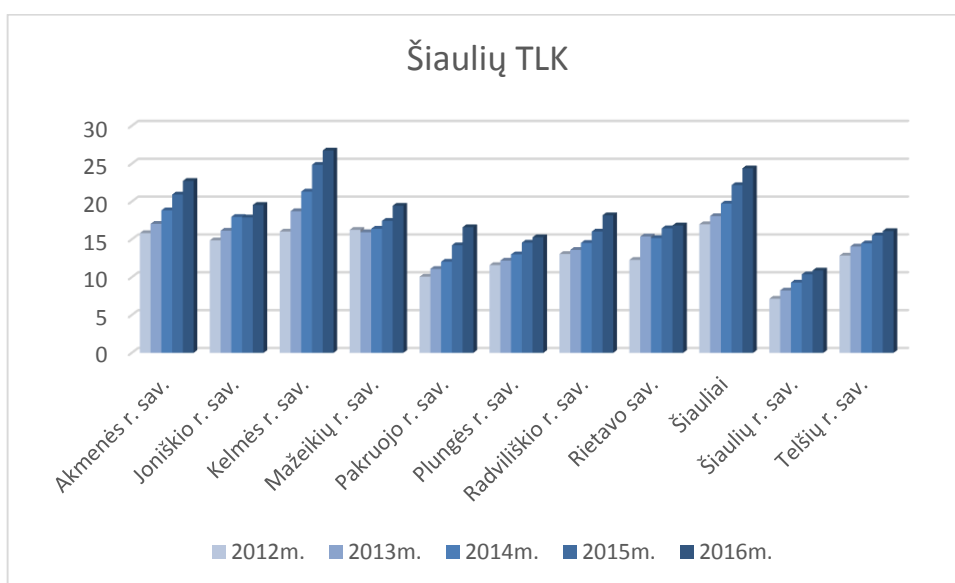
Panevėžio r. sav.	10,07	10,91	11,81	13,35	14,96
Panevėžio m.	14,32	16,18	18,05	19,83	21,02
Pasvalio r. sav.	15,75	15,99	15,25	15,25	15,42
Rokiškio r. sav.	16,91	17,10	19,31	21,31	22,15
Utenos r. sav.	17,61	18,32	19,54	21,00	21,04
Visagino m.	11,68	12,95	13,36	14,29	14,71
Zarasų r. sav.	13,67	15,48	16,89	17,52	17,91

Darome prielaidą, kad varfarino suvartojimas (1000 gyventojų) koreliuoja su gyventojų sergamumu kraujotakos sistemos ligomis. Prielaidą iliustruoja 9 lentelė - Higienos instituto Sveikatos informacijos centro duomenimis 2014 m. kraujotakos sistemos ligomis Ignalinos m. savivaldybėje sirgo 4791 gyventojas (282,3 sergantys asmenys 1000 gyventojų).

9 lentelė. Ignalinos m. gyventojų sergamumas kraujotakos sistemos ligomis 2014m.

Diagnozės pavadinimas	Kodas pagal TLK-10	Sergantys asmenys		Iš viso užregistruota susirgimų		Naujai užregistruota susirgimų	
		Abs.sk.	1000 gyv.	Abs.sk.	1000 gyv.	Abs.sk.	1000 gyv.
Kraujotakos sistemos ligos, iš jų:	I00-I99	4791	282,30	8234	485,10	766	45,10
hipertenzinės ligos	I10-I15	3921	231	4139	243,90	175	10,30
išeminė širdies liga, iš jos:	I20-I25	495	29,20	606	35,70	44	2,60
miokardo infarktas	I21-I22	43	2,50	43	2,50	2	0,10
cerebrovaskulinės ligos, iš jų:	I60-I69	993	58,50	1166	68,70	112	6,60
insultas	I60-I64	146	8,60	155	9,10	33	1,90

Šiaulių TLK zonos savivaldybėse 2012 – 2016 m. : daugiausia varfarino vartojusių gyventojų (1000 gyventojų) buvo Kelmės raj., Šiaulių m. ir Akmenės raj. savivaldybėse , mažiausia – Šiaulių raj., Plungės raj. ir Rietavo savivaldybėse (8 pav.). Varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Kelmės raj. savivaldybėje 2016 m. buvo 2,46 karto didesnis nei varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Šiaulių raj. savivaldybėje, 1,75 karto didesnis nei Plungės raj. savivaldybėje ir 1,59 karto didesnis nei Rietavo savivaldybėje.



8 pav. Varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Šiaulių TLK (2012-2016m.)

Matome ir kitą tendenciją – varfarino suvartojimas visose Šiaulių TLK zonos savivaldybėse nuo 2012 m. iki 2016 m. nuolat didėjo . Pvz., Kelmės raj. savivaldybėje 2012 m. varfarino suvartojimas 1000 gyventojų buvo 16,03 , o 2016 m. išaugo iki 26,74. Tai reiškia, kad per penkerius metus varfarino suvartojimas Kelmės raj. savivaldybėje 1000 gyventojų padidėjo 1,66 karto (10 lentelė).

10 lentelė. Varfarino suvartojimas Šiaulių TLK savivaldybėse 2012-2016m. (1000 gyventojų).

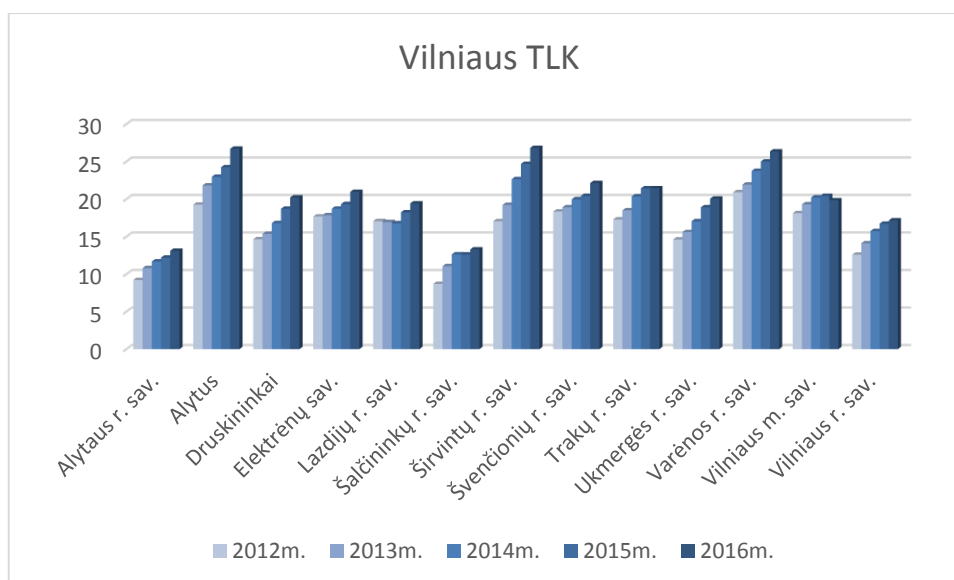
Savivaldybės	2012m.	2013m.	2014m.	2015m.	2016m.
Akmenės r. sav.	15,82	17,04	18,83	20,92	22,72
Joniškio r. sav.	14,86	16,14	17,96	17,89	19,54
Kelmės r. sav.	16,03	18,71	21,31	24,84	26,74
Mažeikių r. sav.	16,25	15,94	16,40	17,44	19,44
Pakruojo r. sav.	10,06	11,09	12,04	14,21	16,60
Plungės r. sav.	11,60	12,18	13,01	14,56	15,28
Radviliškio r. sav.	13,06	13,61	14,53	16,02	18,17
Rietavo sav.	12,28	15,37	15,17	16,46	16,83
Šiaulių m.	16,99	18,07	19,72	22,16	24,38
Šiaulių r. sav.	7,15	8,24	9,29	10,37	10,88
Telšių r. sav.	12,86	14,05	14,46	15,52	16,09

Higienos instituto Sveikatos informacijos centro duomenimis 2014 m. kraujotakos sistemos ligomis Kelmės raj. savivaldybėje sirgo 6579 gyventojai (219,8 atv. – 1000 gyventojų) (11 lentelė). Ir šiuo atveju darome tą pačią prielaidą – varfarino suvartojimas savivaldybėje (1000 gyventojų) koreliuoja su tos savivaldybės gyventojų sergamumu kraujotakos sistemos ligomis.

11 lentelė. Kelmės raj. gyventojų sergamumas kraujotakos sistemos ligomis 2014m.

Diagnozės pavadinimas	Kodas pagal TLK-10	Sergantys asmenys		Iš viso užregistruota susirgimų		Naujai užregistruota susirgimų	
		Abs.sk.	1000 gyv.	Abs.sk.	1000 gyv.	Abs.sk.	1000 gyv.
Kraujotakos sistemos ligos, iš jų:	I00-I99	6579	219,80	11947	399,10	1372	45,80
hipertenzinės ligos	I10-I15	5021	167,70	5264	175,90	435	14,50
išeminė širdies liga, iš jos:	I20-I25	1627	54,40	1982	66,20	170	5,70
miokardo infarktas	I21-I22	78	2,60	80	2,70	13	0,40
cerebrovaskulinės ligos, iš jų:	I60-I69	1170	39,10	1352	45,20	203	6,80
insultas	I60-I64	218	7,30	238	8,00	87	2,90

Analizuojant Vilniaus TLK duomenis apie varfarino suvartojimą 1000 gyventojų 2012 – 2016 m. matome, kad Širvintų raj., Alytaus m. ir Varėnos raj. savivaldybėse varfarino suvartojimas 1000 gyventojų buvo didžiausias, lyginant su kitomis Vilniaus TLK zonos savivaldybėmis. Mažiausiai varfarino 2012 – 2016 m. laikotarpiu suvartota (1000 gyventojų) Alytaus raj., Šalčininkų raj. ir Vilniaus raj. savivaldybėse (9 pav., 12 lentelė).



