

BESİN, İLAÇ VE VARFARİN ÜÇGENİNDE, VARFARİNİN FARMAKOKİNETİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE PHARMACOCINETICS OF WARFARIN IN THE TRIANGLE OF FOOD, DRUG AND WARFARIN

Esra DEMİRTÜRK¹, Emel Öykü ÇETİN UYANIKGİL²

¹Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji A.D

²Ege Üni. Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Böl., Farmasötik Teknoloji A.D, Biyofarmasötik ve Farmakokinetik B.D.

Cite this article as: Demirtürk E, Çetin Uyanıkgil EÖ. Evaluation of the Pharmacocinetics of Warfarin in the Triangle of Food, Drug and Warfarin. Med J SDU 2021; 28(1): 171-178.

Öz

İyi yönetilen ve planlanan varfarin tedavisi önemli bir antikoagülan seçenek olmuştur ve antikoagülasyon sağlayıcılarının rehberliği optimum sonuçları elde etmeyi kolaylaştırmıştır. Karmaşık farmakokinetik ve farmakodinamik profiline rağmen, varfarin, günümüzde de en yaygın kullanılan oral antikoagülan ajanlardan biridir. Bu ajan ile optimal antikoagülasyona ulaşmak, birçok gıda ve ilaç etkileşimi nedeniyle klinik olarak zordur. Varfarin ile yapılacak ilaç tedavisi her bir hastaya özgü olacak şekilde uyarlanmalıdır. Varfarin ile birlikte kullanılacak bitkisel ilaçların ve diğer ilaçların varfarinin etkinliğini arttırabileceği veya ilaç toksisitesini azaltabileceği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Uygunsuz antikoagülasyon kontrolü, hastaları sırasıyla aşırı ve yetersiz koagülasyon nedeniyle kanama veya tromboembolik komplikasyon riskinde artışa maruz bırakabilmektedir. Özellikle K vitamini alımındaki dalgalanmaların, varfarin ile tedavi edilen hastalarda antikoagülasyon derecesi üzerinde önemli bir etkisi bulunmaktadır. Ek olarak, çeşitli diyet takviyeleri ve bitkisel ürünlerin kullanımındaki artış da antikoagülan seviyelerinde istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir. Bu derlemenin amacı, en sık kullanılan ilaçlar, besin ve diyet takviyelerinin varfarinin farmakokinetiği üzerindeki etkilerini tartışmaktır.

Anahtar Kelimeler: İlaç-besin etkileşimleri, antikoagülanlar, varfarin, farmakokinetik, biyoyararlanım

Abstract

The warfarin treatment which is well managed and planned has been an important anticoagulation alternative and guidance of anticoagulant providers has been a promoter for obtaining optimum results. Warfarin is currently one of the most widely used oral anticoagulants despite its complex pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. It is clinically difficult to reach optimal anticoagulation with this agent due to its multiple food and medicine interactions. Drug therapy with warfarin should be individualized to each patient. It should be kept in mind that herbal medicines and other medicines that can be used with warfarin may increase the effectiveness of warfarin or reduce drug toxicity. Inappropriate control and monitorization of anticoagulation may expose patients to excess or ineffective anticoagulation leading to hemorrhage or thromboembolic complication risks, respectively. Especially fluctuations in vitamin K intake has a significant effect on the degree of anticoagulation in patients receiving warfarin treatment. Additionally, various dietary supplements and recent increase in herbal medicinal products may lead to undesirable results in levels of anticoagulation. The aim of this review is to discuss the effects of most frequently used drugs, food and dietary supplements on the pharmacokinetics of warfarin.

Keywords: Drug-food interactions, anticoagulants, warfarin, pharmacokinetic, bioavailability

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: emel.oyku.cetin@ege.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 06.05.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 15.09.2020

ORCID IDs of the authors: E.D. 0000-0002-8918-0073 ; E.Ö.Ç.U. 0000-0001-8822-9130

Giriş

Koagülasyon; kanda bulunan kan pulcuklarının hava ile temas etmesi sonucu tortu halinde birikerek kanın pıhtılaşması iken; antikoagülasyon ise bu pıhtılaşmanın oluşmaması veya engellenmesi durumudur. Antikoagülasyon tedavisi lokalizasyon ve klinik tablo açısından geniş bir spektrum oluşturmaktadır. Tromboembolik hastalıkların profilaksi ve tedavisinde yaşamsal önem taşıyan vazgeçilemez bir tedavi yöntemidir. Arteriyel tromboembolizm dâhil olmak üzere tromboembolik hastalıklar, dünyadaki mortalitenin başlıca nedenleridir. Bu hastalıklar önemli morbidite ve sağlık harcamalarıyla bağlantılıdır. Tedavide önemli değişiklikler olmasına rağmen çoğunlukla antikoagülan ilaçların parenteral veya oral yolla kullanımları tercih edilmektedir (1, 2).

