

Случай развития желудочно-кишечного кровотечения, приведшего к массивной кровопотере, как результат взаимодействия варфарина и налидиксовой кислоты

Д. А. СЫЧЕВ, О. А. НИЗОВЦЕВА, Г. С. АНИКИН, Э. Ф. БУРИАН, И. В. БУТЯКОВА,
И. В. ИГНАТЬЕВ, С. Ю. СЕРЕБРОВА, Д. А. ГУЖЕВ, В. А. ДМИТРИЕВ, В. Г. КУКЕС

Кафедра клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва
Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздравнадзора, Москва
ГКБ № 23 им. «Медсантруд», Москва

A Case of Gastrointestinal Hemorrhage Due to Warfarin Interaction with Nalidixic Acid Resulting in Massive Blood Loss

D. A. SYCHEV, O. A. NIZOVITSEVA, G. S. ANIKIN, E. F. BURIAN, I. V. BUTYAKOVA,
I. V. IGNATIEV, S. YU. SEREBROVA, D. A. GUZHEV, V. A. DMITRIEV, V. G. KUKES

Chair of Clinical Pharmacology, I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow.
Institute of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Investigation of Medicinal Products, Moscow.
Medsantrud State Clinical Hospital No. 23, Moscow

Ключевые слова: желудочно-кишечные кровотечения, лекарственное взаимодействие, варфарин, налидиксовая кислота.

Key words: gastrointestinal hemorrhage, drug interaction, warfarin, nalidixic acid.

Назначение потенциально опасных комбинаций, в результате которых одно лекарственное средство (ЛС) увеличивает риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) другого ЛС, является серьезной клинической проблемой. Так, по данным разных авторов, от 17 до 23% назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными. Однако лишь у 6—8% больных, получающих потенциально опасные комбинации ЛС, развиваются НЛР. В то же время, по статистическим данным, только в США от НЛР ежегодно умирает 160000 больных, треть из них применяли потенциально опасные комбинации ЛС [1]. Это означает, что при применении потенциально опасных комбинаций если и развиваются НЛР, то они, как правило, являются серьезными т. е. могут приводить к смерти, инвалидизации, госпитализации или ее продлению [1]. Мы наблюдали случай развития серьезной НЛР как результат межлекарственного взаимодействия при применении потенциально опасной комбинации ЛС — варфарина с налидиксовой кислотой.

Больному В., 68 лет, пенсионеру, в 2003 г. по поводу критической ишемии правой ноги, возникшей на фоне облитерирующего атеросклероза артерий, выполнена ампутация пра-

вой ноги до нижней трети бедра, после чего, в связи с длительным нахождением больного на постельном режиме, для профилактики тромбоэмболических осложнений сосудистым хирургом был назначен варфарин, подобранная доза которого составила 7,5 мг в сутки, при этом значения международного нормализованного отношения (МНО) при регулярном ежемесячном контроле составляло от 2,3 до 2,6, т. е. в пределах терапевтического диапазона, который составляет от 2 до 3. В 2004 г. в связи с жалобами на изжогу больному была выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), по результатам которой был диагностирован хронический гастрит, по поводу которого больной эпизодически принимал антациды при возникновении изжоги. С начала 2008 г. больной стал отмечать дизурические расстройства в виде учащения мочеиспускания, по поводу чего, под влиянием телевизионной рекламы, с середины апреля 2008 г. самостоятельно начал принимать препарат сухого экстракта пальмы Сабаля (Простамол Уно), при этом к врачам больной не обращался. 7.05.08 у больного поднялась температура до 39°C, появились жалобы на болезненное мочеиспускание, в связи с чем он обратился к урологу по месту жительства, которым после получения результатов анализа мочи (белок 0,03 г/л, рН 5, лейкоциты 15—20 в поле зрения, эритроциты 2—4 в поле зрения) был поставлен диагноз острого бактериального уретрита и была назначена налидиксовая кислота (Невиграмон) в дозе 1000 мг 4 раза в сутки на 14 дней. Кроме того, уролог рекомендовал продолжить приём препарата сухого экстракта пальмы Сабаля.