9 pav. Varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Vilniaus TLK (2012-2016m.)

Varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Širvintų raj. savivaldybėje 2016 m. buvo 2,05 karto didesnis nei varfarino suvartojimas 1000 gyventojų Alytaus raj. savivaldybėje, 2,02 karto didesnis nei Šalčininkų raj. savivaldybėje ir 1,56 karto didesnis nei Vilniaus raj. savivaldybėje. Nuo 2012 m. iki 2016 m. visose Vilniaus TLK zonos savivaldybėse varfarino suvartojimas 1000 gyventojų nuolat augo. Tik Vilniaus m. savivaldybėje varfarino suvartojimas 1000 gyventojų 2016 m. buvo mažesnis (19,84) nei 2014 m. (20,21) ir 2015 m. (20,43) (12 lentelė).

12 lentelė. Varfarino suvartojimas Vilniaus TLK savivaldybėse 2012-2016m. (1000 gyventojų).

Savivaldybės	2012m.	2013m.	2014m.	2015m.	2016m.
Alytaus r. sav.	9,21	10,81	11,68	12,20	13,11
Alytaus m.	19,26	21,82	22,97	24,24	26,71
Druskininkų m.	14,65	15,37	16,80	18,72	20,22
Elektrėnų sav.	17,68	17,85	18,72	19,33	20,96
Lazdijų r. sav.	17,07	16,93	16,78	18,23	19,42
Šalčininkų r. sav.	8,69	11,06	12,63	12,61	13,29

Širvintų r. sav.	17,05	19,22	22,65	24,69	26,81
Švenčionių r. sav.	18,35	18,90	19,97	20,43	22,13
Trakų r. sav.	17,29	18,5	20,36	21,43	21,44
Ukmergės r. sav.	14,62	15,60	17,05	18,91	20,05
Varėnos r. sav.	20,92	21,93	23,76	25,01	26,35
Vilniaus m.	18,12	19,30	20,21	20,43	19,84
Vilniaus r. sav.	12,59	14,11	15,74	16,72	17,16

Higienos instituto 2014 m. duomenimis, sergamumas kraujotakos sistemos ligomis Širvintų raj. buvo – 4460 gyventojų (270,9 atv. – 1000 gyventojų) (13 lentelė).

13 lentelė. Širvintų raj. gyventojų sergamumas kraujotakos sistemos ligomis 2014m.

Diagnozės pavadinimas	Kodas pagal TLK-10	Sergantys asmenys		Iš viso užregistruota susirgimų		Naujai užregistruota susirgimų	
		Abs.sk.	1000 gyv.	Abs.sk.	1000 gyv.	Abs.sk.	1000 gyv.
Kraujotakos sistemos ligos, iš jų:	I00-I99	4460	270,90	7675	466,10	1158	70,30
hipertenzinės ligos	I10-I15	3749	227,70	4058	246,40	304	18,50
išeminė širdies liga, iš jų:	I20-I25	647	39,30	786	47,70	111	6,70
miokardo infarktas	I21-I22	43	2,60	46	2,80	13	0,80
cerebrovaskulinės ligos, iš jų:	I60-I69	560	34	689	41,80	139	8,4
insultas	I60-I64	115	7	134	8,10	42	2,60

Iš pateiktų duomenų analizės darome prielaidą, kad varfarino suvartojimas Lietuvos

savivaldybėse (1000 gyventojų) koreliuoja su savivaldybės gyventojų, sergančių kraujotakos sistemos ligomis (1000 gyventojų), skaičiumi.

Tačiau sergamumas kraujotakos sistemos ligomis 1000 gyventojų skirtingose Lietuvos savivaldybėse yra labai panašus (5,7,9,11,13 lentelės). Tai rodo, kad gyventojų sergamumas kraujotakos sistemos ligomis Lietuvoje yra tolygiai pasiskirstęs visose savivaldybėse. O varfarino suvartojimas (1000 gyventojų) skirtingose Lietuvos savivaldybėse yra nevienodas (4,6, 8, 10, 12 lentelės). Higienos instituto Sveikatos informacijos centro duomenimis 2014 m. 1000 gyventojų sergamumas kraujotakos sistemos ligomis buvo 246,1. Tačiau sergamumas šiomis ligomis Lietuvoje nuolat auga. 2012 m. Higienos instituto Sveikatos informacijos centro duomenimis sergamumas 1000 gyventojų buvo 232. Lyginant su ankstesniais Lietuvoje atliktais tyrimais, galima daryti išvadą, kad auga ir varfarino suvartojimas. Kaip jau rašėme teorinėje dalyje, varfarino suvartojimas nuo 6,872 DDD/1000/per dieną 2011 m., padidėjo iki 9,889 DDD/1000/per dieną 2016 m. Tai sudaro net 30 proc. vaisto suvartojimo padidėjimą.

3.2.Varfarino suvartojimas skirtingo amžiaus pacientų grupėse

Dažniausiai varfarinas skiriamas vyresnio amžiaus pacientams, kadangi jie labiau linkę sirgti kraujotakos sistemos ligomis. Tačiau, išanalizavus VLK pateiktus duomenis apie varfariną vartojusių pacientų amžių, matome, kad šis vaistas buvo skiriamas įvairaus amžiaus grupių pacientams.

14 lentelė. Varfariną vartojusių pacientų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes (2012 – 2016 m.)

Varfariną vartojusių pacientų amžiaus grupė	Pacientų vartojusių varfariną, dalis, % 2012m.	Pacientų vartojusių varfariną, dalis, % 2013m.	Pacientų vartojusių varfariną, dalis, % 2014m.	Pacientų vartojusių varfariną, dalis, % 2015m.	Pacientų vartojusių varfariną, dalis, % 2016m.
<1 metų	0,01	0,01	0,01	0,01	0
1 – 4 metų	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01
5 – 6 metų	0,01	0,01	0	0,01	0
7 – 17 metų	0,07	0,05	0,04	0,04	0,03
18 – 49 metų	4,06	3,62	3,27	2,94	2,63
50 – 65 metų	24,5	24,59	23,78	22,54	21,17
>65 metų	70,83	71,7	72,89	74,45	76,16

Iš 14 lentelėje pateiktų duomenų matome, kad kūdikiai iki 1 metų varfarino vartojo labai mažai. 2012 -2015 m. šio vaisto vartojo 0,01% visų varfariną vartojusių pacientų. O 2016 m. nė vienas kūdikis varfarino nevartojo.

1 – 4 metų amžiaus pacientų grupėje varfarino vartojo taip pat labai maža dalis visų pacientų: 2012 – 2013 m. – 0,02% , 2014 – 2016 m.- 0.01%.

5 – 6 metų amžiaus pacientų grupėje 2012, 2013, 2015 m. varfarino vartojo 0,01% visų varfariną vartojusių pacientų, o 2014 m. ir 2016 m. šio amžiaus grupėje pacientų, vartojusių varfariną, nebuvo.

7 -17 metų amžiaus pacientų grupėje 2012 m. pacientų buvo šiek tiek daugiau – 0,07%, o 2013 – 2016 m. tokių pacientų vis mažėjo – iki 0,03% 2016m.

18 – 49 metų amžiaus pacientų grupėje 2012m. varfarino vartojo 4,06% pacientų, o vėlesniais metais jų skaičius nuolat mažėjo. 2016m. šio amžiaus grupėje buvo tik 2,63 % pacientų.

50 – 65 metų amžiaus pacientų, vartojusių varfarino, dalis nuo 24,5 % 2012 m. sumažėjo iki 21,17% 2016 metais.

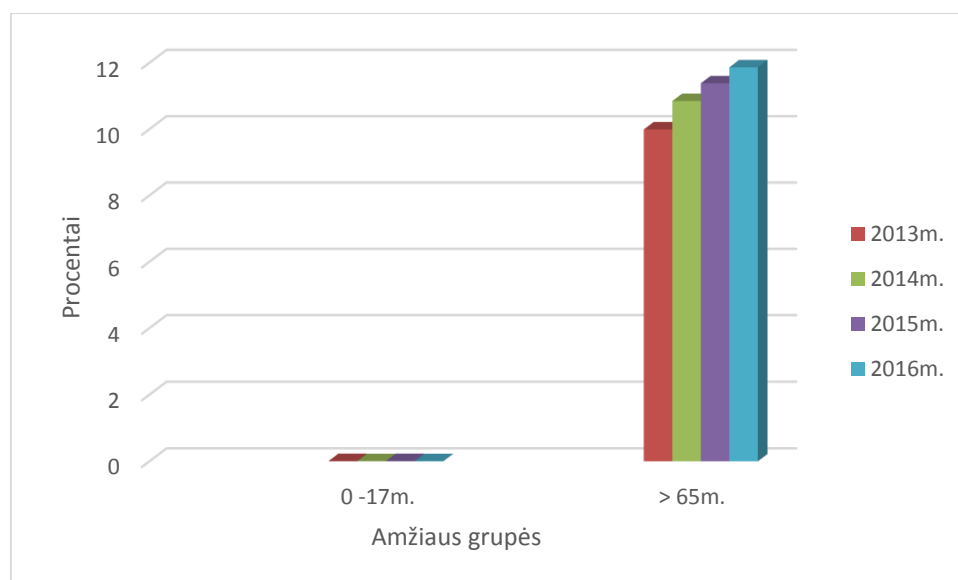
Didžiausia dalis – vyresnių nei 65 m.pacientų. 2012m. jų buvo 70,83%, o 2016 m. – jau 76.16%.

