

Взаимодействие альтернативной терапии с варфарином: что необходимо знать врачам

Т.В. Козлова*, Т.В. Таратута, М.Б. Аксенова, Т.В. Хлевчук

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова. Москва, Россия

Alternative therapy interaction with warfarin: what doctors should know

T.V. Kozlova*, T.V. Taratuta, M.B. Aksenova, T.V. Khlevchuk

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Варфарин представляет собой лекарственный препарат, на эффективность и безопасность которого значительно влияет сопутствующая терапия. В статье рассмотрены основные механизмы лекарственного взаимодействия с варфарином, лежащие в основе нежелательных реакций: нарушение функции тромбоцитов, повреждение желудочно-кишечного тракта, подавление синтеза витамина К в кишечнике, нарушение метаболизма варфарина, вмешательство в цикл витамина К. Выделены основные группы препаратов, которые воздействуют на варфарин. В статье отмечено разнонаправленное влияние пищевых продуктов, биологически активных добавок, растительных препаратов на гипокоагулянтный эффект варфарина.

Ключевые слова: варфарин, сопутствующая терапия, взаимодействие с пищевыми и растительными продуктами, контроль МНО.

Warfarin effectiveness and safety is substantially affected by concurrent therapy. This paper reviews the main mechanisms of warfarin interactions with other agents, which underlie adverse effect development: platelet dysfunction, gastro-intestinal effects, suppressed intestinal synthesis of vitamin K, disturbed warfarin metabolism, or disrupted vitamin K cycle. The main medication groups, affecting warfarin effectiveness and safety, are presented. The effects of foods, supplements, and herbal medications on anticoagulant effect of warfarin are discussed.

Key words: Warfarin, concurrent therapy, interaction with foods and herbal medications, INR control.

Если задать вопрос, какое из лекарств наиболее подвержено влиянию других медикаментов, то большинство специалистов ответят — варфарин. Некоторые препараты могут увеличить риск кровотечения у пациентов, принимающих варфарин, в т.ч. и те, которые выдаются без рецепта и широко воспринимаются как безобидные или “натуральные”. Медицинскую общественность настораживает тот факт, что за последние два десятилетия среди населения значительно возросло потребление пищевых и, так называемых, “биологически активных” добавок (БАД), витаминов, аминокислот, минералов. В США 18 % взрослого населения принимают основные назначенные препараты совместно с гомеопатическими и витаминными добавками. Больные наиболее часто используют глюкозамин-хондроитин, рыбий жир, сок клюквы, коэнзим Q10, зеленый чай, грейпфрутовый сок, препараты чеснока, гин-

кто [14]. 61 % амбулаторных больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) сообщают, что они не имели никакой информации о рисках и отрицательном взаимодействии с их альтернативной терапией. 33 % стационарных больных отметили, что они никогда не были опрошены о возможном применении дополнительной терапии. Также тревожит то, что по различным причинам до 40 % пациентов преднамеренно не сообщают лечащим врачам об этой сопутствующей терапии [2,4,20].

К сожалению, в России отсутствует подобная статистика, но, зная склонность населения к самолечению и лечению “травками”, БАДами, народными средствами, широко подогреваемую разного рода сомнительной “медицинской” литературой, можно с уверенностью сказать, что эти показатели могут быть более впечатляющими.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: dockozlova@gmail.com
Тел.: 8 (916) 166 28 50

[Т. В. Козлова (*контактное лицо) — доцент кафедры госпитальной терапии № 1, Т. В. Таратута — ассистент кафедры общей врачебной практики, М. Б. Аксенова — доцент кафедры госпитальной терапии № 1, Т. В. Хлевчук — доцент кафедры госпитальной терапии № 1].

