

УДК 616.1/8-002.2:615.24:615.281

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.11 EDN: IFACCP

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВАРФАРИНА С ЛЕВОФЛОКСАЦИНОМ У ПАЦИЕНТКИ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

© Сулейманова С.В., Байгишиева А.А., Каримова А.М., Маммаев С.Н.

*Дагестанский государственный медицинский университет, Россия, Махачкала, 1367000, пл. Ленина, 1**Резюме*

Цель. Продемонстрировать случай взаимодействия варфарина с левофлоксацином у пациентки с коморбидной патологией.

Методика. Пациентка Ч., 70 лет находилась в кардиологическом отделении ГБУ РД «Республиканской клинической больницы имени А.В. Вишневого». Проведены опрос, физикальное обследование и лабораторные и инструментальные исследования.

Результаты. Клинический случай взаимодействия варфарина с левофлоксацином у пациентки 70 лет с коморбидной патологией. Клинический диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III ФК. Синдром слабости синусового узла. Фибрилляции предсердий, пароксизмальная форма. Гипертоническая болезнь III стадии. Артериальная гипертензия 2 степени. Риск сердечно-сосудистых осложнений IV (очень высокий). Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (65%) I ст, II ФК по NYHA. Состояние после протезирования митрального клапана механическим протезом Мединж №29, ушивание ушка левого предсердия от 20.11.2018 г. Имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора Medtronic Adapta, режим стимуляции DDD = AA1. Видеоторакоскопическая (VATS) атипичная резекция нижней доли правого легкого, биопсия диафрагмы и средостения от 22.08.23 г. Внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония средней степени тяжести. Дыхательная недостаточность II ст. Рак верхней доли правого легкого с ателектазом верхней доли. MTS в правую плевральную полость с опухолевым плевритом 4 степени 2 клинической группы. T3N2M1. Железodefицитная анемия легкой степени. Проведенная терапия: варфарин 3,75 мг 1 р/д, омега-3 20 мг 2 р/д, амиодарон 200 мг 1 р/д, бисопролол 2,5 мг 1 р/д, азилсартан 20 мг 1 р/д, верошпирон 25 мг 1 р/д, фуросемид 20 мг 1 р/д в течение трех дней, затем переведена на торасемид 10 мг 1 р/д, диакарб 250 мг 1 р/д 1 день, АЦЦ Лонг 600 мг 1 р/д, сорбифер дурулес 100 мг 2 р/д, бифидин 1 капсула 1 р/д, свежезамороженная плазма, левофлоксацин 500 мг 2 р/д в/в капельно. На третьи сутки терапии варфарин отменен в связи с появлением геморрагического синдрома и увеличением уровня МНО до 8,4. На четвертые сутки проведена замена левофлоксацина на меропенем 1г 3 р/д в/в капельно с положительной динамикой.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует возможность лекарственного взаимодействия антагониста витамина К варфарина и фторхинолона левофлоксацина и необходимость тщательного мониторинга МНО у пациентов с коморбидной патологией.

Ключевые слова: варфарин, левофлоксацин, коморбидность, межлекарственные взаимодействия, МНО, клинический случай

CLINICAL CASE OF INTERACTION OF WARFARIN WITH LEVOFLOXACIN IN A PATIENT WITH COMORBID PATHOLOGY

© Suleymanova S.V., Baigishieva A.A., Karimova A.M., Mamaev S.N.

*Dagestan State Medical University, 1, Lenin Square, 367000, Makhachkala, Russia**Abstract*

Objective. To demonstrate a case of interaction between warfarin and levofloxacin in a comorbid patient.

Methods. Patient Ch., 70 years old, was admitted to the cardiology department of the SBI of the Republic of Dagestan "Republican Clinical Hospital named after A.V. Vishnevsky". A survey, physical examination, and laboratory and instrumental studies were conducted.