Lietuvos Statistikos departamento duomenimis, iš visų, vyresnių nei 65 metai Lietuvos gyventojų ,varfariną 2013 m. vartojo 9,993 %, 2014 m. – 10,848%, 2015m. – 11.384, 2016 m. – 11.864% asmenų (15 lentelė).

15 lentelė.Varfariną vartojusių Lietuvos gyventojų pasiskirstymas pagal amžių (2013 – 2016 m.)

Amžiaus grupės	2013m.	2014m.	2015m.	2016m.
0 -17m.	0,009	0,007	0,008	0,007
> 65m.	9,993	10,848	11,384	11,864

Diagrama 10 pav. vaizdžiai parodo, kad 2013 – 2016 m. varfariną vartojo daugiau kaip 10 % vyresnių nei 65 metų amžiaus Lietuvos gyventojų.



10pav. 2013–2016m. varfariną vartojusių Lietuvos gyventojų amžiaus grupių palyginimas

Apskaičiavome Pirsono koreliacijos koeficientą, kuris įvertina tiesinio ryšio stiprumą. Tiesinis ryšys tuo stipresnis, kuo $|r|$ reikšmė bus arčiau 1. Jei $r > 0$, tai didėjant vieno atsitiktinio dydžio reikšmėms, kito reikšmės tiesiškai didėja. Jei $r < 0$, tai didėjant vieno atsitiktinio dydžio reikšmėms, kito reikšmės tiesiškai mažėja. Jei $r = 0$, tai tiesinio ryšio nėra, bet gali būti netiesinis ryšys. Mūsų atlikto tyrimo $r = 0,829237$. Tai rodo, kad yra tiesinis ryšys tarp amžiaus grupių ir pacientų, vartojusių varfariną, skaičiaus (4 priedas).

Apibendrinus rezultatus galima teigti, kad kaip rašėme teorinėje dalyje apie varfarino vartojimo Jungtinėje Karalystėje tyrimą, taip ir Lietuvoje šį vaistą dažniausiai vartoja vyresni nei 65 metų amžiaus pacientai. Buvo pastebėta, jog padidėjęs šio vaisto suvartojimas išties atskleidė jo veiksmingumą, kadangi didesnis varfarino suvartojimas akivaizdžiai sumažino embolijos atvejų skaičių, pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu (39).

Kaip nurodėme literatūros apžvalgoje, varfarino dozė kiekvienam pacientui turi būti skiriama individualiai, atsižvelgiant į paciento kraujo krešumo rodiklius ir gydymo efektyvumą.

Darbe nagrinėta informacija apie varfarino suvartojimą pagal šiuos kintamuosius: pacientų skaičių ir pacientų amžiaus grupes. Ieškota statistiškai reikšmingų skirtumų tarp kiekvienos TLK zonos savivaldybių. Analizei atlikti naudoti 2012 – 2016 metų duomenys. Duomenys pateikti 2 priedo 1 – 5 lentelėse (žalia spalva pažymėti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp savivaldybių).

Apibendrinant galima teigti, kad varfariną vartojančių pacientų daugėja visuose Lietuvos regionuose. Įvertinus migracijos, emigracijos, gimstamumo ir mirtingumo kriterijus,

darome išvadą, kad Lietuvoje auga vyresnio amžiaus gyventojų skaičius. Jie dažniau serga įvairiomis ligomis, kurių gydymui reikalingas varfarinas, todėl jo suvartojimas nuolat auga.

4.VARFARINO SUVARTOJIMAS TRIJOSE BALTIJOS ŠALYSE

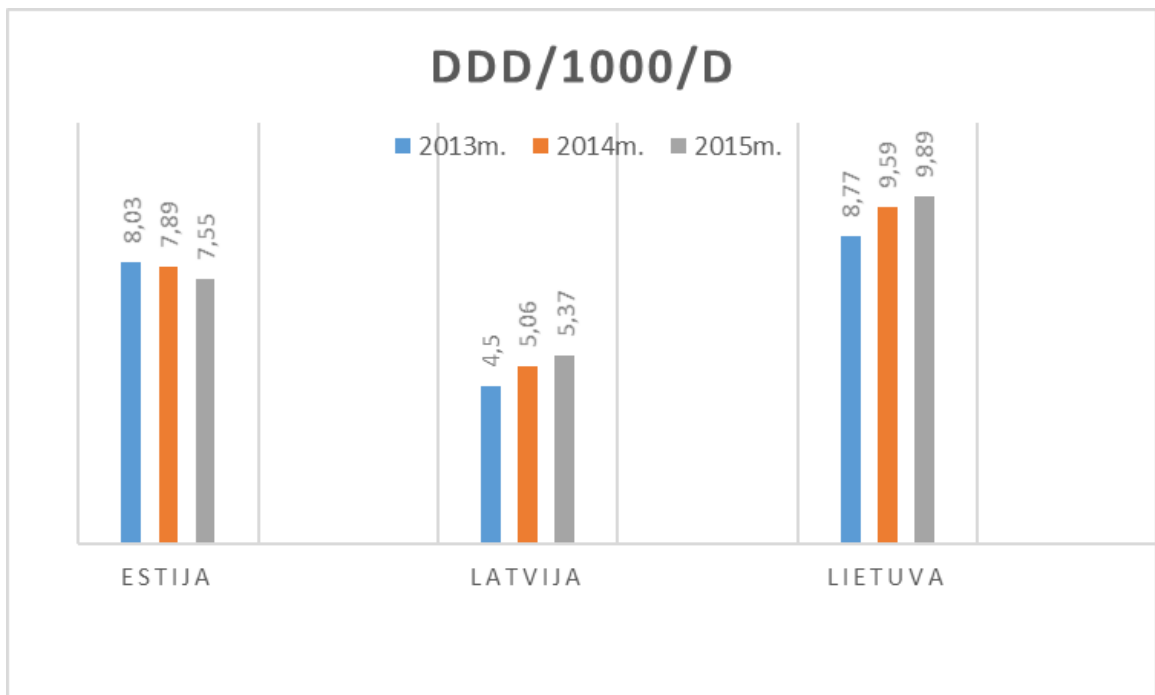
Remiantis bendro trijų Baltijos šalių (Estijos, Latvijos, Lietuvos) vaistų agentūrų leidinio *Baltic Statistic on Medicines 2013-2015 m.* duomenimis, nuo 2013 iki 2015 metų visose trijose Baltijos valstybėse (Estijoje, Latvijoje ir Lietuvoje) padidėjo vaistų suvartojimas. Visose trijose Baltijos šalyse daugiausiai suvartota vaistų, skirtų širdies ir kraujagyslių sistemos ligų gydymui. Šių vaistų suvartojimas daugiau nei tris kartus viršijo virškinamąjį traktą ir metabolizmą veikiančių vaistų suvartojimą Latvijoje ir Estijoje bei nervų sistemą veikiančių vaistų suvartojimą Lietuvoje (49). 2015 metais Lietuvoje daugiasiai iš visų trijų Baltijos valstybių buvo suvartota širdies ir kraujagyslių sistemą bei nervų sistemą veikiančių vaistų (49). Taip pat ir varfarino. 2013 – 2015 m. daugiausiai varfarino buvo suvartota Lietuvoje. 2013 m. – 8,77 DDD/1000gyv./dieną, 2014 m. – 9,59 DDD/1000gyv./dieną, 2015 m. – 9,89 DDD/1000gyv./dieną, šiek tiek mažiau – Estijoje: 2013 m. – 8,02 DDD/1000gyv./dieną, 2014 m. – 7,89 DDD/1000gyv./dieną, 2015 m. – 7,55 DDD/1000gyv./dieną, o mažiausiai - Latvijoje : 2013 m. - 4,50 DDD/1000gyv./dieną, 2014 m. – 5,06 DDD/1000gyv./dieną, 2015 m. – 5,38 DDD/1000gyv./dieną, (16 lentelė, 32 pav.). Taip yra tikriausiai todėl, kad Lietuvoje didelis gyventojų sergamumas kraujotakos sistemos ligomis, kurių gydymui skiriamas varfarinas. Higienos instituto 2014 m. duomenimis, sergamumas kraujotakos sistemos ligomis Lietuvoje buvo didžiausias – 721544 sergantys gyventojai (246,1 – 1000 gyventojų) (15 lentelė).

15 lentelė. Lietuvos gyventojų sergamumas kraujotakos sistemos ligomis 2014m.

Diagnozės pavadinimas	Kodas pagal TLK-10	Sergantys asmenys		Iš viso užregistruota susirgimų		Naujai užregistruota susirgimų	
		Abs.sk.	1000 gyv.	Abs.sk.	1000 gyv.	Abs.sk.	1000 gyv.
Kraujotakos sistemos ligos, iš jų:	I00-I99	721544	246,10	1329897	453,50	217816	74,30
hipertenzinės ligos	I10-I15	563942	192,30	591286	201,60	60683	20,70
išeminė širdies liga, iš jos:	I20-I25	175866	60	213716	72,90	28998	9,90
miokardo infarktas	I21-I22	8308	2,80	8387	2,90	3243	1,10
cerebrovaskulinės ligos, iš jų:	I60-I69	126522	43,10	148738	50,70	32051	10,90
insultas	I60-I64	22126	7,50	23717	8,10	9298	3,20

16 lentelė. Varfarino suvartojimas trijose Baltijos šalyse 2013 -2015 m.

