

# Varfarin ile Oluşan İlaç ve Besin Etkileşimleri

## Drug and Food Interactions with Warfarin

Sinem Gürcü, Ebru Avcı, Özlem Kutsal

Eskişehir Şehir Hastanesi, Eczane Birimi, Eskişehir, Türkiye

### ABSTRACT

Warfarin, which is frequently used in the treatment of thromboembolism, is a potent anticoagulant. It is a narrow therapeutic index drug and there is a risk of bleeding when the therapeutic dose is exceeded. It interacts with many drugs and foods. Due to drug and food interactions, the effectiveness of treatment decreases or spontaneous bleeding occurs. Although drug interactions constitute a small part of adverse drug reactions, they are important because they cause predictable and preventable mortality and morbidity. Prevention of drug interactions provides shortened hospital stay, reduced readmission rate, and reduced treatment costs. Examining the treatment applied to patients in terms of drug interactions increases the effectiveness and reliability of the treatment. The purpose of this review is to increase the knowledge level of warfarin on drug and food interactions.

**Key words:** Warfarin, drug interactions, food-drug interactions.

### ÖZET

Tromboembolizm tedavisinde sıklıkla kullanılan varfarin, güçlü bir antikoagülandır. Dar terapötik indeksli bir ilaçtır ve terapötik doz aşıldığında kanama riski oluşmaktadır. Birçok ilaç ve besin ile etkileşimi söz konusudur. İlaç ve besin etkileşimleri sebebi ile tedavi etkinliği azalmakta veya spontan kanamalar meydana gelmektedir. İlaç etkileşimleri advers ilaç reaksiyonlarının küçük bir kısmını oluşturmalarına rağmen, öngörülebilir ve önenebilir mortalite ve morbidite sebebi olması nedeni ile önemlidir. İlaç etkileşimlerinin önlenmesi hastanede kalış süresinin kısalmasını, yeniden başvuru oranının azalmasını ve tedavi maliyetlerinin azalmasını sağlar. Hastalara uygulanan tedavinin ilaç etkileşimleri açısından incelenmesi, tedavi etkinliğini ve güvenilirliğini artırmaktadır. Bu derlemenin amacı, varfarinin ilaç ve besin etkileşimleri hakkında bilgi düzeyinin artırılmasıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Varfarin, ilaç etkileşimleri, besin-ilaç etkileşimleri.

### INTRODUCTION

Varfarin, kumarin türevi oldukça güçlü bir antikoagülan bileşiktir. 1920'li yıllarda "sweet clover (melilotus alba)" isimli yonca bitkisini yiyen sığırlarda kanama görülmesi üzerine inceleme yapılmış ve 1940 yılında Dr. Karl Paul Link tarafından kanamaya yol açan maddenin dikumarol olduğu saptanmıştır (1). Önceleri, fare zehri olarak kullanılan bu madde daha sonrasında atriyal fibrilasyon, venöz ve arteriyel tromboz tedavisinde oral olarak uygulanmaya başlanmıştır (2).

Etkisini, karaciğerde K vitaminine bağımlı olarak üretilen pıhtılaşma faktörlerinin (protrombin, faktör VII, faktör IX ve faktör X) sentezlerini inhibe ederek kanın pıhtılaşmasını geciktirerek gösterir. Etkisi 48 – 72 saat aralığında başlar. Sodyum tuzu şeklinde kullanılır ve biyoyararlanımı %100'e yakındır. Plazmada %97 oranında albümine bağlı olarak taşındığından renal

eliminasyonu yavaştır. Plazma yarı ömrü (t ½) 36-48 saattir. Karaciğerde CYP2C9 ve vitamin K epoksit redüktaz (VKORC1) enzimleri ile inaktif metabolitlerine dönüştürülür (3). Varfarinin terapötik indeksi dardır ve metabolizmasında etkili enzimin genetik polimorfizmi, beslenme ve K vitamini içeren besin alım miktarı, beraber kullanılan ilaçlar ile etkinliği değişmektedir (3, 4).