На четвертый день после начала приёма налидиксовой кислоты состояние больного улучшилось: нормализовалась температура, перестали беспокоить боли при мочеиспускании. 17.05.08 больной употреблял алкогольный напиток джин-тоник в количестве 330 мл (1 банка). 18.05.08 на фоне хорошего самочувствия, больной отметил появление чёрного, дёгтеобразного стула, однако значение этому не придал, свя-

© Коллектив авторов, 2009

Адрес для корреспонденции: 109240 Москва, Яузская ул., д. 11. ГКБ № 23

зав это явление с предшествующим приёмом свеклы. 19.05.08 он отметил появление слабости, повышенной утомляемости, к врачам больной не обращался. 21.05.08 больной прекратил приём налидиксовой кислоты, как это было и рекомендовано урологом, однако слабость и дёгтеобразный стул сохранялись. 23.05.08 слабость резко усилилась, у больного возникло предобморочное состояние, была вызвана бригада скорой помощи, больной был госпитализирован в реанимационное отделение ГКБ № 23 им. «Медсантруд» г. Москвы. До момента поступления в стационар больной продолжал принимать варфарин и препарат сухого экстракта пальмы Сабаля. При поступлении состояние больного крайне тяжёлое, температура 36,7°C, кожные покровы бледные, влажные, частота дыхания 26 в минуту, дыхание везикулярное, ослаблено во всех отделах, хрипы не выслушиваются, перкуторно границы сердца расширены влево на 1,5 см, сердечные тоны приглушены, ритм сердца неправильный, шумов нет, частота сердечных сокращений (ЧСС) 120 в минуту, артериальное давление (АД) 90/50 мм рт. ст., живот мягкий, болезненный при пальпации в эпигастрии, симптомов раздражения брюшины нет, печень перкуторно не увеличена, не пальпируется, селезенка перкуторно не увеличена, не пальпируется, симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон, очаговой неврологической симптоматики не выявлено. При поступлении в общий анализ крови обращали на себя внимание выраженная гипохромная анемия и лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (гемоглобин — 35 г/л, эритроциты $1,87 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,55, тромбоциты $374 \times 10^9/л$, лейкоциты $61,0 \times 10^9/л$, недифференцированные элементы 3%, промиелоциты 4%, миелоциты 9%, палочкоядерные 24%, сегментоядерные 36%, лимфоциты 1%), в коагулограмме отмечалось резкое увеличение значения МНО до 12,35. В клиническом анализе мочи: белок 0,3 г/л, лейкоциты 40—60 в поле зрения, остальные показатели в норме.

При экстренной ЭГДС при поступлении были обнаружены геморрагический гастрит, продолжающееся кровотечение из «острых» эрозий и язв луковицы 12-перстной кишки, диapedезное кровотечение из луковицы 12-перстой кишки, геморрагический бульбит. При проведении ЭГДС было проведено обкалывание кровоточащих эрозий и язв раствором спирт-новокаина 35% из 10 точек, после чего достигнут нестабильный гемостаз. В реанимационном отделении поставлен диагноз относительной передозировки варфарином, осложненной желудочно-кишечным кровотечением, геморрагический шок 3 ст., хронический пиелонефрит, обострение. Начата интенсивная терапия: переливания свежзамороженной плазмы, эритроцитарной массы, внутривенное введение цефтриаксона, метронидазола, внутримышечное введение викасола, внутрь — эзомепразола. Варфарин и препарат сухого экстракта пальмы Сабаля отменены. Также 24.05.08 выполнена еще одна ЭГДС, по результатам которой зафиксирована остановка кровотечения: эрозивно-язвенный гастрит антрального отдела желудка, эрозивно-язвенный бульбит с признаками состоявшегося кровотечения. 25.05.08 на фоне проводимой терапии состояние улучшилось: уменьшилась слабость, стабилизировалась гемодинамика (АД 110/70 мм рт.ст., ЧСС 88 в минуту), в общем анализе крови повысился уровень гемоглобина, однако выраженность лейкоцитоза несколько увеличилась (гемоглобин — 70 г/л, лейкоциты $71,6 \times 10^9/л$). 25.05.08 значение МНО снизилось до 1,88, а 27.05.08 составило 1,3. ЭГДС в последующем выполнялись 25.05.08, 28.05.08, 9.06.08, при проведении которых регистрировалась отсутствие кровотечения, постепенная эпителизация эрозий, рубцевание язв. 29.05.08, по данным общего анализа крови, отмечалось нарастание гемоглобина, увеличение содержания эритроцитов, уменьшение интенсивности лейкоцитоза (гемоглобин — 87 г/л, эритроциты $2,95 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,87, тромбоциты $153,4 \times 10^9/л$, лейкоциты $18,5 \times 10^9/л$, недифференцированные элементы 0,5%, миелоциты 1%, метамиелоциты 1%, палочкоядерные 9%, сегментоядерные 67,5%, эозинофилы 1%, базофи-