B01AA03 Varfarinas DDD/1000/d			
	2013m.	2014m.	2015m.
Estija	8,03	7,89	7,55
Latvija	4,5	5,06	5,37
Lietuva	8,77	9,59	9,89



32 pav. Varfarino suvartojimas Baltijos šalyse 2013-2015m. (DDD/1000 gyv./dieną)

IŠVADOS

1. Daugiausiai varfarino 2016 m. suvartota (1000 gyventojų) Palangos m. savivaldybėje – 28,63, o mažiausiai (1000 gyventojų) – Neringos m. savivaldybėje – 10,51. Varfarino suvartojimas Palangos m. savivaldybėje 2,72 karto didesnis nei Neringos m. savivaldybėje.
2. 2013 - 2016 m. varfariną Lietuvoje vartojo vidutiniškai 11% vyresnių nei 65 metai amžiaus gyventojų.
3. Varfarino suvartojimas Lietuvos savivaldybėse koreliuoja su savivaldybių gyventojų sergamumu kraujotakos sistemos ligomis.
4. Palyginus varfarino suvartojimą trijose Baltijos šalyse, varfarino daugiausiai vartojo Lietuvoje - 2015 m. – 9,89 DDD/1000gyv./dieną, mažiau – Estijoje - 2015 m. – 7,55 DDD/1000gyv./dieną, o mažiausiai šio vaisto vartojo Latvijoje - 2015 m. – 5,38 DDD/1000gyv./dieną.

REKOMENDACIJOS

1. Kadangi varfariną dažniausiai vartoja vyresnio amžiaus pacientai, skiriant šį vaistą reikėtų atkreipti dėmesį į polifarmacijos įtaką (vyresniame amžiuje pacientai paprastai serga keliomis ligomis ir vartoja daug skirtingų vaistų).
2. Ilgalaikė mūsų darbo vaistinėje patirtis rodo, kad vyresnio amžiaus pacientai ne visada teisingai vartoja varfariną, todėl tiek gydytojai, tiek vaistininkai turėtų nuolat priminti pacientams, kaip svarbu teisingai vartoti šį vaistą.
3. Dėl reikšmingų varfarino suvartojimo skirtumų Lietuvos savivaldybėse reikėtų atlikti veiksmių, įtakojančių šio vaisto suvartojimą, tyrimą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Kurnik D, Loebstein R, Halkin H, Gak E, Almog S. 10 years of oral anticoagulant pharmacogenomics: what difference will it make? A critical appraisal. *Pharmacogenomics*. 2009 Dec 1;10(12):1955–65;
2. Verheugt FWA. Anticoagulant management in the cardiovascular setting. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2012 Feb 1;26(1):11–5;
3. Vrotniakaitė K, Marcijonienė A, Šapoka, V. Antikoagulantų vartojimo ypatumai senyvame amžiuje. *Gerontologija* 2013; 14(2): 110-119.
4. Lietuvos gydytojo žurnalas | e-medicina | Trombozės gydymas Lietuvoje: užtrukusi kelionė į Europą. Lietuvos gydytojo žurnalas 2014/10 [Internete]. [žiūrėta 2016 11 17]. Internetinė prieiga: http://www.emedicina.lt/lt/zurnalai/lietuvos_gydytojo_zurnalas/lietuvos_gydytojo_zurnalas_2014/10/trombozes_gydymas_lietuvoje_uztrukusi_kelione_i_europa.html [interaktyvus].
5. Geigalienė, R. Naujieji antikoagulantai: privalumai ir trūkumai [Internete]. [žiūrėta 2016 11 17]. Internetinė prieiga: <http://www.ligos.lt/lt/straipsniai/naujieji-antikoagulantai:-privalumai-ir-trukumai/> [interaktyvus].
6. Grybauskas P, Valius L. Netiesioginio veikimo antikoagulantai (NVA) arba vitamino K antagonistai (indikacijos, dozavimas, kontraindikacijos, komplikacijos ir pirmoji pagalba, laboratorinė kontrolė). Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2010, tomas XIV, Nr. 2.
7. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 967–977.
8. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2006;21(7):722-727.
9. Kannel WB, Benjamin EJ. Final Draft Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Med Clin North Am*. 2008 Jan; 92(1): 17–ix.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* (2016) 37, 2893–2962.
11. Lietuvos Sveikatos Statistika 2015 m./Health Statistics of Lithuania 2015.
12. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 16th edition. WHO

Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2013, Norway.

13. World Health Organization. [Internet]. [žiūrėta 2016 12 17]. Internetinė prieiga: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>. [interaktyvus]
14. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. Europos kardiologų draugijos parankinė knygelė. Širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos klinikinėje praktikoje. Ketvirtoji Europos draugijų jungtinė darbo grupė. [žiūrėta 2016 12 17]. Internetinė prieiga: <http://www.medpraktika.lt/uploads/file/sirdies%20ir%20kraujagysliu%20ligu%20prevencija%20klinicine%20praktikoje.pdf>. [interaktyvus].
15. 2015 m. Veiklos ataskaita. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie LR SAM. Ataskaita apie vaistų suvartojimą 2015 metais.
16. Ataskaita apie vaistų suvartojimą 2015 metais. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie LR SAM. Ataskaita apie vaistų suvartojimą 2015 metais.
17. Minelgienė R. Netiesioginio veikimo antikoagulantų skyrimas ir šeimos gydytojo atsakomybė. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2008, tomas XII, Nr. 12.
18. European directorate for the quality of medicines and health care. Warfarin sodium. In: European Pharmacopoeia. 7.0ed Strasbourg: 2011. p.3217-8.
19. Pérez-Andreu V, Roldán V, González-Conejero R, Hernández-Romero D, Vicente V, Marín F. Implications of pharmacogenetics for oral anticoagulants metabolism. *Curr Drug Metab.* 2009 Jul;10(6):632–42.
20. Bertram G. Katzung. Bendroji ir klinikinė farmakologija. Vilnius : Charibdė, 2007.
21. Kurnik D, Loebstein R, Halkin H, Gak E, Almog S. 10 years of oral anticoagulant pharmacogenomics: what difference will it make? A critical appraisal. *Pharmacogenomics.* 2009 Dec 1;10(12):1955–65.
22. Johnson J. A. Warfarin Pharmacogenetics. A Rising Tide for Its Clinical Value. *Circulation*, 2012, Volume 125, Issue 16.
23. Vear SI, Stein CM, Ho RH. Warfarin pharmacogenomics in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Sep;60(9):1402-7.
24. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation—Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;48(4):854-906.
25. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulants:

mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 1995;108(4 Suppl):231S–46S.

26. Hipertenzija ir prieširdžių virpėjimas: diagnostika, prevencija ir gydymas. [žiūrėta 2016 12 17]. Internetinė prieiga: <http://www.pasveik.lt/lt/naujausi-medicinos-straipsniai/hipertenzija-ir-priesirdziu-virpejimas:-diagnostika-prevencija-ir-gydymas/72769/>. [interaktyvus]

27. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *JACC* 2008;32(5): 1558-65.

28. Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:15–31.

29. Warfarin instruction manual. [Internete]. [žiūrėta 2016 11 19]. Internetinė prieiga: <http://en.medicine-worlds.com/varfarin.htm/> [interaktyvus].

30. Verheugt FWA. Anticoagulant management in the cardiovascular setting. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2012 Feb 1;26(1):11–5.

31. K. Nakamura PhD, K. Obayashi PhD, T. Araki MS, T. Aomori PhD, Y. Fujita PhD, Y. Okada PhD, M. Kurabayashi MD PhD, A. Hasegawa MD PhD, S. Ohmori PhD, T. Nakamura PhD and K. Yamamoto PhD. CYP4F2 gene polymorphism as a contributor to warfarin maintenance dose in Japanese subject. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2011, 1365.

32. Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:15–31.

33. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence. Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:160S-198S.

34. Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor. Basic and clinical pharmacology 2012. 594-595;

35. Andrew Liu, BSc Hon, BScPhm, RPh; Carmine Stumpo, BScPhm, PharmD, RPh Warfarin-Drug Interactions Among Older Adults. *Medscape*. 2007;10(10):643-646.

36. K. Nakamura PhD, K. Obayashi PhD, T. Araki MS, T. Aomori PhD, Y. Fujita PhD, Y. Okada PhD, M. Kurabayashi MD PhD, A. Hasegawa MD PhD, S. Ohmori PhD, T. Nakamura PhD and K. Yamamoto PhD. CYP4F2 gene polymorphism as a contributor to warfarin maintenance dose in Japanese subject. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*.

2011, 1365.

37. Kamal R Mahtani, Carl J Heneghan, David Nunan et al. The optimal warfarin dose for patients beginning therapy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012.
38. Pedro Garcia, Wilson Ruiz, César Loza Munárriz. Warfarin initiation nomograms for venous thromboembolism. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016.
39. Munir Pirmohamed. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. Br J Clin Pharmacol. 2006 Nov; 62(5): 509–511.
40. Julie A. Johnson. Warfarin Pharmacogenetics. A Rising Tide for Its Clinical Value. Circulation, 2012.
41. Monitoring FDA MedWatch Reports Anticoagulants the Leading Reported Drug Risk in 2011. New Data from 2011 Quarters 3 – 4. Institute for Safe Medication Practices, 2012.
42. Annual Report Issue. Monitoring FDA MedWatch Reports. June 29, 2016 — Data from 2015 Q4.
43. A Patient's Guide to Taking Warfarin. American Heart Association. [Internet]. [žiūrėta 2017 04 08]. Internetinė prieiga: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Arrhythmia/PreventionTreatmentofArrhythmia/A-Patients-Guide-to-Taking-Warfarin_UCM_444996_Article.jsp [interaktyvus].
44. Marija Borosak, Shin Choo, Alison Street. Warfarin: balancing the benefits and harms. NPS MedicineWise, 2004.
45. Warfarin. [Internet]. [žiūrėta 2016 01 10]. Internetinė prieiga: <https://www.drugs.com/warfarin.html> [interaktyvus].
46. Linkins LA1, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. Ann Intern Med, 2003 Dec 2;139(11):893-900. [PubMed].
47. Prescriptions Dispensed in the Community. England 2004-2014. National statistics, 2014.
48. Statistinių rodiklių analizė [Internet]. [žiūrėta 2017 04 07]. Internetinė prieiga: <http://osp.stat.gov.lt/web/guest/statistiniu-rodikliu-analize?portletFormName=visualization&hash=7c750a1b-4306-42e7-a292-e7fe3b88482b> [interaktyvus].
49. Baltics Statistics on Medicines 2013 – 2015 [Internet]. [žiūrėta 2017 01 23]. Internetinė prieiga: <http://www.vvkt.lt/>.