Koroner kalp hastalıkları ve inmeden sonra sık görülen kardiovasküler olaylardan üçüncüsü venöz tromboembolizmdir. Oral antikoagülan kullanımı için, kılavuzlarda öncelikle inme riski olan atrial fibrilasyon (AF) hastalarının ayırt edilmesi önerilmektedir. AF'nin en ciddi komplikasyonu tromboembolizmdir. İnme riskini 3-6 kat arttırması, tüm inmelerin yaklaşık %15-20'sinden sorumlu olması ve AF ile ilişkili inmelerin ciddi seyretmesi (inme geçiren olguların AF'li olguların %60'ının engelli kalmaya, %20'sinin ölüme sonuçlanması) sıklıkla karşılaşılan durumlardır (3-5).

İnme riskini tespit etme ve AF hastalarında antitrombotik tedaviye başlarken kılavuzluk etmesi için, CHA2DS2-VASc skorlamasının kullanılması önerilmektedir. CHA2DS2-VASc skoru AF olan hastalarda tromboemboli riskini belirlemede kullanılan güncel bir skorlama sistemidir. Bu sistemde konjestif kalp yet-

mezliği, hipertansiyon, ileri yaş, diyabet, kadın cinsiyeti, inme ve vasküler hastalık varlığına göre bireysel bir puanlama oluşturularak antikoagülan tedavinin gerekli olup olmamasına yanıt bulunmaktadır (6).

Tablo 1'de yer alan hastalıklar ve hasta özellikleri tek tek puanlanarak her hasta için bir yıl içinde AF'ye bağlı inme geçirme olasılığı yıllık yüzde olarak belirlenir ve bu sonuca göre hastaya antikoagülan kullanımına karar verilir. Skor 0 ile 9 arasında değişir ve skor arttıkça yıllık inme oranı yükselir. Tablo 1'de hangi hastalık ve risk faktörü varlığında kaç puan alınacağı ilk iki sütunda ve alınan skor sonucunda yıllık inme oranının da yüzde kaç olacağı üçüncü ve dördüncü sütunda belirtilmiştir. Bu skorlamada yer alan özelliklere yakından bakıldığında 75 yaş ya da üzerinde olmak ve daha önce inme geçirmiş olmak AF varlığında hastanın skorlama yapıldıktan sonraki bir yıl içinde daha yüksek olasılıkla inme geçirebileceğini öngörmektedir (7).

İnmede koruyucu tedavide en çok tercih edilen ilaçlar, Aspirin (asetil salisilik asit-ASA), ASA+ Klopidoğrel, Vit K Antagonistleri (VKA) (Varfarin) ve Direkt Oral Antikoagülanlar (DOAK) (Direkt Trombin (FIIa) inhibitörleri (Dabigatran), Faktör Xa inhibitörleri (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) olarak sıralanabilir (7, 8).

1941 yılında ilk kez Karl Paul Link tarafından bulunan ve o tarihten beri kullanılan bir ilaç olan varfarin, K vitaminine (Vit K) bağlı faktör II, VII, IX ve X'u inaktif ederek antikoagülasyon sağlar. VKA'leri; derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE), nonvalvuler ve valvuler atrial fibrilasyonda inme profilaksisi, mekanik ve prostetik kalp kapak hastalıklarında ve ortopedik cerrahi operasyonu geçiren yüksek riskli

Tablo 1 CHA2DS2-VASc skorlama (6).

	Hastalık ve Risk Faktörü	Puan	SKOR	Yıllık inme oranı
C	Konjestif Kalp Yetmezliği	1 puan	0	%0
H	Hipertansiyon	1 puan	1	%1,3
A ₂	Yaş ≥75	2 puan	2	%2,2
D	Diabetes Mellitus	1 puan	3	%3,2
S ₂	İnme Öyküsü	2 puan	4	%4,0
V	Vasküler Hastalıklar	1 puan	5	%6,7
A	Yaş 65-74	1 puan	6	%9,8
S	Cinsiyet (Kadın)	1 puan	7	%9,6
			8	%12,5
			9	%15,2

hastalarda periferik emboli ve arteriyel hastalıkların profilaksisi gibi değişik medikal durumlarda endikedir.