лы 1%, лимфоциты 14%). В этот же день больной был переведен из реанимационного отделения в терапевтическое отделение. В последующем состояние больного постепенно улучшалось: уменьшилась слабость, нормализовалась гемодинамика. 3.06.07, по данным общего анализа крови, продолжается рост гемоглобина, увеличилось содержание эритроцитов, исчез лейкоцитоз (гемоглобин — 97 г/л, эритроциты $3,19 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,91, тромбоциты $210,4 \times 10^9/л$, лейкоциты $9,1 \times 10^9/л$, палочкоядерные 3%, сегментоядерные 69%, эозинофилы 1%, лимфоциты 18%, моноциты 5%). 05.06.08, по результатам клинического анализа крови, было отмечено устранение лейкоцитурии и протеинурии, антибактериальные препараты были отменены. Стоит также отметить динамику показателей биохимического анализа крови: при поступлении больного отмечалось снижение уровня общего белка до 38 г/л, увеличение уровня креатинина до 180 мкмоль/л, увеличение активности АЛТ до 95 МЕ/л, АСТ до 107 МЕ/л.

К 11.06.08 все показатели биохимического анализа крови пришли к норме. Во время госпитализации было выполнено УЗИ органов брюшной полости и почек, при проведении которого была обнаружена картина жирового гепатоза и расширение чашечно-лоханочной системы почек. 10.07.08 выполнена контрольная ЭГДС: картина гастродуоденита, рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Перед выпиской также был выполнен общий анализ крови: гемоглобин — 117 г/л, эритроциты $3,97 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,88, тромбоциты $714,4 \times 10^9/л$, лейкоциты $7,3 \times 10^9/л$, палочкоядерные 3%, сегментоядерные 69%, эозинофилы 2%, лимфоциты 22%, моноциты 4%. Во время госпитализации у больного была взята кровь для проведения фармакогенетического тестирования на предмет изучения возможной генетически детерминированной чувствительности к варфарину: определение носительства аллельных вариантов CYP2C9*2, CYP2C9*3 и генотипов по полиморфному маркеру G3673A гена VKORC1. По результатам фармакогенетического тестирования у больного выявлены генотипы CYP2C9*1/*1 и GG, что говорит об отсутствии генетической предрасположенности к развитию кровотечений при применении варфарина в среднетерапевтических дозах. Кроме того, больному проведено дополнительное генетическое исследование, направленное на изучение возможной генетической предрасположенности к тромбообразованию: изучались полиморфизмы генов системы свертывания крови и ферментов метаболизма фолиевой кислоты. Однако генотипов, ассоциированных с высоким риском тромбообразования, у больного обнаружено не было. 14.07.08 больной был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями длительного приема эзомепразола в дозе 20 мг в сутки, кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты (Тромбо АСС) по 50 мг в сутки, наблюдение терапевта, хирурга, гастроэнтеролога, уролога по месту жительства.