Results. A clinical case of the interaction of warfarin with levofloxacin in a 70-year-old patient with comorbid pathology is presented. Clinical diagnosis: coronary heart disease; angina pectoris of tension III

FC; sinus node weakness syndrome; paroxysmal form of atrial fibrillation; hypertension of the III stage; arterial hypertension of the 2nd degree; risk of cardiovascular complications IV; chronic heart failure I st, II FC according to NYHA; condition after mitral valve replacement with mechanical prosthesis Medinj No.29; suturing of the auricle of the left atrium from 11/20/2018 Implantation of a two-chamber pacemaker Medtronic Adapta, stimulation mode DDD = AAI; Videothoroscopic (VATS) atypical resection of the lower lobe of the right lung; biopsy of the diaphragm and mediastinum from 08/22.23; community-acquired right-sided lower lobe pneumonia of moderate severity, respiratory failure 1st.; cancer of the upper lobe of the right lung with atelectasis of the upper lobe; MTS into the right pleural cavity with tumorous pleurisy of the 4th degree of the 2nd clinical group; T3N2M1; mild iron deficiency anemia. Prescriptions: warfarin 3.75 mg p/day, omeprazole 20 mg 2 p/day, amiodarone 200 mg 1 p/day, bisoprolol 2.5 mg 1 p/day, azilsartan 20 mg 1 p/day, veroshpiron 25 mg p/day, furosemide 20 mg for three days, then transferred to torasemide 10 mg p/day, diacarb 250 mg 1 p/day 1 day, ACC long 600 mg 1 p/day, sorbifer 100 mg 2 p/day, bificin 1 capsule 1 p/day, freshly frozen plasma, levofloxacin 500 mg 2 times intravenous drip p/day. On the 2nd day of therapy, it was canceled due to an increase in INR levels to 8.4. From 09/15/2023, levofloxacin was replaced with meropenem 1g 3 r/d intravenously, with positive dynamics.

Conclusion. This clinical case demonstrates the possibility of drug interaction between vitamin K antagonist warfarin and fluoroquinolone levofloxacin and the need for careful monitoring of INR in patients with comorbid pathology.

Keywords: warfarin, levofloxacin; comorbidity, drug interactions, INR, clinical case

Введение

Одной из наиболее частых причин развития нежелательных эффектов комбинированной терапии являются межлекарственные взаимодействия [6]. Взаимодействие варфарина с лекарственными препаратами является одной из частых проблем в клинической практике врача. Антагонист витамина К (варфарин) известен своей переменной зависимостью «доза-эффект», узким терапевтическим диапазоном, потенциальным риском кровотечения и возможностью многочисленных лекарственных и пищевых взаимодействий [8, 11].

В основе частых нежелательных взаимодействий препарата лежит его метаболизм, опосредованный изоферментами цитохрома P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2 и CYP3A4). Основным катализатором метаболизма для S-энантиомера является фермент CYP2C9, а для R-энантиомера CYP1A2 и CYP3A4 [1].

Левифлоксацин является одним из наиболее часто назначаемых в клинической практике антибиотиков из группы фторхинолонов и эффективен против грамположительных, грамотрицательных и атипичных бактерий [15]. Взаимодействие варфарина со фторхинолонами происходит на фармакокинетическом уровне, а точнее на уровне метаболизма. Фторхинолоны являются ингибиторами цитохрома CYP1A2, что приводит к нарушению метаболизма варфарина и увеличению его концентрации, в следствии чего, повышается риск развития кровотечения, особенно у лиц пожилого возраста [2].

Цель исследования – описать случай повышения МНО в результате межлекарственного взаимодействия варфарина и левифлоксацина.

Методика

Пациентка Ч., 70 лет поступила в кардиологическое отделение Государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Республиканскую клиническую больницу» (ГБУ РД РКБ) имени А.В. Вишневого. Были проведены опрос, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования: общий и биохимический анализ крови, кровь на качественный тропонин и сывороточное железо, коагулограмма, общий анализ мочи, электрокардиография (ЭКГ), мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) плевральных полостей, рентгенография ОГК и плевральная пункция.