Таблица 1

Наиболее часто цитируемые препараты, взаимодействующие с варфарином

Азатиоприн	Рифампицин	Пропранолол	Ралоксифен
Аллопуринол	Фенофибрат	Циметидин	Этанол
Амиодарон	Микроназол	Гризеофульвин	Ловастатин
Гемфиброзил	НПВП	Хинидин	Ранитидин
Глюкагон	Симвастатин	Вакцина для профилактики гриппа	Метронидазол
Парацетамол	Прозак	Тамоксифен	Витамин К
Пропафенон	Сертралин	Трамадол	Зилейтон
Пропоксифен	Карбамазепин		
Сукральфат	Салицилаты	Диклосациллин	Этакриновая кислота
Сульфинпиразон	Флувастатин	Хинин	
Фенитоин	Нафциллин	Тромболитики	Зафирлукаст
Хлоралфеникол	Пароксетин	Дисульфирам	Эзетимид
Цефазолин	Флутамид	Гепарин	Метилфенидат

За последние несколько лет в печати появилось множество сообщений о взаимодействии варфарина с лекарственными препаратами, пищевыми продуктами и травами; нередко они содержат противоречивые данные [7,9,19]. Только в инструкции к варфарину пересмотра 2009г этот список составляет 82 группы медикаментов, 182 препарата и 69 лекарственных растений. При сравнении информации, приведенной в инструкции и в четырех различных медицинских справочниках и руководствах, было обнаружено, что только 50 препаратов, как имеющих взаимодействие с варфарином, опубликованы во всех источниках [1] (таблица 1).

Зачастую одна и та же группа препаратов способна и потенцировать и ослаблять антикоагулянтное действие варфарина. Последнее не менее важно, чем следствие избыточной гипокоагуляции, т. к. неэффективность варфаринотерапии может привести к рецидиву тромбозов.

Практическому врачу достаточно трудно ориентироваться в подобной ситуации; ему недостаточно информации о потенциальном взаимодействии медикаментов; необходимы рекомендации — избегать ли назначения лекарства, в каких обстоятельствах оно может применяться, и существуют ли доступные альтернативы.

В основе большинства клинически значимых лекарственных взаимодействий с варфарином лежат несколько механизмов:

- Нарушение функции тромбоцитов
- Прямое повреждение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)
- Подавление синтеза витамина К в кишечнике
- Нарушение метаболизма варфарина
- Вмешательство в цикл витамина К

Можно выделить 8 групп препаратов (таблица 2), которые воздействуют на варфарин посредством перечисленных механизмов.

Нарушение функции тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов (АгТ) — важнейший механизм в первичном гемостазе. Антитромбоцитарные препараты удлиняют время кровотечения и могут

повысить риск геморрагий во время приема варфарина. Препараты, которые нарушают функции тромбоцитов, такие как ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, тиклопидин увеличивают риск крупных кровотечений у пациентов, принимающих варфарин. Существуют доказательства, что антидепрессанты, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, могут препятствовать АгТ, снижая уровень серотонина, что также может быть важным независимым ФР для кровотечения у данной категории больных [12]. Особенностью такого взаимодействия является отсутствие влияния на показатели международного нормализованного отношения (МНО), поэтому желательно избегать комбинации этих препаратов с варфарином, если не доказана необходимость, превышающая риск кровотечения (например, профилактика тромбозов при протезировании клапанов сердца).

Поражение слизистой оболочки ЖКТ. Опасность такого влияния сочетанной терапии очевидна, однако нередко она остается недооцененной. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): диклофенак натрия, индометацин, нурофен и др., у значительного числа пациентов вызывают эрозии ЖКТ в прямо пропорциональной зависимости от дозы и продолжительности приема лекарства [5]. Большинство из этих эрозий бессимптомны, но риск геморрагий значительно усиливается при сопутствующем использовании варфарина, даже у тех пациентов, чей показатель МНО находится в пределах желаемого диапазона. Не рекомендуется принимать эти лекарства одновременно с варфарином из-за риска желудочно-кишечного кровотечения. Вопреки ранним сообщениям о безопасности циклооксигеназы (ЦОГ-2) селективных НПВП, их комбинация с варфарином требует особого контроля. сочетание с целекоксибом и рофекоксибом усиливает антикоагуляцию, за счет взаимодействия с системой цитохрома Р 450. В данном случае показатели МНО могут быть использованы для контроля безопасности [15].

