

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НЕПРЯМЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ: РОЛЬ СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА К В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

А.П. Момот, О.В. Беспалова, Е.Н. Воробьева

Алтайский государственный медицинский университет, Городская больница № 11, Барнаул

Эффективность терапии непрямыми антикоагулянтами: роль содержания витамина К в пищевых продуктах

А.П. Момот, О.В. Беспалова, Е.Н. Воробьева

Алтайский государственный медицинский университет, Городская больница №11, Барнаул

Антикоагулянты непрямого действия на протяжении многих лет служат препаратами базисной профилактики и терапии тромбозомболических осложнений при сердечно-сосудистых, неврологических, онкологических, ортопедических и других заболеваниях, после хирургических вмешательств и травм, а также большой группы генетически обусловленных и приобретенных (вторичных) тромбофилий. Содержание витамина К в пище зависит от способа приготовления продукта. Самые высокие концентрации найдены в темно-зеленых овощах и травах: петрушке, шпинате, зеленой репе, а также в белокочанной капусте и листьях салата.

Для достижения стабильной гипокоагуляции при назначении антикоагулянтов непрямого действия необходимо ежедневное поступление с пищей постоянных количеств витамина К (на уровне 65-80 мкг/сут). Таким образом, лечащий врач при назначении антикоагулянтов обязан обращать внимание на характер питания пациента и информировать его о возможных нежелательных последствиях при употреблении продуктов, содержащих высокие уровни витамина К₁.

Ключевые слова: антикоагулянты непрямого действия, витамин К₁, тромбозомболия, тромбофилия.

РФК 2006; 3: 51-55

Efficacy of therapy with indirect anticoagulants: role of the foodstuff vitamin K contents

A.P. Momot, O.V. Bespalova, E.N. Vorobyova

Altai State Medical University, City Hospital №11, Barnaul

The anticoagulants of indirect action during many years serve drugs of basic prophylaxis and therapy of thromboembolic episodes at cardiovascular, neurological, oncology, orthopaedic and other diseases, after surgical interventions and traumas, and also large bunch of the generically caused and acquired (secondary) thrombophilia. The contents of vitamin K1 in nutrition depend on a method of product preparation. The highest concentrations are found in dark green vegetables and grass: parsley, spinach, green turnip, and also in cabbage and lettuce.

For achievement stable hypocoagulation at assignment of anticoagulants of indirect action the daily entering with nutrition of constant amounts of vitamin K (at a level 65-80 mkg/day) is necessary. Thus, a doctor at assignment of anticoagulants, is obliged to pay attention to character of a food and to inform patient about possible undesirable consequences at the use of products keeping high levels of vitamin K₁.

Key words: anticoagulants of indirect action, vitamin K₁, thromboembolism, thrombophilia.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 3: 51-55

Антикоагулянты непрямого действия (АНД) на протяжении многих лет служат для профилактики и терапии тромбозомболических осложнений при сердечно-сосудистых, неврологических, онкологических, ортопедических и других заболеваниях, после хирургических вмешательств и травм, а также большой группы генетически обусловленных и приобретенных (вторичных) тромбофилий [1, 2, 4]

АНД, не вмешиваясь самостоятельно и непосредственно в процесс тромбообразования, влияют на него через синтез факторов свертывания. По механизму действия АНД являются антагонистами витамина К и ингибируют витамин К-редуктазу [16]. В частности, в гидрохиноновой форме витамин К выполняет роль кофермента в реакции карбоксилирования расположенных рядом остатков глютаминовой кислоты (Glu) в полипептидной цепи факторов свертывания II, VII, X, X и протеинов С и S. В результате процесса карбоксилирования происходит превращение глютаминовой кислоты в гамма-карбоксиглютаминовую кислоту (Gla) [24], которая осуществляет

связывание иона кальция и делает возможным фиксацию витамин-К-зависимых факторов свертывания на поверхности клеточных мембран [18].

Витамин К поступает в организм с пищей и образуется в организме путем синтеза нормальной микрофлорой кишечника. Это жирорастворимый витамин. Витамины группы К являются производными 2-метил-1,4-нафтохинона, различающимися характером боковых цепей, при этом существует 2 основных разновидности витамина К - К₁ (филлохинон), представленный в фотосинтезирующих частях растений, и К₂ (менахинон (МК), являющийся продуктом синтеза микроорганизмов. Исключением является МК-4, который образуется в тканях животных из филлохинона [15].

Современный анализ содержания витамина К₁ в продуктах питания выполняется методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), с помощью которого к настоящему времени проанализирован уже весьма широкий перечень продуктов и блюд [25], что позволяет произвести качественную

оценку их пищевой ценности как поставщиков этого витамина. Необходимо отметить, что данные содержания витамина К₁, полученные методом ВЭЖХ, более низкие по сравнению со значениями, полученными биологическими методами [12], основанными на определении количества исследуемого материала, устраняющего авитаминоз К у подопытных животных [3]. Ранее считалось, что наиболее важным источником витамина К₁ являются продукты животного происхождения, такие как печень, сыры и яйца, однако, по данным ВЭЖХ, содержание в них витамина незначительно (см. таблицу). В 100 г яичного желтка содержится 1,5 мкг витамина К₁, в то же время в яичном белке его практически нет. В корнеплодах, мясистых частях плодов, фруктовых соках, а также в других напитках содержание витамина К₁ также низко. В высушенных плодах концентрация витамина К₁ в пересчете на 100 г продукта повышается. Так, например, свежие сливы содержат 6,4 мкг витамина на 100 г продукта, сливы же сушеные - 59,5 мкг на 100 г.