50. Europos kardiologų draugijos Širdies nepakankamumo asociacijos internetinė prieiga :www.heartfailurematters.org [Internete]. [žiūrėta 2017 04 11].

PRIEDAI

1 priedas.

ATC kodas	Pavadinimas	DDD /1000 Lietuvos gyventojų/per dieną				
		2011 metai	2012 metai	2013 metai	2014 metai	2015 metai
A11GA01	Askorbo rūgštis (DDD 0,2 g)	6,100	4,636	4,637	4,112	3,137
A11H	Kiti grynų vitaminų preparatai	0,283	0,183	0,169	0,147	0,143
A11HA02	Piridoksinas (DDD 0,16 g)	0,043	0,050	0,043	0,038	0,049
A11HA03	Tokoferolis (DDD 0,2 g)	0,240	0,133	0,126	0,109	0,094
A11JA	Vitaminų deriniai	2,633	1,107	0,172	0,488	0,352
A12	Mineralinės medžiagos	10,745	7,332	6,909	6,893	6,497
A12AA04	Kalcio karbimidas (DDD 3 g)	0,030	0,038	0,032	0,039	0,038
A12AA12	Kalcio acetatas, bevandenis (DDD 2 g)	0,002	-	-	-	-
A12AX	Kalcis kartu su kitais vaistais	3,552	3,35	2,834	2,822	2,456
A12BA01	Kalio chloridas (DDD 3 g)	1,433	1,456	1,431	1,319	1,251
A12BA30	Kalio druskų deriniai	0,000	0,001	0,001	0,000	-
A12CC04	Magnio citratas (DDD 2 g)	3,744	0,713	0,882	0,876	0,785
A12CC09	Magnio orotatas	0,054	0,069	0,06	0,051	0,111
A12CC56	Magnio laktatas su piridoksinu	1,930	1,705	1,669	1,786	1,856
A14	Sistemiškai veikiančys anaboliniai vaistai	0,086	0,086	0,085	0,071	0,059
A14AB01	Nandrolonas (DDD 2 mg)	0,086	0,086	0,085	0,071	0,059
A16	Kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiančys vaistai	0,328	0,375	0,426	0,544	0,721
A16AB02	Imiglicerazė	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
A16AB04	Agalsidazė beta (DDD 5 mg)					0,001
A16AX01	Tiokto rūgštis (DDD 0,2 g)	0,325	0,371	0,424	0,538	0,716
A16AX04	Nitizinas (DDD 20 mg)	0,001	0,002	0,001	0,002	0,001
A16AX05	Cinkas (DDD 0,15 g)	0,001	0,001	0,000	0,003	0,002
B	Kraują ir kraujodarą veikiančys vaistai	59,056	69,221	73,886	80,349	80,215
B01	Antitromboziniai vaistai	53,568	63,573	67,142	72,341	71,837
B01A	Antitromboziniai vaistai	53,568	63,573	67,142	72,341	71,837
B01AA	Vitaminas K antagonistai	6,908	8,105	8,768	9,595	9,895
B01AA03	Varfarinas (DDD 7,5 mg)	6,872	8,086	8,766	9,590	9,889
B01AA07	Acenokumarolis (DDD 5 mg)	0,036	0,019	0,002	0,005	0,006
B01AB	Heparino preparatai	2,045	1,687	1,416	1,522	1,455
B01AB01	Heparinas (DDD 10 TU)	0,383	0,343	0,326	0,340	0,364
B01AB04	Dalteparinas (DDD 2,5 TU)	0,760	0,375	0,043	0,004	0,002
B01AB05	Enoksaparinas (DDD 2 TU)	0,354	0,279	0,166	0,153	0,185
B01AB06	Nadroparinas (DDD 2,85 TU)	0,358	0,474	0,603	0,631	0,678
B01AB12	Bemiparinas (DDD 2,5 TU)	0,190	0,216	0,278	0,394	0,226
B01AC	Trombocitų agregaciją slopinantys	44,601	53,688	56,675	60,618	59,703
B01AC04	Klopidogrelis (DDD 75 mg)	4,522	6,041	6,783	7,843	7,887
B01AC06	Acetilsalicilo rūgštis (DDD 1 tabletė)	39,978	47,525	49,683	52,313	51,116
B01AC16	Eptifibatidas (DDD 0,2 g)	0,001	0,001	0,000	0,000	0,000
B01AC17	Tirofibanas (DDD 10 mg)	-	0,000	0,001	0,000	0,000
B01AC22	Prasugrelis (DDD 10 mg)	-	-	-	0,006	0,001

2 priedas.

Vilniaus TLK

1 lentelė. Pacientų skaičius

Pacientų skaičius	Alytaus r. sav.	Alytus	Druskininkai	Elektrėnų sav.	Lazdijų r. sav.	Šalčininkų r. sav.	Širvintų r. sav.	Švenčionių r. sav.	Trakų r. sav.	Ukmergės r. sav.	Varėnos r. sav.	Vilniaus m. sav.	Vilniaus r. sav.
Alytaus r. sav.	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,150	0,271	1,000	0,000	0,000
Alytus	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000
Druskininkai	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,502	0,865	1,000	0,000	0,000
Elektrėnų sav.	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,000	0,000
Lazdijų r. sav.	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,727	1,000	1,000	0,000	0,000
Šalčininkų r. sav.	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,975	1,000	1,000	0,000	0,000
Širvintų r. sav.	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,591	1,000	1,000	0,000	0,000
Švenčionių r. sav.	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,000	0,000
Trakų r. sav.	0,150	0,000	0,502	1,000	0,727	0,975	0,591	1,000	1,000	1,000	1,000	0,000	0,000
Ukmergės r. sav.	0,271	0,000	0,865	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,000	0,000
Varėnos r. sav.	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,000	0,000
Vilniaus m. sav.	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000
Vilniaus r. sav.	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

Kauno TLK

2 lentelė. Pacientų skaičius

Pacientų skaičius	Birštonas	Jonavos r. sav.	Kaišiadorių r. sav.	Kalvarijos sav.	Kaunas	Kauno r. sav.	Kazlų Rūdos sav.	Kėdainių r. sav.	Marijampolės sav.	Prienujų r. sav.	Raseinių r. sav.	Šakių r. sav.	Vilkaviškio r. sav.
Birštonas	1,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Jonavos r. sav.	0,000	1,000	0,253	0,000	0,000	0,005	0,000	0,000	0,006	1,000	1,000	0,722	1,000
Kaišiadorių r. sav.	0,000	0,253	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,095	1,000	1,000
Kalvarijos sav.	1,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Kaunas	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Kauno r. sav.	0,000	0,005	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	1,000	1,000	0,000	0,015	0,000	0,000
Kazlų Rūdos sav.	1,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Kėdainių r. sav.	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	1,000	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Marijampolės sav.	0,000	0,006	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	1,000	1,000	0,000	0,017	0,000	0,000
Prienujų r. sav.	0,000	1,000	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Raseinių r. sav.	0,000	1,000	0,095	0,000	0,000	0,015	0,000	0,000	0,017	1,000	1,000	0,290	1,000
Šakių r. sav.	0,000	0,722	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,290	1,000	1,000
Vilkaviškio r. sav.	0,000	1,000	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Klaipėdos TLK

3 lentelė. Pacientų skaičius

Pacientų skaičius	Jurbarko r. sav.	Klaipėda	Klaipėdos r. sav.	Kretingos r. sav.	Neringa	Pagėgių sav.	Palanga	Skuodo r. sav.	Šilalės r. sav.	Šilutės r. sav.	Tauragės r. sav.
Jurbarko r. sav.	1,000	0,000	1,000	1,000	0,000	0,000	1,000	0,010	0,545	0,044	0,056
Klaipėda	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Klaipėdos r. sav.	1,000	0,000	1,000	1,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,010	1,000	1,000
Kretingos r. sav.	1,000	0,000	1,000	1,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,007	1,000	1,000
Neringa	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	1,000	0,000	0,003	0,000	0,000	0,000
Pagėgių sav.	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	1,000	0,000	0,172	0,002	0,000	0,000
Palanga	1,000	0,000	1,000	1,000	0,000	0,000	1,000	0,032	1,000	0,013	0,017
Skuodo r. sav.	0,010	0,000	0,000	0,000	0,003	0,172	0,032	1,000	1,000	0,000	0,000
Šilalės r. sav.	0,545	0,000	0,010	0,007	0,000	0,002	1,000	1,000	1,000	0,000	0,000
Šilutės r. sav.	0,044	0,000	1,000	1,000	0,000	0,000	0,013	0,000	0,000	1,000	1,000
Tauragės r. sav.	0,056	0,000	1,000	1,000	0,000	0,000	0,017	0,000	0,000	1,000	1,000