У больного желудочно-кишечное кровотечение, сопровождавшееся массивной кровопотерей с соответствующими клиническими последствиями (геморрагический шок, постгеморрагическая анемия, «шоковая» печень, «шоковая» почка и т. д.), развилось на фоне чрезмерной гипокоагуляции (МНО 12,35), что можно расценивать как чрезмерное антикоагулянтное действие варфарина. Причиной этого феномена, скорее всего, является взаимодействие варфарина и налидиксовой кислоты, которое впервые было описано еще в 1974 г. [2]. Предполагают, что возможными механизмами этого межлекарственного взаимодействия могут быть нижеследующие.

1. Налидиксовая кислота может угнетать синтез витамина К, осуществляемый нормальной

микрофлорой кишечника, что в условиях применения варфарина, блокирующего витамин К-эпоксидредуктазу, приводит к значительному снижению синтеза факторов свертывания крови протромбинового комплекса, что может приводить к чрезмерной гипокоагуляции [3].

2. Налидиксовая кислота (по аналогии с другими антибактериальными ЛС из группы хинолонов) может ингибировать изофермент цитохрома P450 2C9 (CYP2C9), являющийся основным ферментом, метаболизирующим в печени варфарин, а точнее его активный изомер S-варфарин [4]. Следствием этого является угнетение биотрансформации варфарина в печени, увеличение его концентрации в плазме крови и чрезмерный антикоагулянтный эффект.

3. Авторы только одного исследования, выполненного еще в 1970 г., показали, что налидиксовая кислота может вытеснять варфарин из его связи с альбумином, при этом концентрация «свободной» фракции варфарина в плазме крови увеличивается, что также может приводить к чрезмерному антикоагулянтному эффекту [5].

Представление о том, что взаимодействие варфарина и налидиксовой кислоты идет по этим механизмам остается недоказанным в исследованиях, возможно также, что это межлекарственное взаимодействие происходит по всем трем механизмам, что требует дальнейшего изучения.

Следует отметить, что в анамнезе у больного В. есть указание на то, что накануне развития желудочно-кишечного кровотечения он принимал также препарат сухого экстракта пальмы Сабаля на фоне терапии варфарином. При этом имеются данные о том, что экстракт пальмы Сабаля (*Serenoa repens*) может ингибировать CYP2C9, также угнетая биотрансформацию варфарина, что может привести к еще большему повышению концентрации варфарина в плазме крови [6]. Однако случаев взаимодействия варфарина и препаратов экстракта пальмы Сабаля в литературе не описано. На основании хорошо известного явления взаимодействия варфарина и алкоголя можно предположить, что этанол, содержащийся в выпитом больным джине-тонике, также мог оказать ингибирующее действие на CYP2C9, какое он оказывает и на другие изоферменты цитохрома P450 [7]. Можно также предположить, что с учётом анамнеза симптомы гастрита, подтверждённого ЭГДС, у больного могла быть язвенная болезнь, обострение которой могло быть «фоном» для развития описанного осложнения терапии варфарином.

Использование фармакогенетического тестирования позволила нам отвергнуть наличие генетически детерминированной чувствительности к варфарину, да и если бы она была у больного, то проявилась бы гораздо раньше, в то время как больной в течение 5 лет принимал варфарин, при

этом ни одного кровотечения не отмечалось и уровень МНО сохранялся в пределах терапевтического диапазона. Поэтому наиболее вероятной причиной желудочно-кишечного кровотечения при чрезмерной гипокоагуляции представляется именно взаимодействие варфарина и налидиксовой кислоты, предупреждение о котором содержится в инструкциях по применению и типовых клинико-фармакологических статьях (ТКФС) на варфарин и налидиксовую кислоту [8], а также в ряде справочников [9].