Описание клинического случая

Пациентка Ч., 70 лет находилась на стационарном лечении в отделении кардиологии ГБУ РД «РКБ имени А.В. Вишневого» с 12.09.2023 г. по 22.09.2023 г. Жалобы при поступлении: на давящие боли в левой половине грудной клетки с иррадиацией в левую руку, возникающие при подъеме по лестнице на 1 этаж, купирующиеся покоем или приемом 1 таблетки нитроглицерина. Одышку при минимальной физической нагрузке, выраженную слабость, кашель с трудноотделяемой мокротой, повышение температуры тела до 38,5°C. Из анамнеза известно, что пациентка длительно страдает артериальной гипертензией (АГ), максимальные цифры артериального давления (АД) 150/100 мм рт.ст. В 2018 г. была впервые выявлена недостаточность митрального клапана (МК) с регургитацией 3 степени и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП). 20.11.2018г. в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ставропольского края «Пятигорском краевом специализированном кардиохирургическом центре» проведена операция: протезирование МК механическим протезом Мединж №29 и ушивание ушка ЛП. В феврале 2021 г. была обследована в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) Сердечно-сосудистой хирургии (ССХ) имени А.Н. Бакулева, 01.03.21г проведено электрофизиологическое исследование сердца, в результате которого выявлены синдром слабости синусового узла (СССУ) и пароксизмальная форма ФП. 03.03.21г в НМИЦ ССХ имени А.Н. Бакулева была выполнена операция: имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора (ЭКС) Medtronic Adapta. В последующем неоднократно находилась на стационарном лечении. Регулярно принимала варфарин 3,75 мг под контролем МНО, амиодарон 200 мг и бисопролол 5 мг в сутки.

В августе 2023 г. в связи с нарастающей одышкой и слабостью была направлена на МСКТ ОГК, где обнаружили признаки рака легких, в связи с чем была дообследована и в плановом порядке направлена для оперативного вмешательства в торакальное отделение ГБУ РД «РКБ имени А.В. Вишневого», где был выставлен диагноз: Рак верхней доли правого легкого с ателектазом верхней доли. MTS в правую плевральную полость с туморозным плевритом 4 ст. 2 Клиническая группа. T3N2M1. 22.08.23 г. проведена видеоторакоскопическая (VATS) атипичная резекция нижней доли правого легкого, биопсия диафрагмы и средостения. Ухудшение состояния в начале сентября: стала отмечать нарастание одышки, слабость, появились отеки на стопах. В связи с чем, самостоятельно обратилась в приемно-диагностическое отделение ГБУ РД «РКБ имени А.В. Вишневого», и была госпитализирована в кардиологическое отделение.

Росла и развивалась соответственно возрасту. Туберкулез и вирусный гепатит отрицает. Аллергологический анамнез и наследственность неотягощены. Вредные привычки отрицает. Данные объективного осмотра: состояние больной средней степени тяжести. Сознание ясное. Положение в постели вынужденное, ортопноэ. ИМТ – 29 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Лимфатические узлы не увеличены. Отеки стоп. Температура 38°C.