İlaç etkileşimleri, iki veya daha fazla ilacın beraber kullanımında görülür ve tedaviyi çoğunlukla olumsuz şekilde etkiler. Etkileşimler, mortalite ve morbidite oranlarının artmasına, tedavi ve iyileşme sürelerinin uzamasına ve ayrıca ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. Özellikle de terapötik indeksi dar olan ilaçlarla etkileşim daha çok risk oluşturmaktadır. İlaç etkileşimleri, hastanın yaşı, mevcut hastalığı, genetik yapısı gibi bireysel etmenler sebebi ile hastadan hastaya değişim göstermektedir (5-8).

ilaç etkileşimleri; ilaçlardan birinin diğer ilacın absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve emilimini değiştirmesiyle oluşan farmakokinetik etkileşimler ve ilacın plazmadaki konsantrasyonunu değiştirmeden oluşan farmakodinamik etkileşimler şeklinde sınıflandırılabilir (6-8).

## VARFARİN - İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Varfarinin farmakokinetiğini değiştiren etkileşimler, absorpsiyon düzeyindeki etkileşimler ile izoenzim CYP2C9'un indüksiyonu veya inhibisyonu ile antikoagülan etkisinin değişimine neden olan metabolizma düzeyindeki etkileşimleri kapsar. Buna ek olarak, ilacın vücut kompartmanlarındaki dağılımı ve plazma proteinlerine bağlı olan veya serbest varfarin fraksiyonu oranındaki değişimler antikoagülan aktiviteyi etkiler (9-11).

Belirlenmiş sınırlı klinik durumlar haricinde, varfarin ve antitrombotik ajanların birlikte rutin kullanımından kaçınılması tavsiye edilmektedir. Trombosit işlevini etkileyen ilaçlar, varfarin ile sinerjik bir farmakodinamik

etkileşime sahiptir; bu nedenle eşzamanlı kullanım, PT (Protrombin zamanı) – INR (International Normalized Ratio)'de önemli artışlara ve dolayısıyla artmış kanama riskine neden olabilir (12, 13).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), siklooksijenaz enzimleri COX-1 ve COX-2'yi inhibe ederek prostaglandin (PG) sentezini azaltır. Siklooksijenaz enzim aktivasyonu, araşidonik asitten prostaglandin ve tromboksan oluşumunda rol oynamaktadır. Prostaglandinler, gastrointestinal sistem mukozasının hasarına karşı koruyucu görev alır (14). NSAİİ'ler, antitrombotik etkileri ve gastrik mukozal hasara neden olmaları nedeniyle varfarinin kanama etkisini potansiyalize eder (15). Özellikle yaşlı hastalarda ve peptik ülser öyküsü olan hastalarda bu risk daha fazladır (16). Sıklıkla analjezik ve antipiretik olarak kullanılan parasetamol, trombosit fonksiyonunu değiştirmez; ancak birkaç gün boyunca 2 g / gün dozlarda parasetamolün varfarin ile birlikte kullanılması, varfarinin farmakodinamik etkisini arttırmaktadır (17, 18).

Tablo 1. Varfarin ile etkileşim gösteren bazı ilaçlar

Etkileşim Düzeyi	Varfarinin Etkisinde Potansiyalizasyon	Varfarinin Etkisinde İnhibisyon
Yüksek	Parasetamol <sup>(17, 18)</sup>	Barbitüratlar <sup>(4, 40)</sup>
	NSAİDler <sup>(15)</sup>	Karbamazepin <sup>(41)</sup>
	Siprofloksasin <sup>(23)</sup>	Mesalamin <sup>(42)</sup>
	Diltiazem <sup>(35)</sup>	Rifampin <sup>(42)</sup>
	Flukonazol <sup>(23)</sup>	
	Metronidazol <sup>(4)</sup>	
	Omeprazol <sup>(36)</sup>	
	Propafenon <sup>(4, 37)</sup>	
	Propranolol <sup>(38, 39)</sup>	
	Sertralin <sup>(24)</sup>	
Orta	Amoksisilin + klavunat <sup>(43)</sup>	
	Azitromisin <sup>(44)</sup>	
	Amitriptilin <sup>(45)</sup>	
	Fluoksetin <sup>(26)</sup>	
	Duloksetin <sup>(27)</sup>	
	Tramadol <sup>(46)</sup>	

Bazı kinolon antibiyotiklerinin, varfarin ve diğer kumarin antikoagülanlarının hipoprotrombinemik etkisini artırdığı bildirilmiştir (19, 20). Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, varfarin metabolizmasının inhibisyonunu veya K vitamini sentezleyen bağırsak florasının baskılanmasına bağlı olarak bazı pıhtılaşma faktörlerinin baskılandığı düşünülmektedir (21). Orfila ve arkadaşları, varfarin kullanan hastaların tedavisine levofloksasin eklenmesi ile INR değerlerinin yükselmesi arasında korelasyon olduğunu belirtmiştir. Bu nedenle varfarin kullanan hastalarda farklı bir antibiyotik tercih edilmesi, bu mümkün değil ise INR izleme sıklığının artırılması tavsiye edilmiştir (22). Schelleman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada varfarin tedavisi süren hastalarda antimikrobiallerin (siprofloksasin, flukonazol, amoksisilin veya levofloksasin) kullanımı ile gastrointestinal kanama sebebi ile hastaneye yatış riskinin arttığı bildirilmiştir (23).