Šiaulių TLK

4 lentelė. Pacientų skaičius

Pacientų skaičius	Akmenės r. sav.	Joniškio r. sav.	Kelmės r. sav.	Mažeikių r. sav.	Pakruojo r. sav.	Plungės r. sav.	Radviliškio r. sav.	Rietavo sav.	Šiauliai	Šiaulių r. sav.	Telšių r. sav.
Akmenės r. sav.	1,000	1,000	0,033	0,000	1,000	1,000	0,280	0,002	0,000	1,000	0,025
Joniškio r. sav.	1,000	1,000	0,042	0,000	1,000	1,000	0,353	0,002	0,000	1,000	0,032
Kelmės r. sav.	0,033	0,042	1,000	0,000	0,000	0,854	1,000	0,000	0,000	0,011	1,000
Mažeikių r. sav.	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001
Pakruojo r. sav.	1,000	1,000	0,000	0,000	1,000	0,104	0,000	0,984	0,000	1,000	0,000
Plungės r. sav.	1,000	1,000	0,854	0,000	0,104	1,000	1,000	0,000	0,000	1,000	0,676
Radviliškio r. sav.	0,280	0,353	1,000	0,000	0,000	1,000	1,000	0,000	0,000	0,104	1,000
Rietavo sav.	0,002	0,002	0,000	0,000	0,984	0,000	0,000	1,000	0,000	0,007	0,000
Šiauliai	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
Šiaulių r. sav.	1,000	1,000	0,011	0,000	1,000	1,000	0,104	0,007	0,000	1,000	0,008
Telšių r. sav.	0,025	0,032	1,000	0,001	0,000	0,676	1,000	0,000	0,000	0,008	1,000

Panevėžio TLK

5 lentelė. Pacientų skaičius

Pacientų skaičius	Anykščių r. sav.	Biržų r. sav.	Ignalinos r. sav.	Kupiškio r. sav.	Molėtų r. sav.	Panevėžio r. sav.	Panevėžys	Pasvalio r. sav.	Rokiškio r. sav.	Utenos r. sav.	Visaginas	Zarasų r. sav.
Anykščių r. sav.	1,000	1,000	1,000	0,000	1,000	1,000	0,000	1,000	0,036	0,000	0,020	0,024
Biržų r. sav.	1,000	1,000	1,000	0,000	1,000	1,000	0,000	1,000	0,042	0,000	0,017	0,020
Ignalinos r. sav.	1,000	1,000	1,000	0,002	1,000	1,000	0,000	1,000	0,005	0,000	0,131	0,158
Kupiškio r. sav.	0,000	0,000	0,002	1,000	0,016	0,000	0,000	0,006	0,000	0,000	1,000	1,000
Molėtų r. sav.	1,000	1,000	1,000	0,016	1,000	1,000	0,000	1,000	0,001	0,000	0,776	0,915
Panevėžio r. sav.	1,000	1,000	1,000	0,000	1,000	1,000	0,000	1,000	0,038	0,000	0,018	0,023
Panevėžys	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Pasvalio r. sav.	1,000	1,000	1,000	0,006	1,000	1,000	0,000	1,000	0,002	0,000	0,325	0,388
Rokiškio r. sav.	0,036	0,042	0,005	0,000	0,001	0,038	0,000	0,002	1,000	0,046	0,000	0,000
Utenos r. sav.	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,046	1,000	0,000	0,000
Visaginas	0,020	0,017	0,131	1,000	0,776	0,018	0,000	0,325	0,000	0,000	1,000	1,000
Zarasų r. sav.	0,024	0,020	0,158	1,000	0,915	0,023	0,000	0,388	0,000	0,000	1,000	1,000

3 priedas.

Statistinių rodiklių analizė (gyventojų skaičius) (Lietuvos Statistikos Departamentas)

	Vidutinis metinis gyventojų skaičius asmenys					
	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Lietuvos Respublika	3028115	2987773	2957689	2932367	2904910	2868938
Alytaus apskritis	156692	153559	150995	148830	146459	143477
Alytaus m. sav.	59409	57898	56819	55986	55023	53682
Alytaus r. sav.	28085	27789	27483	27237	26978	26701
Druskininkų sav.	21685	21358	21082	20835	20564	20229
Lazdijų r. sav.	22287	21851	21446	21033	20626	20133
Varėnos r. sav.	25226	24663	24165	23739	23268	22732
Kauno apskritis	604932	596227	590027	585143	580203	573760
Birštono sav.	4563	4496	4415	4370	4351	4299
Jonavos r. sav.	46183	45396	44774	44173	43536	42898
Kaišiadorių r. sav.	33654	33155	32640	32136	31681	31152
Kauno m. sav.	314046	308831	305450	302685	299601	295262
Kauno r. sav.	86016	86264	86779	87767	88956	90300
Kėdainių r. sav.	53583	52440	51425	50410	49496	48529
Prienų r. sav.	29650	29194	28772	28351	27929	27413
Raseinių r. sav.	37237	36451	35772	35251	34653	33907
Klaipėdos apskritis	337395	333149	330283	328157	325959	322622
Klaipėdos m. sav.	161520	159342	157923	156723	155234	152777
Klaipėdos r. sav.	51342	51509	51862	52471	53145	54017
Kretingos r. sav.	41170	40738	40364	39946	39439	38858
Neringos sav.	2603	2680	2736	2815	2950	3044
Palangos m. sav.	15641	15432	15356	15369	15460	15508
Skuodo r. sav.	20409	19819	19210	18703	18278	17839
Šilutės r. sav.	44710	43629	42832	42130	41453	40579
Marijampolės apskritis	160739	157864	155270	152939	150435	147312
Kalvarijos sav.	12013	11849	11707	11561	11397	11196
Kazlų Rūdos sav.	13154	12886	12686	12564	12436	12253
Marijampolės sav.	60993	59971	59089	58361	57565	56449
Marijampolės r. sav.						
Šakių r. sav.	32308	31714	31132	30591	30007	29339
Vilkaviškio r. sav.	42271	41444	40656	39862	39030	38075
Panevėžio apskritis	248849	244319	240544	237071	233197	228099
Biržų r. sav.	27977	27329	26750	26205	25677	25045

Kupiškio r. sav.	20095	19630	19241	18868	18452	17944
Panevėžio m. sav.	99248	97906	96836	95765	94400	92352
Panevėžio r. sav.	38778	38130	37677	37331	36939	36560
Pasvalio r. sav.	28131	27498	26949	26433	25907	25228
Rokiškio r. sav.	34620	33826	33091	32469	31822	30970
Šiaulių apskritis	299467	293148	288117	283697	278981	273687
Akmenės r. sav.	23128	22503	21944	21504	21078	20559
Joniškio r. sav.	25953	25237	24598	24057	23477	22830
Kelmės r. sav.	32144	31380	30671	29932	29103	28240
Pakruojo r. sav.	23509	22859	22264	21767	21256	20663
Radviliškio r. sav.	42047	41028	40128	39366	38648	37748
Šiaulių m. sav.	108719	107080	106040	105089	103775	102095
Šiaulių r. sav.	43967	43061	42472	41982	41644	41552
Tauragės apskritis	109318	107230	105479	103853	102142	100043
Jurbarko r. sav.	29994	29421	28925	28414	27864	27226
Pagėgių sav.	9416	9210	9026	8819	8562	8265
Šilalės r. sav.	26317	25790	25362	25030	24651	24140
Tauragės r. sav.	43591	42809	42166	41590	41065	40412
Telšių apskritis	151219	148785	146605	144496	142402	139607
Mažeikių r. sav.	57944	57115	56446	55780	55107	54105
Plungės r. sav.	37926	37329	36790	36275	35783	35151
Rietavo sav.	8627	8468	8327	8175	8021	7842
Telšių r. sav.	46722	45873	45042	44266	43491	42509
Utenos apskritis	150789	147381	144162	141367	138681	135436
Ankščių r. sav.	28449	27798	27185	26641	26074	25378
Ignalinos r. sav.	18249	17799	17354	16974	16566	16120
Molėtų r. sav.	20570	20211	19807	19408	19055	18661
Utenos r. sav.	42964	42141	41380	40731	40140	39358
Visagino sav.	22315	21579	20932	20438	20011	19505
Zarasų r. sav.	18242	17853	17504	17175	16835	16414
Vilniaus apskritis	808715	806111	806207	806814	806451	804895
Elektrėnų sav.	24880	24548	24315	24199	24062	23855
Šalčininkų r. sav.	34423	33942	33441	32938	32505	32063
Širvintų r. sav.	17442	17067	16753	16466	16203	15967
Švenčionių r. sav.	27698	27143	26556	25989	25450	24894
Trakų r. sav.	34341	34064	33728	33497	33228	32882
Ukmergės r. sav.	39746	38789	37951	37233	36539	35766
Vilniaus m. sav.	534703	535216	538430	541167	543060	543942
Vilniaus r. sav.	95482	95342	95033	95325	95404	95526

4 priedas.

$$\hat{\rho} = r = \frac{\overline{xy} - \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sqrt{\overline{x^2} - (\bar{x})^2} \sqrt{\overline{y^2} - (\bar{y})^2}}$$

Skaičiavimas atliktas naudojant SPSS programą

r= 0,829237

amžius grupių vidurkiai	1	3	6	12	34	58	65
pacientų sk.2012- 2016m.	14	38	13	112	8333	59393	186883

Išvesti vidurkiai amžiaus grupėms:

>1m. – 1

1-4m. – 3

5-6m. – 6

7-17m. -12

18-49m. – 34

50-65m. – 58

>65m. - 65

Palyginamoji PSDF biudžeto išlaidų vaistams ir MPP pagal TLK, savivaldybes ir gydymo įstaigas ataskaita (EUR)

Pirmas laikotarpis (dienomis): 2015-01-01 - 2015-12-31

Antras laikotarpis (dienomis): 2016-01-01 - 2016-12-31

Recepto aktualumas: T

Pasirinktas vaisto ir/ar MPP tipo kodas: V

Vaisto ir/ar MPP ATC kodas: B01AA03

Ataskaitos

Nr.: 5.1.12

Ataskaitos

data: 2017-

01-23

Ataskaitą

atnaujino:

Guest

TLK pavadinimas	Savivaldybės pavadinimas	Kompen savimo suma		Skirtumas	Pokytis	Pardavimo suma		Skirtumas	Pokytis	Priemokų suma		Skirtumas	Pokytis	Receptų sk.		Skirtumas	Pokytis	Pacientų sk.		Skirtumas	Pokytis
		2015-01-01 - 2015-12-31	2016-01-01 - 2016-12-31			2015-01-01 - 2015-12-31	2016-01-01 - 2016-12-31			2015-01-01 - 2015-12-31	2016-01-01 - 2016-12-31			2015-01-01 - 2015-12-31	2016-01-01 - 2016-12-31			2015-01-01 - 2015-12-31	2016-01-01 - 2016-12-31		
Kauno TLK	Birštonas	443,65	442,37	-1,28	0,29 %	722,60	749,76	27,16	3,76 %	278,95	307,39	28,44	10,20 %	210	210	0	0,00 %	73	70	-3	4,11 %
Kauno TLK	Jonavos r. sav.	5 263,60	5 835,98	572,38	10,87 %	712,93	572,66	859,73	19,15 %	449,33	736,68	287,35	28,93 %	2575	2853	278	10,80 %	811	890	79	9,74 %
Kauno TLK	Kaišiadorių r. sav.	3 804,52	4 101,59	297,07	7,81 %	737,52	512,87	775,35	22,94 %	933,00	411,28	478,28	37,59 %	2028	2132	104	5,13 %	624	655	31	4,97 %
Kauno TLK	Kalvarijos sav.	1 065,26	1 033,98	-31,28	2,94 %	860,02	826,98	-33,04	1,78 %	794,76	793,00	-1,76	0,22 %	480	461	-19	3,96 %	175	162	-13	7,43 %
Kauno TLK	Kaunas	42 026,73	41 690,37	336,36	0,80 %	431,40	563,04	131,64	8,87 %	404,67	872,67	468,00	19,45 %	20859	20513	-346	1,66 %	6803	6641	-162	2,38 %
Kauno TLK	Kauno r. sav.	7 274,22	8 258,41	984,19	13,53 %	619,05	724,06	105,01	22,80 %	344,83	465,65	120,82	33,43 %	3613	4113	500	13,84 %	1135	1220	85	7,49 %
Kauno TLK	Kazlų Rūdos sav.	1 277,26	1 328,83	51,57	4,04 %	555,82	793,89	238,07	9,31 %	278,56	465,06	186,50	14,59 %	706	747	41	5,81 %	216	222	6	2,78 %

Kau no TLK	Kėdaini ų r. sav.	6 852,86	7 233,39	380,5 3	5,55 %	15 192,7 4	18 577,0 4	3 384,3 0	22,28 %	8 339,8 8	11 343,6 5	3 003,7 7	36,02 %	4432	4647	215	4,85 %	1184	1266	82	6,9 3%
Kau no TLK	Marija mpolės sav.	7 383,17	8 406,18	1 023,0 1	13,8 6%	12 504,5 3	15 302,4 2	2 797,8 9	22,38 %	5 121,3 6	6 896,2 4	1 774,8 8	34,66 %	4207	4567	360	8,56 %	1147	1278	131	11, 42 %
Kau no TLK	Prienų r. sav.	4 035,15	4 155,63	120,4 8	2,99 %	7 048,1 7	7 654,2 0	606,0 3	8,60 %	3 013,0 2	3 498,5 7	485,5 5	16,12 %	2163	2205	42	1,94 %	675	700	25	3,7 0%
Kau no TLK	Raseini ų r. sav.	5 530,42	5 747,07	216,6 5	3,92 %	9 000,4 0	9 707,6 2	707,2 2	7,86 %	3 469,9 8	3 960,5 5	490,5 7	14,14 %	2637	2761	124	4,70 %	880	890	10	1,1 4%
Kau no TLK	Šakių r. sav.	3 998,15	3 999,45	1,30	0,03 %	6 220,9 6	6 650,7 7	429,8 1	6,91 %	2 222,8 1	2 651,3 2	428,5 1	19,28 %	1738	1718	-20	1,15 %	639	622	-17	2,6 6%
Kau no TLK	Vilkaviš kio r. sav.	4 784,50	5 256,94	472,4 4	9,87 %	6 781,2 1	8 623,1 7	1 841,9 6	27,16 %	1 996,7 1	3 366,2 3	1 369,5 2	68,59 %	3200	3391	191	5,97 %	746	809	63	8,4 5%
Klaip ėdos TLK	Jurbark o r. sav.	2 877,30	3 164,11	286,8 1	9,97 %	4 596,2 2	5 212,8 1	616,5 9	13,42 %	1 718,9 2	2 048,7 0	329,7 8	19,19 %	1691	1755	64	3,78 %	490	503	13	2,6 5%
Klaip ėdos TLK	Klaipėd a	18 309,10	18 167,19	141,9 1	0,78 %	35 929,8 0	38 307,6 2	2 377,8 2	6,62 %	17 620,7 0	20 140,4 3	2 519,7 3	14,30 %	9153	9050	-103	1,13 %	3045	2935	-110	3,6 1%
Klaip ėdos TLK	Klaipėd os r. sav.	4 268,40	4 247,16	-21,24	0,50 %	8 407,1 6	8 948,1 9	541,0 3	6,44 %	4 138,7 6	4 701,0 3	562,2 7	13,59 %	2333	2256	-77	3,30 %	580	581	1	0,1 7%
Klaip ėdos TLK	Kreting os r. sav.	3 855,92	3 928,26	72,34	1,88 %	8 239,7 9	9 398,6 0	1 158,8 1	14,06 %	4 383,8 7	5 470,3 4	1 086,4 7	24,78 %	2007	2049	42	2,09 %	568	609	41	7,2 2%
Klaip ėdos TLK	Nering a	191,36	215,44	24,08	12,5 8%	3 373,0 3	0 477,4 0	104,3 7	27,98 %	181,6 7	261,9 6	80,29	44,20 %	91	111	20	21,98 %	26	32	6	23, 08 %
Klaip ėdos TLK	Pagėgi ų sav.	711,67	791,20	79,53	11,1 8%	1 219,3 4	1 384,4 5	165,1 1	13,54 %	507,6 7	593,2 5	85,58	16,86 %	370	412	42	11,35 %	114	109	-5	4,3 9%
Klaip ėdos TLK	Palang a	2 002,97	2 046,68	43,71	2,18 %	4 035,9 4	4 517,8 9	481,9 5	11,94 %	2 032,9 7	2 471,2 1	438,2 4	21,56 %	1182	1177	-5	0,42 %	469	444	-25	5,3 3%
Klaip ėdos TLK	Skuodo r. sav.	1 674,52	1 792,30	117,7 8	7,03 %	3 267,3 2	3 573,8 6	306,5 4	9,38 %	1 592,8 0	1 781,5 6	188,7 6	11,85 %	820	884	64	7,80 %	275	289	14	5,0 9%
Klaip ėdos TLK	Šilalės r. sav.	2 065,14	2 175,70	110,5 6	5,35 %	3 821,8 9	4 595,3 2	773,4 3	20,24 %	1 756,7 5	2 419,6 2	662,8 7	37,73 %	1024	1092	68	6,64 %	342	363	21	6,1 4%
Klaip ėdos TLK	Šilutės r. sav.	4 721,52	4 710,43	-11,09	0,23 %	8 559,1 8	9 195,7 7	636,5 9	7,44 %	3 837,6 6	4 485,3 4	647,6 8	16,88 %	2258	2188	-70	3,10 %	681	644	-37	5,4 3%