VKA, uzun süreli oral antikoagülasyona ihtiyaç duyan hastaların bakımı için temel gereksinimlerden biridir. 1940'lardan bu yana heparin (fraksiyone olmayan heparin) ve 1980'lerden beri düşük molekül ağırlıklı heparin baskın olarak kullanılan parenteral antikoagülanlar olmuştur. Varfarin ise 1954'teki onayından sonra farmakokinetik ve farmakodinamik profilindeki karmaşıklığa rağmen, en yaygın kullanılan oral antikoagülan olmuştur. Varfarin kullanımındaki en büyük engel farmakolojik olarak çok sayıda besin ve ilaç ile etkileşime girmesi ve antikoagülasyon etkilerinin tahmin edilemiyor olmasıdır. Bunun yanında, kanama riskinin yüksek olması, rutin olarak dar tedavi aralığında tutabilmek için uluslararası normalize protrombin zaman oranı (INR) takipli doz gerektirmesi, hastaların eğitimi, teratojenite, deri nekrozu, değişken metabolizma ve uzun yarılanma ömrü gibi kullanımını kısıtlayan faktörler sıralanabilir. Bununla birlikte, tekrarlayan iskemik olay riskini kanama riskine karşı dengelemek için, oral antikoagülan ilaçlarla tedavi tedavisinin yönetiminde farmakokinetik ve farmakodinamik faktörler dikkate alınarak yaygın olarak kullanılmaktadır (9, 10).

Varfarin alan hastalar, reçeteli-reçetesiz ilaçlar, bitkisel ilaçlar, vitaminler veya diğer ürünler de dâhil olmak üzere herhangi bir yeni ilaç almadan önce tıbbi destek alınmalıdır. Birçok ilaç varfarinin etkinliğini değiştirebilir, bu da çok yüksek veya çok düşük bir INR ile sonuçlanabilir. En yaygın tezgâh üstü ağrı kesicilerden bazıları, örneğin: ibuprofen ve naproksen, varfarinin antikoagülan etkilerini artırır ve zararlı kanama olasılığını artırır. Bazı gıdalar da varfarinin etkinliğine müdahale edebilir. Hatırlanması gereken en önemli nokta, normal olarak tüketilen gıdaları tüketmek ve uzman tavsiyesi olmadan diyetle önemli değişiklikler yapmamaktır.

Antikoagülasyon Tedavisinde Varfarin

Varfarin alımından sonra esasen tamamen absorbe olur ve 2 ila 6 saat arasında maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Ortalama kullanım dozu yaklaşık 5 mg/gün'dür, ancak bazı hastalarda 0,5 mg/gün kadar düşük veya bazılarında 50 mg/gün kadar yüksek bir doz verilebilir. Yaş, cinsiyet, etnik köken, antikoagülasyon endikasyonu, Vit K alımı, vücut ağırlığı, albümin düzeyi ve etkileşen ilaç (lar) gibi faktörlerin hepsi bu değişkenliğe katkıda bulunabilir. Küçük bir dağılım hacmine (10 L/ 70kg) dağılır ve 0,2 L/ h/ 70kg gibi bir klirensle hepatik metabolizma ile elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 35 saattir. Yarılanma ömrü oldukça uzun olduğundan ilacın tek doz

uygulanmasından sonra kararlı durum konsantrasyonuna ulaşması yaklaşık 1 hafta gibi bir süreç almaktadır ve buna bağlı olarak günlük uygulamalardan sonra plazma konsantrasyonundaki dalgalanmalar ihmal edilebilecek düzeyde saptanmaktadır (11). Rasemat olarak uygulandığında R-varfarinin klerensi neredeyse S'nin yarısı kadardır. Buna karşılık R enantiyomerinin yarılanma ömrü S enantiyomerinden daha büyük olduğundan dağılım hacimleri aynı gibi görünmektedir. Her iki enantiyomeri de P450 enzimleri tarafından farklı şekilde metabolize edilmektedir. Bu nedenle, bu sistemi inhibe etme potansiyeline sahip olan her bileşik (ilaç veya fitokimyasal) varfarin metabolizmasını azaltabilir ve etkisini artırabilir. Bu nedenle bu enzimler tarafından metabolize edilen bileşikler de ayrıca varfarin metabolizmasını rekabetçi bir mekanizma ile inhibe etme potansiyeline sahiptir (12).