Trisiklik antidepresanlar (TSA), ortostatik hipotansiyon, sinüs taşikardisi ve kalp iletim bozukluğu gibi bazı advers etkilere neden olduğundan, aritmi ve benzeri kardiyovasküler hastalığı (KVH) olan veya KVH riski yüksek olan bireylerde kullanımı önerilmemektedir; varfarin ile de orta derecede etkileşime girebilir (24).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) sıklıkla reçetelenen antidepresan ilaç grubudur. SSGİ ve varfarin etkileşimleri ciddi klinik sonuçlara yol açabilmektedir. Trombosit agregasyonunu engelleyerek doğrudan kanama riskini artırabilir veya CYP2C9 inhibisyonu ile varfarinin oksidatif metabolizasyonunu azaltabilirler (25). Sertralin, plazma albüminine güçlü bir

şekilde bağlanır ve CYP2C9 üzerinde inhibitör etkiye sahiptir, ancak bu inhibitör etki klinik pratikte daha az görülmektedir (24). Fluoksetin, plazma albümini için yüksek afinite ve orta derecede CYP2C19 inhibisyonu gösterir. Fluoksetin ve varfarin arasındaki etkileşimlerin ortaya çıkabileceği ve bunun terapötik yanıtta ve toksisitede artışa yol açabileceği kaydedilmiştir (26). Sıkça reçete edilen duloksetin, CYP1A2 enzimini zayıf şekilde inhibe eder ancak plazma albüminine güçlü bir şekilde bağlanır. Bu nedenle varfarinin plazma konsantrasyonunu artırarak muhtemelen toksik bir etkiye neden olabilir (27). Ketiapin, CYP3A4 substratıdır ve yapılan çalışmalar INR değerinde artışa sebep olduğunu göstermiştir (28, 29).

Oral kontraseptiflerin varfarin ile etkileşimi mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır ve birden fazla mekanizma olduğu düşünülmektedir. Olası iki mekanizma, oral kontraseptiflerin K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezini artırdıkları için tromboz riskini plaseboya kıyasla 4-5 kat artırması ve etinil estradiolün CYP1A2 ve CYP2C19'u inhibe etmesidir. Bu ilaçların başlanması veya ilaç değişikliklerinde INR takibinin daha sık yapılması önerilmektedir (30). Tablo 1'de varfarinin etkisini potansiyalizasyon ile arttıran ve inhibisyon ile azaltan ilaçlar bulunmaktadır. Etkileşim düzeyleri yalnızca yüksek ve orta seviyede olanlar alınmıştır.

## VARFARİN-BESİN ETKİLEŞİMLERİ

Her besinin farklı bir kimyasal bileşimi vardır ve ilaçlar belirli besinlerle birlikte alındığında o ilacın

Tablo 1. Varfarin ile etkileşim gösteren bazı besinler

Etkileşim Düzeyi	Varfarinin Etkisinde Potansiyalizasyon	Varfarinin Etkisinde İnhibisyon
Yüksek	Balık yağı <sup>(47)</sup>	K Vitamini içeren Besinler (Brokoli, ıspanak, turp, lahanası, karnabahar.) <sup>(33)</sup>
	Mango <sup>(48)</sup>	
	Sarımsak <sup>(33)</sup>	
	Koenzim Q <sup>(33)</sup>	
Orta	Greyfurt suyu <sup>(34)</sup>	Soya sütü <sup>(50)</sup>
	Nar suyu <sup>(31,32)</sup>	

farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde değişikliklere neden olmaktadır. Besinler, varfarinin metabolize edildiği karaciğer enzimlerinin aktivitelerini değiştirdiğinden, varfarinin vücuttaki etkinliği de beslenmeye bağlı olarak değişebilmektedir. Varfarin kullanımında da ilaçlarla olan etkileşimin dışında besinlerle olan etkileşim mutlaka değerlendirilmelidir (31).