Следует отметить, что в стационаре у больного также было диагностировано обострение пиелонефрита (лейкоцитурия, протеинурия, данные УЗИ), что могло быть связано как с «восходящей» инфекцией после перенесённого острого уретрита, так и с массивной кровопотерей (иммуносупрессия?). На фоне назначенных антибактериальных препаратов лейкоцитурия и протеинурия исчезли. Выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (лейкемоидная реакция?) можно объяснить обострением хронического пиелонефрита, а также массивной кровопотерей. Высокая активность АСТ, АЛТ, а также повышение уровня креатинина, по результатам биохимического анализа крови, можно расценить как «маркеры» «шоковой» печени и «шоковой» почки при массивной кровопотере.

Эндоскопическая остановка желудочно-кишечного кровотечения, а также интенсивная терапия, включая переливания эритроцитарной массы и плазмы крови, введение гемостатических препаратов, эзомепразола, оказались эффективными: кровотечение было остановлено, эрозии начали эпителизоваться, язвы рубцеваться, стал подниматься уровень гемоглобина и эритроцитов, нормализовалась гемодинамика, улучшилось самочувствие больного. Особо следует отметить важность переливания плазмы крови, так как это единственный метод быстрого устранения чрезмерного антикоагулянтного эффекта варфарина, при этом происходит «восполнение» факторов свертывания крови, синтез которых блокирует варфарин, при этом викасол, хотя и является источником витамина К, тем не менее является менее «важным» препаратом.

При выписке для профилактики тромботических осложнений больному рекомендовано принимать кишечнорастворимые формы ацетилсалициловой кислоты по 50 мг в сутки под «прикрытием» эзомепразола, с учётом высокого риска рецидивирования желудочно-кишечного кровотечения. От применения варфарина было решено воздержаться, так как отсутствуют показания к его применению и генетической предрасположенности к «повышенному» тромбообразованию.

Описанный нами случай демонстрирует важность учета возможных межлекарственных

взаимодействий всеми специалистами, которые назначают ЛС пациентам по разным показаниям. Это особенно относится к ЛС с «узким терапевтическим диапазоном», для которых характерна высокая частота НЛР, в т.ч. и серьёзных. С этих позиций, следует подчеркнуть важность использования врачами инструкций по применению ЛС и ТКФС Государственного реестра ЛС, так как информация о возможном взаимодействии варфарина и налидиксовой

кислоты содержалась в данных информационных источниках. Можно предположить, что новым подходом к профилактике серьёзных НЛР как результата межлекарственных взаимодействий могло бы быть создание и использование специальных программных продуктов, позволяющих предупреждать об опасных взаимодействиях ЛС при выписывании рецептов врачом, а также, возможно, и при отпуске ЛС в аптеках.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Vivian J. C.* Liability for drug-drug interaction. *US Pharm*1996; 21: 93–95.
2. *Hoffbrand B. I.* Letter: Interaction of nalidixic acid and warfarin. *Br Med J.* 1974; 22: 2: 5920: 666.
3. *Leor J., Levartowsky D., Sharon C.* Interaction between nalidixic acid and warfarin. *Ann Intern Med.* 1987;107: 4: 601.
4. *Edwards D. J., Bowles S. K., Svensson C. K., Rybak M. J.* Inhibition of drug metabolism by quinolone antibiotics. *Clin Pharmacokinet.* 1988; 15: 3: 194–204.
5. *Sellers E. M., Koch-Weser J.* Displacement of warfarin from human albumin by diazoxide and ethacrynic, mefenamic, and nalidixic acids. *Clin Pharmacol Ther* 1970; 11: 4: 524–529.
6. *Yale S. H., Glurich I.* Analysis of the inhibitory potential of *Ginkgo biloba*, *Echinacea purpurea* and *Serenoa repens* on the metabolic activity of cytochrome P450 3A4, 2D6 and 2C9. *J Altern Complement Med.* 2005 Jun; 11: 3: 433–439.
7. *Кукес В. Г., Грачев С. В., Сычев Д. А., Раменская Г. В.* Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.: 2008; 304.
8. <http://www.regmed.ru>
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С. Н. http://www.antibiotic.ru/ab/drug_interactions.shtml