Varfarin ve Vitamin K Etkileşimi

Varfarinin etkisini azaltabilen ve tromboz riskini artırabilecek en önemli grup yüksek miktarda Vit K içeren bitkiler olarak belirlenmiştir (13). Vit K pıhtılaşmada bir ko-faktördür ve bu nedenle, Vit K açısından zengin bitkiler varfarin kullanan hastalarda INR değerlerini azaltabilir.

Varfarin dozu hastalar arasında oldukça değişkendir ve mutlaka kişiselleştirilmelidir. Yaygın bir klinik uygulama olan varfarin ile antikoagülasyon tedavisi INR olarak ifade edilen protrombin zamanı kullanılarak izlenir ve güvenlik aralığı takibi yapılarak hasta Vit K diyeti konusunda bilgilendirilmelidir. Bir hasta varfarin tedavisine başladığında, Vit K açısından zengin besin kaynakları ve bunların kendi diyetindeki yeri ve miktarları konusunda temel bir eğitim almalıdır. Birçok çalışmada varfarin tedavisi alanların %80'inde INR seviyesinin tedavi sınırları içinde olmadığı anlaşılmıştır (14-16). INR<2 olmasıyla tromboembolik riskler artmakta, INR>4,5 üzerinde olmasıyla kanama oranı artmaktadır. Türkiye'de AF'si olup antikoagülasyon endikasyonu olan hastaların sadece %30'u VKA kullanılmaktadır ve VKA kullanan hastaların ancak %48'i kılavuzların önerdiği hedef INR değerlerine ulaşabilmektedir (17). Başlangıç eğitiminin güçlendirilmesi ve INR dalgalanmalarıyla ilgili riskler hakkında bilgilendirmenin yanında, varfarin alan hastalarda terapötik antikoagülasyonun daha iyi korunmasını sağlayan tutarlı ve stabil bir Vit K diyetine uyumun sağlanması son derece önemlidir (18, 19). 4,5 ila 10,0 arasındaki aşırı yükselmiş INR değerleri için majör bir kanama yoksa varfarini bir süre kesip INR'nin normal terapötik sınırlara düşmesini beklemek önerilmektedir. Bunun bilimsel temeli de antikoagülasyonu INR 4,5-10 arasıdayken Vit K ile tersine çevirmenin majör kanamaları önlemek açısından etkili olmadığına gösterilmiş

olmasıdır. INR 10'nun üzerinde ise 2,5 mg oral Vit K uygulamasının kanamayan hastalarda önerildiğini görmekteyiz. Majör kanamanın olmadığı stabil hastalarda intravenöz veya subkütan Vit K yerine oral Vit K tercih edilmelidir. Varfarine bağlı majör kanamaların olduğu durumlarda ise antikoagülasyonun hızlı geriye döndürülmesi gerekir. Hemostazın restorasyonu için Vit K'nın yeni pıhtılaşma faktörleri sentezleyebilmesi ve INR'nin düşürülmesinde etkili olabilmesi için 12-24 saate ihtiyaç vardır. Bu durumda taze donmuş plazma ya da kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalarda protrombin kompleks konsantreleri (kriyopresipitat) kullanılması gerekir. Taze donmuş plazma ya da kriyopresipitatta bulunan Faktör VIIa'nın yarılanma ömrü sadece 6-8 saat iken varfarinin yarılanma ömrü 36 saat olduğundan hem kriyopresipitat hem de taze donmuş plazma uygulanırken uzun süreli varfarin nötralizasyonunu sağlayabilmek için bu ajanların 5-10 mg Vit K'nın yavaş enjeksiyonu ile kombine edilmesi gerekmektedir (20).

INR'nin takibinin çok mümkün olmadığı durumlarda varfarin dozlarının günlük kullanım miktarları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Varfarin ve Diğer İlaç, Besin Etkileşimleri

Çeşitli reçeteli ve reçetesiz satılan ilaçlar, yiyecekler ve bitkisel takviyeler varfarinin farmakokinetiğini (emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon) ve farmakodinamiğini (antikoagülan etkisi) değiştirir (Tablo 3) (22).