Органы дыхания: грудная клетка цилиндрической формы, аускультативно в легких справа в нижних отделах ослабленное везикулярное дыхание, хрипов нет. Перкуторно-притупление легочного звука справа в нижних отделах. Тахипноэ, число дыхательных движений – 28 в минуту. Сатурация SpO₂ 93%. Органы кровообращения: область сердца – постторакотомический рубец по срединной линии грудной клетки. Верхушечный толчок в 5 межреберье по среднеключичной линии. Перкуторно: границы относительной тупости сердца левая – кнутри от левой срединно-ключичной линии, правая – по правому краю грудины, верхняя в 3 межреберье. Аускультативно: тоны приглушены, ритм правильный, мелодия протеза. Число сердечных сокращений – 75 уд. в мин. АД на правой руке – 110/70 мм рт.ст. АД на левой руке – 110/70 мм рт.ст. Шейные вены не набухшие. Органы пищеварения и мочеполовой системы: без особенностей.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований: в день поступления 12.09.2023 г. в общем анализе крови (табл.1) отмечался нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты – 9,9×10⁹/л, нейтрофилы – 85%), снижение уровня гемоглобина до 97 г/л, ускорение СОЭ до 63 мм/ч. В общем анализе мочи (табл. 2) отклонений выявлено не было. В биохимическом анализе крови (табл. 4) отмечалось увеличение СРБ до 247 мг/л. В коагулограмме (табл. 5) МНО – 1,7 на фоне продолжающегося приема варфарина. Сывороточное железо от 14.09.23 снижено до 4,2 мкмоль/л (норма 6-28 мкмоль/л). Д-димер от 14.09.23 повышен и составляет 1,4 мг/л (норма до 0,5 мг/л). Тропониновый тест от 12.09.23 отрицательный. Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕПІ) составила 98 мл/мин/1,73м².

Таблица 1. Клинический анализ крови

Дата	Нб* г/л (110 - 160)	ЦП* (0,8- 1,2)	Э* 10 ¹² /л (3,5- 5,5)	Л* 10 ⁹ /л (4,0- 9,0)	С* % (50- 70)	П* % (1-5)	Лим.* 10 ⁹ /л (0,8- 4,0)	Эоз,* 10 ⁹ /л (0,02- 0,5)	М* % (3,0- 12)	Т* 10 ⁹ /л (100- 400)	Б* 10 ⁹ /л (0,00- 0,10)	СОЭ* мм/ч (2-16)
12.09	97	0,9	3,7	9,9	85	-	4,7	0,1	9,4	307	0,1	63
15.09	91	-	3,5	9,4	85	-	4,5	0,7	9,4	-	0,2	58
18.09	97	-	3,6	9,0	83	3	7	1,4	6	-	0,2	67
19.09	90	0,9	3,4	8,5	83	-	8	-	6,7	377	-	65

Примечание* Нб – гемоглобин, ЦП – цветовой показатель, Э-эритроциты, Л-лейкоциты, С-сегментоядерные, Лим-лимфоциты, Эоз - эозинофилы, М-моноциты, Т-тромбоциты, Б – базофилы, П-палочкоядерные, СОЭ-скорость оседания эритроцитов

Таблица 2. Клинический анализ мочи

Дата	Цвет	Прозр.*	Реак.* (5-6)	Уд. вес* (1003- 1035)	Белок (отр.)	Глюкоза (отр.)	Лейк.* (6-8 в п/з)	Эрит.* (0-2 в п/з)	Эпит.* (0-5 в п/з)	Крист солей (отр.)
13.09	с/ж	полн	кисл	1004	нет	-	2-4-6	0-0-1	2-3	-
21.09	с/ж	полн	кисл	м/м	0,03	-	2-3-4	0-0-2	2-4	-

Примечание* Прозр. – прозрачность, Реак. – реакция, Уд.вес - удельный вес, Лейк. - лейкоциты, Эрит.- эритроциты, Эпит.- эпителий, Крист. солей - кристаллы солей

Таблица 3. Биохимия крови

Дата	АЛТ* Ед/л (6,0- 40,0)	АСТ* Ед/л (6,0- 40,0)	Креати- нин мкмоль/л (44-115)	Моче- вина ммоль/л (1,7-8,3)	Глюко- за ммоль/л (3,9-6,4)	Общий белок г/л (64-83)	Альбу- мин г/л (35-53)	Общий били- рубин мкмоль/л (3,4 - 17,1)	ТГ* ммоль /л (0,45- 1,7)	ЛПВП* ммоль/л (1,4- 1,55)	Холесте- рин ммоль/ л (3,0- 6,0)
13.09	39	33	58,9	-	5,2	65	38	10	1,2	-	4,2
18.09	-	-	53	3,9	5,5	55	32	-	-	-	-