Varfarin ile besinlerin etkileşimi, CYP1A2, CYP3A4 ve CYP2C9 enzimlerinin inhibisyonu veya indüksiyonuna sebep olur ve varfarinin etkisi değişir. Örneğin; nar suyunun, CYP3A VE 2C9 enzimlerini inhibe ettiği ve buna bağlı olarak varfarinin etkisini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (31, 32).

Varfarinin antikoagülan etkisi K vitamini bağımlı Faktör II (protrombin), Faktör VII ve X'un gama karboksilasyonuna bağlıdır. Bu yüzden K vitamini içeren besinlerin alınması pıhtılaşma faktörlerinin sentezini direkt olarak etkilemektedir. K vitamini içeren besinler INR'yi düşürerek varfarinin etkinliğini azaltır (33).

Ancak katılımcı sayısı sınırlı olan birkaç klinik çalışmada sadece grefurt suyu ve yaban mersininin varfarin ile etkileştiği saptanmıştır (34).

Tablo 2'de bazı besinlerin varfarin ile etkileşimleri gösterilmiştir.

**Çıkar Çatışması Bildirimi:** Yazarların bu eser ile ilgili çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek Açıklaması:** Bu eser için finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Stahmann MA, Huebner CF, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent. J Biol Chem. 1941; 138: 513-27.
2. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD001927.

3. Hirsh J, Dalen J, Anderson D, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest. 2001; 119(1 Suppl):8-21.
4. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, et al. Interactions of warfarin with drugs and food. Ann Intern Med. 1994 Nov 1;121(9):676-83.
5. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. Ann Pharmacother. 2002 Sep;36(9):1331-6.
6. Jonker DM, Visser SA, van der Graaf PH, et al. Towards a mechanism-based analysis of pharmacodynamic drug-drug interactions in vivo. Pharmacol Ther. 2005 Apr;106(1):1-18.
7. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA. 2003 Apr 2;289(13):1652-8.
8. Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions: Role of cytochrome P450 enzymes. J Clin Pharm Ther. 1998 Dec;23(6):403-16.
9. Serlin MJ, Breckenridge AM. Drug interactions with warfarin. Drugs. 1983 Jun;25(6):610-20.
10. Wittkowsky AK. Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. Semin Vasc Med. 2003 Aug;3(3):221-30.
11. Tadros R, Shakib S. Warfarin--indications, risks and drug interactions. Aust Fam Physician. 2010 Jul;39(7):476-9.
12. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. BMJ. 2002 Oct 12;325(7368):828-31.
13. Delaney JA, Opatrný L, Brophy JM, et al. Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. CMAJ. 2007 Aug 14;177(4):347-51.
14. Marnett LJ, Rowlinson SW, Goodwin DC, et al. Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2 mechanisms of catalysis and inhibition. J Biol Chem. 1999 Aug 13;274(33):22903-6.
15. Chan TY. Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs: mechanisms, clinical significance, and avoidance. Ann Pharmacother. 1995 Dec;29(12):1274-83.
16. Musumba C, Pritchard DM, Pirmohamed M. Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Sep 15;30(6):517-31.
17. Zhang Q, Bal-dit-Sollier C, Drouet L, et al. Interaction between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral anticoagulants: a randomized controlled trial. Eur J Clin Pharmacol. 2011 Mar;67(3):309-14.
18. Mahe I, Bertrand N, Drouet L, et al. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Haematologica. 2006 Dec;91(12):1621-7.
19. Jones CB, Fugate SE. Levofloxacin and warfarin interaction. Ann Pharmacother. 2002 Oct;36(10):1554-7.