Teorik olarak, varfarinin antikoagülan etkisi absorpsiyonunda bir azalma ile azaltılabilir. Enzim inhibisyonu veya indüksiyonu da, çoğu varfarin-ilaç etkileşimlerine yol açan başka bir potansiyel mekanizmadır. Varfarini inaktif metabolitlere metabolize eden enzimlerin inhibisyonu, varfarinin klirensinin azalmasına ve antikoagülan etkisinin güçlendirilmesine yol açabilmektedir. Buna karşılık, varfarini metabolize eden enzimlerin indüksiyonu, klirensin artmasına ve antikoagülan etkisinde azalmaya yol açabilmektedir (23, 24). Varfarin absorpsiyonu, kolestiramin ve sükralfatin birlikte kullanılmasıyla azalır. Varfarin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, protein bağlanma bölgeleri için rekabet eden diğer maddeler veya ilaçlar (ibuprofen, quinidin, fenofibrat, losartan, valsartan, amlodipin, felodipin, fenilbutazon ve kloralhidrat metabolitleri) varfarinle yer değiştirerek VKA'ların antikoagülan etkisi güçlendirilmiş olur. Genellikle marjinal

Tablo 2 Varfarin dozu başlatma nomogramı örneği (21).

Gün	INR	Varfarin dozu (mg)
5 mg Varfarin başlangıç dozu		
1		5
2		5
3	< 1,5	10
	1,5- 1,9	5
	2,0- 3,0	2,5
	> 3,0	0
4	< 1,5	10
	1,5- 1,9	7,5
	2,0- 3,0	5
	> 3,0	0
5	< 2	10
	2,0- 3,0	5
	> 3,0	0
6	< 1,5	12,5
	1,5- 1,9	10
	2,0- 3,0	7,5
	> 3,0	0

olarak artmış PT-INR olarak gözlenen bu etki tipik olarak geçicidir ve eşlik eden ilaç rejimine başlandıktan sonra 1 gün ila 3 hafta (fenprokumon durumunda) arasında gecikmeli bir başlangıcı vardır.

Varfarini etkileyen ilaç etkileşimlerinin çoğu, varfarin metabolizmasında yer alan CYP450 enzimlerinin ekspresyonunun ve/veya aktivitesinin inhibisyonunu içerir (S-enantiyomeri için CYP2C9 ve varfarinin R-enantiyomeri için CYP 1A2, 2C19, 3A4). S enantiyomerini içeren etkileşimler daha büyük etki yaratabilir, çünkü S-enantiyomerinin aktivitesi (antikoagülan etkisi) R-enantiyomerinin aktivitesinden 2 ila 5 kat daha fazladır. CYP2C9'u indükleyen ilaçların (örn., Rifampin ve fenobarbital) birlikte kullanımı, varfarinin klerensinin artmasına ve dolayısıyla daha az antikoagülasyona neden olur (25).

Bazı statinler de CYP3A4 ve CYP2C9 izoenzimleri tarafından metabolize edilir. PT-INR değerlerini artırmaya neden olan değişen varfarin metabolizması fluvastatin, lovastatin, simvastatin veya atorvastatin ile birlikte kullanıldığı durumlarda bildirilmiştir. Pravastatin ve rosuvastatin metabolizması ise CYP450 enzimlerini içermediğinden, varfarin ile ilaç-ilaç etkileşimi potansiyeli daha sınırlıdır (20). Ayrıca bazı antifungal ilaçlar (örn., Flukonazol, mikonazol) ve antibiyotikler (örn., Azitromisin, siprofloksasin), varfarin ile kombine edildiğinde spesifik CYP450 izoenzimlerini inhibe eder ve PT-INR değerlerini ve kanama riskini artırırlar. (26).

Reçetesiz satılan bazı ilaçlar varfarin metabolizmasını önemli ölçüde değiştirir. Tezgah üstü mentol damlalarının (antitussifler) eşzamanlı kullanımı ile azalmış PT-INR değerlerinin iki vaka raporu, varfarin ve reçetesiz satılan ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimlere bir başka örnek sunmaktadır (20).

İlaç-ilaç etkileşimleri de varfarin eliminasyonunu etkileyebilir. Örneğin, mikonazol ve fenilbutazonun eşzamanlı kullanımı, S-enantiyomerinin eliminasyonunu inhibe ederek varfarin eliminasyonunun artmasına ve varfarin tedavisinin etkinliğinin azalmasına neden olur.