Группы препаратов, взаимодействующих с варфарином

Препараты или класс препаратов	Риск кровотечения	Механизм взаимодействия
Антибиотики Большинство препаратов, но особенно бисептол, метронидазол, макролиды и фторхинолоны	↑	Ингибируют синтез витамина К кишечной флорой и/или Ингибируют метаболизм варфарина в печени
Рифампицин	↓	Активирует метаболизм варфарина системой цитохрома P450
Противогрибковые препараты Флюконазол, миконазол	↑	Угнетают метаболизм варфарина системой цитохрома P450
Антидепрессанты ингибиторы избирательного поглощения серотонина	↑	Угнетают метаболизм варфарина системой цитохрома P450
Антитромбоцитарные препараты Аспирин, клопидогрел, тиклопидин	↑	Влияют на первичный гемостаз
Амиодарон	↑	Угнетает метаболизм варфарина системой цитохрома P450
Нестероидные противовоспалительные препараты	↑	Повреждают слизистую оболочку желудка
Парацетамол	↑	Прямое вмешательство в цикл витамина К
Гомеопатические средства	↑	
Гинкго билоба, пажитник, ромашка и др.	↓	Достоверно неизвестно
Зверобой		

Снижение синтеза витамина К кишечной флорой. На антикоагулянтный ответ при приеме варфарина влияет статус витамина К, который отчасти зависит от синтеза витамина К₂ (менахинон) кишечной микрофлорой. Многие антибиотики способны изменить баланс кишечной флоры и тем самым повысить эффект варфарина [3]. Хотя взаимодействия данного типа предсказуемы, степень их выраженности весьма различна. Некоторые антибиотики кроме влияния на кишечную микрофлору вмешиваются в метаболизм варфарина в печени и, следовательно, заслуживают особого внимания. К таковым относятся бисептол, метронидазол, в меньшей степени макролиды и фторхинолоны. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при назначении любого антибиотика на фоне лечения варфарином.

Нарушение метаболизма варфарина.

Коммерчески доступный варфарин представляет собой рацемическую смесь S- и R-энантиомеров кумарина, которые метаболизируются в печени с образованием неактивных или малоактивных соединений. S- и R-энантиомеры различаются по антикоагулянтной активности и путям биотрансформации в печени. S-энантиомер варфарина является в 5 раз более активным, чем его R-энантиомер. Метаболизм варфарина происходит при участии изоферментов цитохрома P450 (2C9, 2C19, 2C8, 3A4, 1A2), основным из которых является CYP2C9 [17]. Известно, что CYP2C9 участвует в метаболизме ЦОГ-2 селективных НПВП, оральных гипогликемических средств, антагонистов ангиотензиновых рецепторов. Следовательно, препараты, которые ингибируют эту систему (например, амиодарон, бисептол, флюконазол, флувастатин, флувоксамин, изониазид, ловастатин, фенилбутазон, сертралин), могут усиливать действие варфарина. Несколько

препаратов, которые стимулируют активность CYP 2C9 (например, рифампицин, барбитураты), оказывают обратное действие. Важно отметить, что R-энантиомер окисляется при участии CYP 3A4, CYP 1A2 и CYP 2C19. Так как R-варфарин имеет меньшую биологическую активность, чем S-варфарин, препараты, которые ингибируют эти ферменты, как правило, оказывают меньшее влияние на его антикоагулянтный эффект (хинолоны, макролиды).

Вмешательство в цикл витамина К.

Общепризнанно, что основным препаратом, обладающим таким влиянием, является парацетамол (ацетаминофен). Взаимодействие обусловлено его метаболитом (N-acety (p)-benzoquinonimine), обладающим высоким гепатотоксическим действием при передозировке парацетамола. Терапевтические дозы парацетамола образуют часть этого метаболита, который ингибирует витамин К-зависимую карбоксилазу, ключевой фермент цикла витамина К, что при применении стандартных доз у некоторых пациентов вызывает резкое повышение МНО [18].