Примечание* ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза

Таблица 4. Динамика СРБ

Дата	12.09	13.09	14.09	15.09	17.09	19.09
СРБ, мг/л (0-5)	247	197	193	190	82	76

Примечание* СРБ – С реактивный белок

Таблица 5. Коагулограмма

Дата	Фибриноген «А», г/л (2-4)	ПТИ* % (95-105)	МНО* (0,9-1,1)	Тр вр,* сек. (11-18)	АЧТВ*сек. (28-40)
12.09	-	-	1,7	-	40
14.09	-	31	8,4	73	43
15.09	-	-	не определяется	-	48
16.09	-	42	4,2	-	-
17.09	-	49	3,0	-	31
18.09	7,9	51	2,3	-	28
19.09	-	55	1,7	-	-
20.09	7,9	56	1,62	-	25,5
21.09	7,1	58	1,72	-	27,1
22.09	-	57	1,6	-	27

Примечание* ПТИ – протромбиновый индекс, МНО – международное нормализованное отношение, Тр. вр. – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Таблица 6. ЭКГ

12.09.23 г.	Ритм синусовый навязанный ЭКС. ЧСС 80 в мин.
13.09.23 г.	Ритм синусовый навязанный ЭКС. ЧСС 75 в мин.

ЭхоКГ от 13.09.23 г. Состояние после протезирования МК механическим протезом (PG max/inn 16/6 мм рт.ст.). Расширение левого и правого предсердий в длину. Митральная регургитация 1-2 степени. Локальная сократимость миокарда левого желудочка не нарушена. Глобальная систолическая функция левого желудочка удовлетворительная (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по Teichholz – 65%). Уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана. В полости правого предсердия визуализируется тень ЭКС.

Таблица 7. УЗИ плевральных полостей

12.09.23 г.	В правой плевральной полости визуализируется выпот в V=140 мл.
18.09.23 г.	В правой плевральной полости визуализируется выпот неоднородной структуры V=160 мл, слева – следы.

МСКТ ОГК от 12.09.23: картина гидроторакса справа с ателектазом верхней и средней доли. Нижнедолевая пневмония справа. Плевральная пункция от 14.09.23: Аспирировано около 60-70 мл серозно-геморрагической жидкости.

Рентгенография ОГК от 21.09.23: Правосторонняя нижнедолевая пневмония. Правосторонний выпотной плеврит.

Был выставлен клинический диагноз: Основной: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III ФК. НРС: CCCY. Пароксизмальная форма ФП. Риск тромбоза по шкале CHA₂DS₂-VASc – 3 балла, риск кровотечений по шкале HAS BLED – 3 балла. Фон: ГБ III стадии. АГ 2 степени. Риск ССО IV (очень высокий) Осложнения: ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (65%) I ст, II ФК по NYHA.

Операции: Состояние после протезирования МК механическим протезом Мединж №29, ушивание ушка ЛП от 20.11.2018 г. Имплантация двухкамерного ЭКС Medtronic Adapta, режим стимуляции DDD = AAI. Видеоторакоскопия (VATS) атипичная резекция нижней доли правого легкого, биопсия диафрагмы и средостения от 22.08.23 г.

Сопутствующий: Внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония, средней степени тяжести. ДН II ст. Рак верхней доли правого легкого с ателектазом верхней доли. MTS в правую плевральную полость с опухолевым плевритом 4 стадии, 2 клиническая группа. T3N2M1. Железодефицитная анемия легкой степени.

На основании клинического диагноза с первого дня были назначены: варфарин – 3,75 мг 1 р/д, омепразол – 20 мг 2 р в/д, амиодарон – 200 мг 1р/д, бисопролол – 2,5 мг 1р/д, азилсартан – 20 мг 1 р/д, верошпирон – 25 мг 1 р/д, фуросемид – 20 мг 1 р/д в течение трех дней, затем переведена на торасемид – 10 мг 1 р/д, диакарб – 250 мг 1 р/д 1 день, АЦЦ Лонг – 600 мг 1 р/д, сорбифер дурулес – 1 таблетка 2 р/д, бифидин – 1 капсула 1 р/д.