Gıdalar ve Bitkisel İlaçların Varfarin İle Etkileşimleri

Greyfurt, ince bağırsak ve karaciğerde bulunan sitokrom P-450 enzim sistemi yoluyla çeşitli ilaçların metabolizmasını etkileyebilmektedir. Etkilenen enzimleri 3A4, 1A2 ve 2A6 olarak sıralayabiliriz. Varfarinin (R) enantiyomeri, varfarinin greyfurt ile bu teorik etkileşimini açıklayabilecek CYP1A2 ve CYP3A4 enzimleri tarafından metabolize edilmektedir. İki bile-

şik potansiyel hedefler olarak belirtilmiştir. Naringin, greyfurtta bulunan baskın bir flavonoiddir ve diğer turuncuğillerde önemli miktarlarda bulunmamaktadır. Naringinin metaboliti, naringenin, dihidropiridin metabolizmasında *in vitro* olarak önemli bir inhibisyon göstermektedir. Hem naringenin hem de DHB CYP3A4'ü inhibe etmektedir. Çalışmalar, greyfurt/ greyfurt suyu tüketiminden sonra ince bağırsaklarda CYP3A4 içeriğinde önemli bir azalma olduğunu göstermektedir. Tüketilen greyfurt miktarının, inhibisyonunun derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak bu etkileşimlerde, tüketilen doz ve miktar yanında değişen bağırsak CYP3A4 seviyeleri ve greyfurt suyu konsantrasyonunun da önemli faktörler olduğu belirlenmiştir (27-29).

Greyfurt suyu ve varfarinin olası etkileşimini araştıran sınırlı klinik çalışmalar yayınlanmıştır. Bir çalışmada, greyfurt çekirdeği ekstresi (GSE), yaşam boyu varfarin kullanan iki hastaya 3 gün boyunca verilmiştir. Bir hastada 3 gün sonra küçük bir subkütan hematom gelişmiş ve INR değeri 7,9 olarak kaydedilmiştir. Bir olgu sunumunda ise, greyfurt suyunun supratherapötik INR'de potansiyel bir faktör olduğu bulunmuştur. Greyfurt/ greyfurt suyunun etkisi ve farmakokinetik profili CYP3A4 üzerinden varfarin ile etkileştiğinden, gerçek klinik etkisi tartışılabilir de etkileşimi açıklamaktadır. Çalışmalarda farklı ürün ve miktarlarda greyfurt suyu / özü kullanılmıştır ve ince bağırsakta CYP3A4 ekspresyonundaki bireysel farklılıkların dikkate alınması gereken diğer bir faktör olduğu ortaya konmuştur. Greyfurt tüketiminin hastalarda yükselen INR'nin kesin nedeni olduğunu kesin olarak söylemek mümkün olmasa da, greyfurt yemek veya greyfurt suyu içmek isteyen varfarin hastalarının yakın takibi ve izlenmesini düşünmek tedbirli bir karar olacaktır (30, 31).

Yeşil, yapraklı sebzeler ve bazı bitkisel yağlar önemli miktarlarda Vit K içerir ve fazla tüketilmeleri PT-INR'nin azalmasına neden olabilir. Tersine, Vit K'nın azalmış tüketimi veya emilimi (antibiyotik kullanımına bağlı gutflorada değişikliklere ikincil) ve Vit K'nın artması (ishale ikincil), PT-INR ve aşırı antikoagülasyonda ciddi artışlara neden olabilir. Benzer şekilde, biliyer tıkanıklık ve malabsorpsiyon da düşük Vit K seviyeleri ve aşırı antikoagülasyon ile ilişkilendirilmiştir (32).

Varfarin ile kan hemostazını ve antikoagülasyonu değiştirebilecek 58 farklı bitki tespit edilmiştir. Varfarin ile etkileşime girme konusunda en büyük potansiyeli gösteren bitkiler arasında sarımsak, zencefil, ginkgo, sarı kantaron ve ginseng yani normalde gıda olarak tüketilen ve terapötik amaçlar için kullanılan bitkiler bulunmaktadır. Genel olarak, bu bitkiler antikoagülasyonu çeşitli şekillerde uyararak varfarinin etkisini güçlendirebilir ve bu etkileşim ile ilişkili klinik sonuç

kanama riskinin artması olarak sonuçlanabilmektedir. Ginsengin başlıca aktif bileşenleri olan ginsenosidler, CYP1A2, trombosit agregasyonu ve tromboksan oluşumunu inhibe ederek, varfarinin antikoagülan etkisini marjinal olarak arttırdığını göstermektedir. Ginkgolides, Ginkgo biloba'nın başlıca kimyasal bileşenleridir ve inflamatuvar ve anti-trombosit özellikleri mevcuttur.