Klaipėdos TLK	Tauragės r. sav.	4 522,41	4 660,17	137,76	3,05%	8 982,91	10 210,11	1 227,20	13,66%	4 460,50	5 549,94	1 089,44	24,42%	2293	2288	-5	- 0,22%	691	723	32	4,63%
Nežionomas	Nežionoma	5,22	174,60	169,38	244,83%	3 9,20	501,49	492,29	350,98%	5 3,98	326,89	322,91	113,32%	2	81	79	3 950,00%	2	3	1	50,00%
Panėvėžio TLK	Anykščių r. sav.	3 487,59	3 504,20	16,61	0,48%	5 919,20	6 193,10	273,90	4,63%	2 431,61	2 688,90	257,29	10,58%	1462	1475	13	0,89%	483	480	-3	- 0,62%
Panėvėžio TLK	Biržų r. sav.	3 202,58	3 262,22	59,64	1,86%	5 890,29	6 439,21	548,92	9,32%	2 687,71	3 176,99	489,28	18,20%	1670	1702	32	1,92%	474	491	17	3,59%
Panėvėžio TLK	Ignalinos r. sav.	2 991,83	3 098,51	106,68	3,57%	5 465,00	6 177,07	712,07	13,03%	2 473,17	3 078,56	605,39	24,48%	1394	1437	43	3,08%	434	436	2	0,46%
Panėvėžio TLK	Kupiškio r. sav.	1 375,93	1 441,17	65,24	4,74%	2 721,67	3 184,67	463,00	17,01%	1 345,74	1 743,50	397,76	29,56%	684	691	7	1,02%	219	216	-3	- 1,37%
Panėvėžio TLK	Molėtų r. sav.	2 457,96	2 700,65	242,69	9,87%	4 583,03	5 721,67	138,64	24,84%	2 125,07	3 021,02	895,95	42,16%	1495	1616	121	8,09%	418	449	31	7,42%
Panėvėžio TLK	Panėvėžio r. sav.	3 087,20	3 456,64	369,44	11,97%	6 065,28	7 449,41	384,13	22,82%	2 978,08	3 992,77	014,69	34,07%	1481	1653	172	11,61%	493	547	54	10,95%
Panėvėžio TLK	Panėvėžys	12 248,91	12 995,37	746,46	6,09%	24 005,82	27 753,93	3 748,11	15,61%	11 756,91	14 758,56	3 001,65	25,53%	5534	5805	271	4,90%	1872	1941	69	3,69%
Panėvėžio TLK	Pasvalio r. sav.	2 507,68	2 539,35	31,67	1,26%	4 823,27	5 672,92	849,65	17,62%	2 315,59	3 133,57	817,98	35,32%	1293	1320	27	2,09%	395	389	-6	- 1,52%
Panėvėžio TLK	Rokiškio r. sav.	4 268,84	4 236,82	-32,02	- 0,75%	8 809,32	9 878,41	069,09	12,14%	4 540,48	5 641,59	101,11	24,25%	2202	2225	23	1,04%	678	686	8	1,18%
Panėvėžio TLK	Utenos r. sav.	5 316,64	5 487,77	171,13	3,22%	10 018,40	11 284,01	265,61	12,63%	4 701,76	5 796,24	094,48	23,28%	2297	2336	39	1,70%	843	828	-15	- 1,78%
Panėvėžio TLK	Visaginas	1 706,87	1 858,92	152,05	8,91%	2 481,98	2 993,37	511,39	20,60%	775,11	1 134,45	359,34	46,36%	732	824	92	12,57%	286	287	1	0,35%

TLK																						
Pan evėž io TLK	Zarasų r. sav.	1 947,74	1 849,96	-97,78	5,02 %	892,0 3	108,5 4	216,5 8	5,56 %	944,2 1	258,6 2	314,3 6	16,17 %	913	867	-46	5,04 %	295	284	-11	- 3,7 3%	
Šiaul ių TLK	Akmen ės r. sav.	2 680,24	3 088,50	408,2 6	15,2 3%	020,4 4	260,2 7	239,8 3	24,70 %	340,2 0	171,7 7	831,5 7	35,53 %	1500	1614	114	7,60 %	441	467	26	5,9 0%	
Šiaul ių TLK	Joniški o r. sav.	2 523,68	2 575,82	52,14	2,07 %	803,1 6	079,5 8	276,4 2	7,27 %	279,4 8	503,7 6	224,2 8	17,53 %	1321	1389	68	5,15 %	420	446	26	6,1 9%	
Šiaul ių TLK	Kelmės r. sav.	4 266,96	4 384,40	117,4 4	2,75 %	599,0 2	223,1 3	624,1 1	30,52 %	332,0 6	838,7 3	506,6 7	57,86 %	4288	4266	-22	0,51 %	723	755	32	4,4 3%	
Šiaul ių TLK	Mažeiki ų r. sav.	5 735,67	6 271,12	535,4 5	9,34 %	427,3 6	842,4 0	415,0 4	27,48 %	691,6 9	571,2 8	879,5 9	43,03 %	3533	3880	347	9,82 %	961	1052	91	9,4 7%	
Šiaul ių TLK	Pakruoj o r. sav.	1 617,60	1 784,07	166,4 7	10,2 9%	226,1 7	312,2 6	086,0 9	33,66 %	608,5 7	528,1 9	919,6 2	57,17 %	951	1048	97	10,20 %	302	343	41	13, 58 %	
Šiaul ių TLK	Plungė s r. sav.	3 449,60	3 603,70	154,1 0	4,47 %	984,0 3	986,6 0	002,5 7	14,36 %	534,4 3	382,9 0	848,4 7	24,01 %	1944	2050	106	5,45 %	521	537	16	3,0 7%	
Šiaul ių TLK	Radvili škio r. sav.	3 927,57	4 323,18	395,6 1	10,0 7%	114,9 7	936,5 2	821,5 5	22,45 %	187,4 0	613,3 4	425,9 4	34,05 %	2335	2500	165	7,07 %	619	686	67	10, 82 %	
Šiaul ių TLK	Rietavo sav.	968,49	957,67	-10,82	1,12 %	510,2 3	558,7 9	48,56	3,22 %	541,7 4	601,1 2	59,38	10,96 %	453	434	-19	4,19 %	132	132	0	0,0 0%	
Šiaul ių TLK	Šiauliai	13 391,94	14 704,82	312,8 8	9,80 %	808,1 6	191,4 8	383,3 2	21,70 %	416,2 2	486,6 6	070,4 4	35,65 %	7119	7817	698	9,80 %	2300	2489	189	8,2 2%	
Šiaul ių TLK	Šiaulių r. sav.	2 221,61	2 434,24	212,6 3	9,57 %	642,7 2	393,6 7	750,9 5	20,62 %	421,1 1	959,4 3	538,3 2	37,88 %	1291	1317	26	2,01 %	432	452	20	4,6 3%	
Šiaul ių TLK	Telšių r. sav.	4 793,46	4 863,62	70,16	1,46 %	668,5 5	957,0 3	288,4 8	3,76 %	875,0 9	093,4 1	218,3 2	7,59 %	2178	2211	33	1,52 %	675	684	9	1,3 3%	
Vilni aus TLK	Alytaus r. sav.	2 032,03	2 214,79	182,7 6	8,99 %	420,3 4	525,2 0	104,8 6	24,99 %	388,3 1	310,4 1	922,1 0	38,61 %	1200	1277	77	6,42 %	329	350	21	6,3 8%	
Vilni aus TLK	Alytus	8 368,24	9 248,99	880,7 5	10,5 2%	444,4 7	936,8 8	492,4 1	21,24 %	076,2 3	687,8 9	611,6 6	32,34 %	4587	5001	414	9,03 %	1334	1434	100	7,5 0%	
Vilni aus TLK	Druskin inkai	2 311,19	2 470,84	159,6 5	6,91 %	902,9 1	440,9 0	537,9 9	13,78 %	591,7 2	970,0 6	378,3 4	23,77 %	1339	1415	76	5,68 %	385	409	24	6,2 3%	

Vilniaus TLK	Elektrėnų sav.	2 928,79	3 155,31	226,52	7,73%	709,16	628,56	919,40	16,10%	780,37	473,25	692,88	24,92%	1577	1658	81	5,14%	465	500	35	7,53%
Vilniaus TLK	Lazdijų r. sav.	2 113,97	2 320,13	206,16	9,75%	645,72	921,51	275,79	27,46%	531,75	601,38	069,63	42,25%	1562	1660	98	6,27%	376	391	15	3,99%
Vilniaus TLK	Šalčininkų r. sav.	2 494,43	2 707,74	213,31	8,55%	053,06	144,32	091,26	21,60%	558,63	436,58	877,95	34,31%	1539	1623	84	5,46%	410	426	16	3,90%
Vilniaus TLK	Širvintų r. sav.	2 871,88	2 928,10	56,22	1,96%	742,73	629,72	886,99	15,45%	870,85	701,62	830,77	28,94%	1753	1738	-15	0,86%	400	428	28	7,00%
Vilniaus TLK	Švenčionių r. sav.	3 157,75	3 249,19	91,44	2,90%	669,35	142,34	472,99	22,09%	511,60	893,15	381,55	39,34%	2344	2423	79	3,37%	520	551	31	5,96%
Vilniaus TLK	Trakų r. sav.	4 039,43	3 986,09	-53,34	1,32%	420,15	866,51	446,36	6,02%	380,72	880,42	499,70	14,78%	2207	2179	-28	1,27%	713	705	-8	1,12%
Vilniaus TLK	Ukmergės r. sav.	4 502,59	4 546,90	44,31	0,98%	202,36	299,81	097,45	13,38%	699,77	752,91	053,14	28,47%	2302	2349	47	2,04%	691	717	26	3,76%
Vilniaus TLK	Varėnos r. sav.	3 586,65	3 630,21	43,56	1,21%	632,95	511,94	878,99	13,25%	046,30	881,73	835,43	27,42%	1915	2007	92	4,80%	582	599	17	2,92%
Vilniaus TLK	Vilniaus m. sav.	65 581,40	65 451,72	129,68	0,20%	133 195,72	148 082,36	14 886,64	11,18%	67 614,32	82 630,64	15 016,32	22,21%	3378 4	3243 4	-1350	4,00%	1109 6	1079 4	-302	2,72%
Vilniaus TLK	Vilniaus r. sav.	10 460,19	10 755,39	295,20	2,82%	21 725,76	25 380,82	3 655,06	16,82%	11 265,57	14 625,43	3 359,86	29,82%	6249	6401	152	2,43%	1595	1639	44	2,76%
	Bendra suma:	343 570,15	355 651,55	12 081,40	3,52%	661 073,88	755 690,94	94 617,06	14,31%	317 503,73	400 039,39	82 535,66	25,99%	1825 00	1863 03	3803	2,08%	5300 5	5428 1	1276	2,41%