Знание этих механизмов полезно врачу при назначении сопутствующей терапии для того, чтобы обратить внимание на возможность опасных лекарственных взаимодействий.

Кроме типа взаимодействия между препаратами (усиление, угнетение) необходимо представлять его степень (ст.), которая может быть определена как значительная, умеренная, незначительная или клинически не значимая. Значительное потенцирование может привести, например, к сильному кровотечению с потребностью переливания крови, необходимости полной отмены варфарина. Умеренное потенцирование означает: изменение МНО, требующее снижения дозы вар-

фарина; повышение МНО > 5 ; возрастание значений МНО $> 1,5$. Незначительное усиление вызывает: повышение МНО, не требующее изменения дозы варфарина; МНО остается в диапазоне < 5 ; повышение МНО $< 1,5$. Клинически незначимое воздействие рассматривают в том случае, когда повышается уровень варфарина в крови без изменений МНО и клинической симптоматики. Следует помнить, что различной ст. потенцирования обладают ципрофлоксацин, бисептол, эритромицин, флюконазол, метронидазол, амиодарон, дилтиазем, сертралин.

Значительное угнетение эффекта варфарина определено как рецидив тромбообразования. Умеренное угнетение означает: изменение МНО, требующее подбора дозы варфарина; снижение МНО до менее чем $1,5$; снижение МНО более чем на $1,5$. Незначительное угнетение вызывает: снижение МНО, не требующее изменения дозы варфарина; МНО остается $> 1,5$; снижение МНО $< 1,5$. Клинически не значимое угнетение рассматривают в том случае, когда снижается уровень варфарина в крови без изменений МНО и клинической симптоматики. Значительным или умеренным угнетением отличаются гризеофульви, нафциллин, рибавирин, рифампицин, холестирамин, барбитураты, карбамазепин [8].

Пищевые продукты, БАДы, растительные препараты могут оказывать разнонаправленное влияние на эффект варфарина также путем нескольких механизмов. Дефицит витамина К повышает МНО, в то время как высокий уровень снижает его. Пищевые продукты, которые ингибируют или индуцируют цитохром Р450, могут повреждать нормальный метаболизм варфарина и удлинять или сокращать период его полужизни.

Множество растительных препаратов демонстрируют антитромбоцитарную активность *in vitro* и потенциально могут повышать время кровотечения. К ним относятся ромашка крупная (*Tanacetum parthenium*), чеснок (*Allium sativum*), гинкго (*Ginkgo biloba*), имбирь (*Zingiber officinale*), женьшень (*Panax ginseng*), солодка (*Glycyrrhiza glabra*) и др. Однако, оценивая антитромбоцитарную активность этих лекарственных растений *in vivo*, основанную на лабораторной диагностике, в большинстве случаев клинических исследований антитромбоцитарная активность не была выявлена ни у пациентов с различными заболеваниями, ни у здоровых волонтеров. Например, роль чеснока и имбиря как антитромбоцитарных агентов остается противоречивой [11,13]. В клинических исследованиях доказано, что лишь единственное лекарственное растение

достоверно повышает метаболизм варфарина через воздействие на цитохром, ведущее к снижению МНО. Это взаимодействие возникает при применении стандартной дозы экстракта зверобоя (900 мг/сутки). Грейпфрутовый сок, известный ингибитор цитохрома Р450, влияет на метаболизм варфарина незначительно [16].

К растениям с потенциальным риском влияния на антикоагулянтный эффект варфарина относятся и те, которые содержат естественные кумарины: люцерна (*Medicago sativa*), дягиль (*Angelica archangelica*), анисовое семя (*Pimpinella anisum*), арника (*Arnica montana*), сельдерея (*Apium graveolens*), некоторые виды ромашки (*Matricaria recutita*, *Anthemis nobilis*), пажитник (*Trigonella foenum-graecum*), конский каштан (*Aesculus hippocastanum*), красный клевер (*Trifolium pratense*) [13].