Klinik araştırmalar, standartlaştırılmış ginkgo ekstresinin (240 mg/d/1 hafta veya 100 mg/d/4 hafta) varfarinin farmakodinamiğini değiştirmediyi bildirmiştir. Bununla birlikte, varfarine ek olarak ginkgo alan hastalarda PT-INR'nin rutin olarak izlenmesi önerilmektedir (14).

Tablo 3

Yaygın olarak kullanılan ilaçların PT-INR üzerine etkisi (22).

PT- INR'yi arttıran ilaçlar	PT- INR'yi azaltan ilaçlar
Santral sinir sistemi üzerine etki eden ilaçlar	
Sitalopram ^a	Barbitüratlar ^a
Disulfuram	Karbamazepin ^a
Entakapon ^a	Klordiazepoksit
Fenitoin	Propofol
Fluoksetin	Etanol
Propoksifen	
Fluvoksamin	
Antiinflamatuvar ilaçlar	
Asetaminofen	Azatioprin
Allopurinol	Mesalazin
Selekoksib	Sulfasalazin
Dekstropropoksifen	
İndometazin	
İnterferon	
Metilprednizolon	
Fenilbutazon	
Piroksikam ^a	
Sulindac	
Sulfinpirazon	
Tramadol	
Diğerleri	
Simetidin ^a	Şelat yapıcı ajanlar
Omeprazol	Siklosporin
Orlistat	Etretinat
CMF	Grip aşısı
Danazol	Mentol
5 florourasil	Merkaptopurin
İfosfamid	Metimazol
Levamisol	Multivitamin takviyeler
Levonorgestrel	Raloksifen
Tamoksifen	
Zileuton ^a	

^aVarfarin ile klinik olarak anlamlı etkileşimler

Varfarin ve diğer bitkisel takviyelerin varfarinin farmakokinetiği ve farmakodinamiği üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada, sarı kantaron, ekinezya ve ginkgonun varfarin ile etkileşimi özellikle araştırılmıştır. Bu çalışmada sarı kantaronun S-varfarin klerensinin artması ve R-varfarin klerensinde önemli bir azalmaya neden olduğu, ekinezyanın varfarinin görünür klirensini arttırdığı ve ginkgonun ise varfarinin maksimum plazma konsantrasyonu, eğri altındaki alan ve yarılanma ömründe bir artış, klirensinde ise bir azalma ile sonuçlandığını göstermektedir (27). Başka bir çalışmada ise ginseng, zencefil, sarımsak ve kızılçık birlikte uygulandığında varfarinin farmakokinetik parametrelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (33). Bu çalışma sonuçlarından anlamlı sonuçların ortaya konulamamasının temel nedeni her bir çalışmanın birbirinden bağımsız planlanması ve incelenen farmakokinetik ve farmakodinamik ölçütlerin farklı olması ve çalışma tasarımlarının istatistiksel değerlendirilmelere olanak sağlayacak şekilde yapılmamasıdır.

Karmaşık farmakokinetik ve farmakodinamik profiline rağmen, varfarin hala en yaygın kullanılan oral anti-koagülan ajanlardan birisidir. Varfarin dar bir terapötik indekse sahip olup dikkatle izlenmelidir. Birçok gıda ve ilaç etkileşimi nedeniyle klinik olarak optimal antikoagülasyona zor olmaktadır. Bu etkileşimler varfarinin antikoagülan etkisini arttırabilir veya azaltabilir. Varfarin için gıda-ilaç etkileşimleri eğitimi ve düzenli INR takibi optimum tedavi için gerekliliklerdir.