Согласно стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) выбор антибактериального препарата определяется типом пациента по стратификации госпитализированных пациентов и риском неблагоприятного прогноза пневмонии по шкале CURB-65 [5, 7]. Пациентка относилась ко II типу (критерии: обращение за медицинской помощью/госпитализация в последние 3 месяца, предшествующая антибактериальная терапия в последние 90 дней), а по прогнозу по шкале CURB-65 (критерии: ЧДД – 30 в/мин и возраст больше 65 лет) соответствовала 2 баллам. Учитывая вышеуказанное, а также принимая во внимание тяжелую сопутствующую патологию (рак легких) и факт приема классических цефалоспоринов 3 поколения во время последней госпитализации, в качестве антибактериальной терапии пневмонии был выбран левофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в/в капельно. На третьи сутки терапии (14.09.23 г.) варфарин был отменен в связи с появлением прожилок крови в мокроте и увеличением уровня МНО до 8,4 (табл.5) до достижения целевых значений МНО. 14.09., 15.09. и 16.09. показатели МНО составили 8,4, не определялся и 4,2 соответственно (таб. 5). 17.09. МНО – 3,0 прием варфарина возобновлен в дозе 2,5 мг. 18.09.23 г. МНО достигло значений 2,3. 19.09.23 г. МНО – 1,7, а 22.09. – 1,6 (табл.5). Было решено сохранить дозу варфарина 2,5 мг, несмотря на недостижение целевых уровней МНО 2,0-3,0, в связи с лабильным МНО и сопутствующим раком легких.

С 15.09.23 г. была проведена замена левофлоксацина на меропенем 1г 3 р/д в/в капельно, в связи с ухудшением состояния пациентки на четвертые сутки (SpO₂ 87-89%, выраженная одышка, отсутствие динамики температуры тела 37,8°C) данную терапию пациентка получала до 22.09.23 г. На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось: уменьшилась одышка, температура тела снизилась до 37°C, SpO₂ выросла до 90-92%, острофазовые показатели в динамике снизились (лейкоциты – 8,5*10⁹/л; СРБ – 76 мг/л).

В связи с уменьшением уровня альбуминов до 32 г/л, общего белка до 55 г/л в сыворотке крови (табл. 3) и нарастанием отеков до нижней трети голеней, 20.09.23 г. пациентке была назначена инфузия свежемороженой плазмы. В динамике 22.09.23 г. уровень альбумина и общего белка составил 64 г/л и 38 г/л соответственно, объективно отеки уменьшились и определялись только на стопах.

Обсуждение клинического случая

В зарубежных ретроспективных исследованиях можно найти различные результаты изучения вопроса о влиянии одновременного применения левофлоксацина и варфарина на уровень МНО. Результаты этих исследований еще раз напоминают клиницистам, что при назначении пациентам этой комбинации препаратов необходимо тщательно мониторировать МНО [9, 11-13, 15].

В исследованиях, посвященных изучению клинических случаев взаимодействия антагониста витамина К варфарина и фторхинолона левофлоксацина, выделяют предполагаемые механизмы взаимодействия, и это не только ингибирование метаболизма варфарина, но и возможность вытеснения варфарина из связи с белками [10]. У данной пациентки низкий уровень сывороточного альбумина возможно мог привести к увеличению свободной фракции варфарина и, следовательно, повышению риска кровотечений. Также в качестве одного из вариантов взаимодействия рассматривается снижение количества кишечной флоры, продуцирующей витамин К [10], которое в нашем клиническом случае можно связать с приемом антибиотиков вовремя предыдущего нахождения в стационаре по поводу оперативного вмешательства на легких.