Оценка взаимодействия варфарина с лекарственными растениями осложняется отсутствием стандартизированных форм. Применяемые больными различные таблетки, соки, отвары, настои содержат принципиально различное количество действующего вещества, что составляет в ряде случаев существенный риск для здоровья. Уровень доказательств влияния растительных препаратов на варфарин не соответствует правилам доказательной медицины. Зачастую выводы опираются на описательные случаи из практики и теоретические предположения [6].

В последние годы были проведены несколько проспективных исследований с клюквенным соком, экстрактом зверобоя, которые служат примером попытки выработать систематический подход к применяемым пациентами альтернативным препаратам [10,21].

Каким образом практическому врачу можно свести к минимуму риск нежелательного взаимодействия с варфарином?

Оптимальным решением было бы не назначать сопутствующие препараты, но в большинстве случаев это невозможно для лиц, принимающих варфарин.

Поэтому целесообразно руководствоваться приведенными выше группами взаимодействий, чтобы легче представлять механизмы взаимного влияния препаратов.

Необходимо соблюдать неизменное правило, а именно, при каждом изменении в рационе питания или лекарственной терапии, включая альтернативную медицину и лекарственные травы, необходимо отрегулировать дозировку варфарина; при этом контролировать МНО до тех пор, пока не будет определена его оптимальная доза.

Литература

1. Anthony M, Romero K, Malone DC, et al. Warfarin Interactions With Substances Listed in Drug Information Compendia and in the FDA-Approved Label for Warfarin Sodium. *Clin pharmacy Ther* 2009; 86: 425–9.
2. Chagan L, Bernstein D, Cheng JW, et al. Use of biological based therapy in patients with cardiovascular diseases in a university-hospital in New York City. *BMC Complement Altern Med* 2005; 5: 4–13.
3. Conly JM, Stein K, Worobetz L, et al. The contribution of vitamin K2 (menaquinones) produced by the intestinal microflora to human nutritional requirements for vitamin K. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 915–23.
4. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998; 280: 1569–75.
5. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 134–41.
6. Foti RS, Wahlstrom JL, Wienkers LC. The in vitro drug interaction potential of dietary supplements containing multiple herbal components. *Drug Metab Disp* 2007; 35: 185–8.
7. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 127–32.
8. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1095–106.
9. Hu Z, Yang X, Ho PC, et al. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs* 2005; 65(9): 1239–82.
10. Joshi BS, Kaul PN. Alternative medicine: herbal drugs and their critical appraisal—part I. *Prog Drug Res* 2001; 56: 1–76.
11. Lumb AB. Effect of dried ginger on human platelet function. *Thromb Haemost* 1994; 71: 110–1.
12. Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Solomons K. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thromb Haemost* 2004; 91: 119–28.
13. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal medicines: a guide for health-care professionals. London: Pharmaceutical Press 1996.
14. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, et al. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 433–51.
15. Stading JA, Skrabal MZ, Faulkner MA. Seven cases of interaction between warfarin and cyclooxygenase-2 inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 2076–80.
16. Sullivan DM, Ford MA, Boyden TW. Grapefruit juice and the response to warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55: 1581–3.
17. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 587–603.
18. Thijssen HH, Soute BA, Vervoort LM, et al. Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle. *Thromb Haemost* 2004; 92: 797–802.
19. Wittkowsky Ann K. Dietary supplements, herbs and oral anti-coagulants: the nature of the evidence. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25: 72–7.
20. Wood MJ, Stewart RL, Merry H, et al. Use of complementary and alternative medical therapies in patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2003; 145: 806–12.
21. Zhaoping LI, Seerman NP, Carpenter CL, et al. Cranberry does not affect prothrombin time in male subjects on warfarin. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 2057–61.

Поступила 26/02—2010