Kaynaklar

1. Sawicka-Powierza JJ, Rogowska-Szadkowska D, Oltarzewska AM, Chlabicz S. Factors influencing activity of oral anticoagulants. Interactions with drugs and food. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2008; 24: 458-462.
2. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, Hylec EM, Schulman S, Go AS, Hughes M, Spencer FA, Manning WJ, Halperin JL, Lip GY. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th ed: American collage of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141: 531-575.
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(21): 2305-7.
4. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillion E. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol*. 2015; 95(5):389-404. doi: 10.1111/ejh.12610. Epub 2015 Jul 16. Review.
5. Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, Baldessin L, Racagni G, Corsini A, Bellosta S. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res*. 2018; 135:60-79. doi: 10.1016/j.phrs.2018.07.016. Epub 2018 Jul 21.
6. Selvi M, Önay S, Zencir C, Akgüllü Ç, Güngör H. CHADS2 ve CHA2DS2-VASc Skorları Koroner Arter Bypass Cerrahisi Sonrası Gelişen Atriyal Fibrilasyonunun Öngörücüsü müdür? *Koşuyolu Heart Journal* 2014; 17(3): 159-162.
7. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61194-4.
8. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1413-25. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.008; PMID: 22497820.
9. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillion E. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol*. 2015 Nov;95(5):389-404. doi: 10.1111/ejh.12610. Epub 2015 Jul 16. Review.
10. Vranckx P, Valgimigli M, Heidebuchel H. The Significance of Drug-Drug and Drug-Food Interactions of Oral Anticoagulation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2018;7(1):55-61. DOI: 10.15420/aer.2017.50.1.
11. Holford H.D.N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin Understanding the Dose-Effect Relationship. *Clinical Pharmacokinetics II*. 1986; 483-504.
12. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, Kitzmiller JP, Pepi M, Tremoli E, Baldassarre D. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017 Jul;31(4):193-203. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.001. Epub 2017 Feb 5. Review.
13. Leite P.M, Martins M.A.P, Castilho R.O. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2016; 83: 14-21.
14. Nutescu E.A, Shapiro N.L, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin. Drug Saf*. 2006; 5(3):433-451.
15. Poller L. International Normalized Ratios (INR): the first 20 years. *J Thromb Haemost* 2004;2: 849-60. DOI: 10.1111/j.15387836.2004.00775.x; PMID: 15140114.
16. Borgman M.P, Pendleton R.C, McMillin G.A et al. Prospective pilot trial of PerMIT versus standard anticoagulation service management of patients initiating oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2012; 108: 561-569.
17. Ertaş F.S. Statins with a perspective of lifelong therapy. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2009; 37: 161-167.
18. Bovill E.G., Fung M., Cushman M. Vitamin K and oral anticoagulation: thought for food. *Am. J. Med*. 2004; 116: 711-713.
19. Weizmann N., Peteson J.W., Haytowitz D. et al. Vitamin K content of fast foods and snack foods in the US diet. *J. Food Compos. Anal*. 2004; 17: 379-384.
20. Daniel M.W., Clark N.P., Kaatz S., Schnurr T. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016; 41: 187-205.
21. Kovacs M.J, Rodger M, Anderson D.R et al. Comparison of 10 mg and 5 mg warfarin initiation nomograms together with low molecular weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2003; 138: 714-719
22. Minno A.D., Frigerio B., Spadarella G., Ravani A., Sansaro D. et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Reviews*, 2017; 31: 193-203.
23. Ansell J., Hirsh J., Poller L., Bussey H., Jacobson A., Hylec E. The Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 204-233.
24. Holbrook A.M., Pereira J.A., Labiris R. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch. Intern. Med*. 2005; 165(10): 1095-1106.
25. Wingard L.B., O'Reilly R.A., Levy G., Pharmacokinetics of war-

- farin enantiomers: a search for intrasubject correlations. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1978; 23: 212-217.
26. Stading J.A, Skrabal M.Z, Faulkner M.A. Seven cases of interaction between warfarin and cyclooxygenase-2 inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*. 2001; 58: 2076-2080.
 27. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:957362. doi: 10.1155/2014/957362. Epub 2014 Mar 18. Review.
 28. Turkmenoglu FP, Kutsal YG, Dolgun AB, Diker Y, Baydar T. Evaluation of herbal product use and possible herb-drug interactions in Turkish elderly. *Complement Ther Clin Pract*. 2016 May;23:46-51. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.03.004. Epub 2016 Mar 18.
 29. Bailey D.G., Malcolm J., Arnold O. et al. Grapefruit juice-drug interactions. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1998; 46: 101-110.
 30. Sullivan DM, Ford MA and Boyden TW. Grapefruit juice and the response to warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55: 1581–1583.
 31. Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, Watkins PB. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2001; 69: 14-23.
 32. Rodriguez-Fragoso L, Martinez-Arismendi JL, Orosco-Bustos D, Reyes-E Jorge, Torres E, Burchiel SW. Potential risks resulting from fruit/ vegetable-drug interactions: effects on drug -metabolizing enzymes and drug transporters. *J Food Sci*. 2011 May;76(4): R112-24. doi: 10.1111/j.1750-3841.2011.02155.x. Review.
 33. Engelsen J, Nielsen J.D, Hansen K.E. Effect of coenzyme Q10 and ginkgo biloba on warfarin dosage in patients on long-term warfarin treatment: a randomized double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *Ugeskr Laeger*. 2003; 165: 1868-1871.