Кроме того, коморбидная патология у данной пациентки потребовала назначения большого количества различных препаратов, что могло привести к возможным межлекарственным взаимодействиям варфарина не только с левофлоксацином, но и омепразолом и амиодароном, которые пациентка длительно принимала еще до поступления в стационар. Эти препараты также являются ингибиторами изоферментов цитохрома P450, отвечающих за метаболизм варфарина: омепразол ингибитор изофермента CYP2C19 [3], а амиодарон – CYP2C19, CYP1A2 и CYP3A4 [4]. Увеличение МНО только после добавления к терапии левофлоксацина, возможно, было связано с суммацией фармакокинетического взаимодействия между препаратами.

Заключение

Клинический случай подтверждает сложность ведения коморбидных пациентов, высокий риск развития нежелательных реакций, связанных с межлекарственным взаимодействием и необходимость мониторинга возможных побочных реакций.

Литература (references)

1. ГРЛС официальная инструкция к варфарину https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f9279c4a-fba0-4d45-8f12-7cb7ca4e1688
2. ГРЛС официальная инструкция к левофлоксацину https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=35944e87-0718-4a20-b364-2c5687fb74bd
3. ГРЛС официальная инструкция к омепразолу https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2ab1d929-548f-4b08-8b7f-35ed6da84edf
4. ГРЛС официальная инструкция к амиодарону https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a13a3b57-bbd3-4ee6-b38f-7b35a87bbc4c

5. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. 2021 год. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1
6. Отделенов В.А., Новакова А.И., Карасев А.В. и др. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре // Клиническая Фармакология и Терапия. – 2012. – Т.21, №5. – С.81-85. [Otdelenov V.A., Novakova A.I., Karasev A.V. et al. *Klinicheskaja Farmakologija i Terapija*. Clinical Pharmacology and Therapy. – 2012. – V.21, N5. – P. 81-85. (in Russian)]
7. СКАТ клинические рекомендации. Стр.129, 133. <https://antimicrob.net/wpcontent/uploads/skat.pdf?ysclid=ls1zn2i9ip218376576>
8. Gasse C., Hollowell J., Meier C.R., et.al. Drug interactions and risk of acute bleeding leading to hospitalisation or death in patients with chronic atrial fibrillation treated with warfarin // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – V.94, N.3. – P. 537-543.
9. Ghaswalla P.K., Harpe S.E., Tassone D., et.al. Warfarin-antibiotic interactions in older adults of an outpatient anticoagulation clinic // The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy. – 2012. – V.10, N.6. – P. 352-360.
10. Jones C.B., Fugate S.E. Levofloxacin and warfarin interaction // Annals of Pharmacotherapy. – 2002. – V.36, N10. – P. 1554-1557.
11. Lane M.A., Zeringue A., McDonald J.R. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans // The American Journal of Medicine. – 2014. – V.127, N.7. – P. 657-663.
12. Liaqat A., Khan A., Asad M., et al. Effect of quinolones versus cefixime on international normalized ratio levels after valve replacement surgery with warfarin therapy // Medicina (Kaunas). – 2019. – V.55, N.10. – P. 644.
13. McCall K.L., Scott J.C., Anderson H.G. Retrospective evaluation possible interaction between warfarin and levofloxacin // Pharmacotherapy. 2005. – V.25, N1. – P. 67-73.
14. Orfila G.M., García B.G., Badosa E.L., et al. Retrospective assessment of potential interaction between levofloxacin and warfarin // Pharmacy World and Science. – 2009. – V.31, N2. – P. 224-229.
15. Vadlamudi R.S., Smalligan R.D., Ismail H.M. Interaction between warfarin and levofloxacin: case series // The Southern Medical Journal. – 2007. – V.100, N7. – P. 720-724.

Информация об авторах

Сулейманова Саида Владимировна – ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: suleimanova.saida2015@yandex.ru

Байгишиева Аймисей Арсеновна – ассистент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: aikabagi@mail.ru

Каримова Аминат Магомедовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: k_amina@list.ru

Маммаев Сулейман Нураудинович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hepar-sul-dag@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.09.2024

Принята к печати 20.09.2024