20. Carroll DN, Carroll DG. Interactions between warfarin and three commonly prescribed fluoroquinolones. *Ann Pharmacother.* 2008 May;42(5):680-5.
21. Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, et al. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *Am J Med.* 2012 Feb;125(2):183-9.
22. Mercadal Orfila G, Gracia García B, Leiva Badosa E, et al. Retrospective assessment of potential interaction between levofloxacin and warfarin. *Pharm World Sci.* 2009 Apr;31(2):224-9.
23. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, et al. Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Nov;84(5):581-8.
24. Duncan D, Sayal K, McConnell H, et al. Antidepressant interactions with warfarin. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998 Mar;13(2):87-94.
25. Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology.* 2012 Oct 30;79(18):1862-5.
26. Teles JS, Fukuda EY, Feder D. Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. *Einstein (Sao Paulo).* 2012 Jan-Mar;10(1):110-5.
27. Monastero R, Camarda R, Camarda C. Potential drug-drug interaction between duloxetine and acenocoumarol in a patient with Alzheimer's disease. *Clin Ther.* 2007 Dec;29(12):2706-9.
28. Rogers T, de Leon J, Atcher D. Possible interaction between warfarin and quetiapine. *J Clin Psychopharmacol.* 1999 Aug;19(4):382-3.
29. Yang FW, Liang CS. Multiple intracerebral hemorrhages in an elderly patient after adding quetiapine to a stable warfarin regimen. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011 May-Jun;33(3):302.e1-2.
30. Zingone MM, Guirguis AB, Airee A, et al. Probable drug interaction between warfarin and hormonal contraceptives. *Ann Pharmacother.* 2009 Dec;43(12):2096-102.
31. Choi S, Oh DS, Jerng UM. A systematic review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of herbal medicine with warfarin. *PLoS One.* 2017 Aug 10;12(8):e0182794.
32. Komperda KE. Potential interaction between pomegranate juice and warfarin. *Pharmacotherapy.* 2009 Aug;29(8):1002-6.
33. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol.* 2005 Feb;45(2):127-32.
34. Norwood DA, Parke CK, Rappa LR. A Comprehensive Review of Potential Warfarin-Fruit Interactions. *J Pharm Pract.* 2015 Dec;28(6):561-71.
35. Stoylich AM, Lucas BD, Mohiuddin SM, et al. Further elucidation of pharmacokinetic interaction between diltiazem and warfarin. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996 Feb;34(2):56-60.
36. Sutfin T, Balmer K, Boström H, et al. Stereoselective interaction of omeprazole with warfarin in healthy men. *Ther Drug Monit.* 1989;11(2):176-84.
37. Kates RE, Yee YG, Kirsten EB. Interaction between warfarin and propafenone in healthy volunteer subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1987 Sep;42(3):305-11.
38. Bax ND, Lennard MS, Tucker GT, et al. The effect of beta-adrenoceptor antagonists on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin after a single dose. *Br J Clin Pharmacol.* 1984 May;17(5):553-7.
39. Scott AK, Park BK, Breckenridge AM. Interaction between warfarin and propranolol. *Br J Clin Pharmacol.* 1984 May;17(5):559-64.
40. Robinson DS, MacDonald MG. The effect of phenobarbital administration on the control of coagulation achieved during warfarin therapy in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1966; 153: 250-3.
41. Thijssen HH, Flinois JP, Beaune PH. Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2000 Nov;28(11):1284-90.
42. Marinella MA. Mesalamine and warfarin therapy resulting in decreased warfarin effect. *Ann Pharmacother.* 1998 Jul-Aug;32(7-8):841-2.
43. Davydov L, Yermolnik M, Cuni LJ. Warfarin and amoxicillin/clavulanate drug interaction. *Ann Pharmacother.* 2003 Mar;37(3):367-70.
44. Glasheen JJ, Fugitt RV, Prochazka AV. The risk of overanticoagulation with antibiotic use in outpatients on stable warfarin regimens. *J Gen Intern Med.* 2005 Jul;20(7):653-6.
45. Williams JR, Griffin JP, Parkins A. Effect of concomitantly administered drugs on the control of long term anticoagulant therapy. *Q J Med.* 1976 Jan;45(177):63-73.
46. Hedenmalm K, Lindh JD, Sawe J, et al. Increased liability of tramadol-warfarin interaction in individuals with mutations in the cytochrome P450 2D6 gene. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Jul;60(5):369-72.
47. Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. *Ann Pharmacother.* 2004 Jan;38(1):50-2.
48. Monterrey-Rodríguez J. Interaction between warfarin and mango fruit. *Ann Pharmacother.* 2002 May;36(5):940-1.
49. Blickstein D, Shaklai M, Inbal A. Warfarin antagonism by avocado. *Lancet.* 1991 Apr 13;337(8746):914-5.
50. Cambria-Kiely JA. Effect of soy milk on warfarin efficacy. *Ann Pharmacother.* 2002 Dec;36(12):1893-6.

Cite as: Gürcü S, Avcı E, Kutsal Ö. Drug and Food Interactions with Warfarin. *Eskisehir Med J.* 2020; 2 (1): 43-47.