При кулинарной обработке количество витамина К₁, как правило, не снижается, что документируется следующим примером. В 100 г сырой моркови, по данным ВЭЖХ, содержится 13,1 мкг витамина К₁, в моркови вареной и высушенной - 13,7 мкг, в моркови замороженной, отваренной и высушенной - 13,6 мкг. Содержание витамина К₁ в пище зависит от способа приготовления продукта (см. таблицу). Некоторые продукты, содержащие незначительное количество витамина К₁ в сыром виде, после производственной обработки (например, с использованием масел, богатых витамином К₁) становятся дополнительными источниками витамина в пищевом рационе.

В большинстве пищевых продуктов концентрация витамина К₁ низкая (<10 мкг/100 г). Можно выделить несколько групп продуктов питания в зависимости от содержания в них витамина К₁.

- Самые высокие концентрации (300-600 мкг/100 г) найдены в темно-зеленых овощах и травах, таких как листовая капуста, зеленая кочанная капуста (в нашей стране не возделываются), петрушка, шпинат, зеленая репа.
- Промежуточное звено концентрации (100-200 мкг/100 г) найдено в растениях с более бледными листьями, таких как белокочанная капуста и салат, а также в зеленых не покрытых листвой овощах типа брокколи и брюссельской капусты.
- Жиры и масла содержат различные количества витамина К₁ с наибольшим его содержанием (30-130 мкг/100 г) в соевом, рапсовом, оливковом масле и маргарине.
- Ряд продуктов питания (молочные и мясные

блюда, пищевые продукты на основе хлебных злаков, в том числе хлеб, бисквиты, пироги, десерты и т.д.), хотя и не особенно богаты витамином К₁ (<20 мкг/100 г), но могут внести значительный вклад в потребление, когда в рационе ограничено количество зеленых овощей [7].

В целом зеленые листовые овощи, учитывая, что блюда из них готовятся с добавлением растительных масел, составляют примерно 40-50% общего потребления витамина К₁ [11]. Выявлено, что поступление витамина К₁ в составе зеленых растительных продуктов питания линейно связано с повышением его концентрации в плазме крови [20].

Интересные данные получены при изучении структуры питания в Шотландии. Так, главным источником витамина К₁ (28%) в этой стране являются зеленые листья растений, но основное поступление данного витамина связано с употреблением смешанных блюд и злаков [17]. Кроме того, установлено, что основные пищевые источники витамина К₁ (темно-зеленые овощи) обычно не присутствуют в ежедневном рационе в США и в значительном количестве употребляется пища, приготовленная с использованием богатых витамином К₁ растительных масел [8].

Поскольку витамин К₁ жирорастворим, его усвоение ниже из растительных источников по сравнению с его биодоступностью из продуктов питания на основе растительных масел. Изучение поглощения витамина К₁ из богатых им овощей (брокколи) и растительных масел в двух возрастных группах (20-30 лет и 60-80 лет) показало, что усвоение из филохинон-содержащих масел выше, чем из овощей. При этом концентрация витамина К₁ в плазме у более молодых взрослых (20-30 лет) ниже, чем в старшей возрастной группе (60-80 лет) [10].

Связь алиментарного потребления витамина К₁ с планируемой эффективностью применения АНД

Варфарин, аналогично другим представителям АНД, снижает свертываемость крови, противодействуя эффектам витамина К₁. С другой стороны, потребление препаратов витамина К или пищевых продуктов, богатых этим витамином, блокирует действие данной группы лекарственных средств. В связи с этим изменения количества поступающего с пищевыми продуктами витамина К₁ могут приводить к нежелательным последствиям для пациентов, получающих варфаринотерапию, и даже быть причиной опасных для жизни осложнений – кровотечений или тромбозов [13, 22].

В настоящее время доказан дозозависимый ответ потребления витамина К₁ на стабильность оральной антикоагулянтной терапии на здоровых доброво-

Таблица. Содержания витамина К₁ в пищевых продуктах (мкг на 100 г продукта)

Продукт	Вес, г	Количество продукта (мкг витамина К ₁ в указанном количестве продукта)	мкг на 100 г продукта
Листовые овощи			
Петрушка сырая	10	10 веточек (164,0)	1640,0
Шпинат свежий	10	1 лист (48,3)	483,0
Свекла листья, зеленые, вареные	144	1 чашка (697,0)	484,0
Репа зеленая вареная	144	1 чашка (529,3)	367,6
Лук зеленый, перо и луковица	15	1 целый (31,1)	207,3
Салат, зеленые листья, сырые	10	1 лист (17,4)	174,0
Капуста сырая	70	1 чашка (42,0)	60,0
Капуста квашеная с рассолом	236	1 чашка (135,0)	57,2
Овощи			
Горох зеленый консервированный	170	1 чашка (36,4)	21,4
Огурцы свежие с кожицей	301	1 большой (49,4)	16,4
Морковь сырая	72	1 морковь (9,5)	13,2
Тыква консервированная	245	1 чашка (39,2)	16,0
Помидоры красные зрелые сырые	123	1 помидор (9,7)	7,9
Картофельное пюре с добавлением молока и маргарина	210	1 чашка (12,5)	6,0
Картофель жареный в растительном масле	134	1 средний (6,4)	4,8
Картофель испеченный с кожурой	202	1 картофель (4,0)	2,0
Картофель отваренный с кожурой	136	1 картофель (2,9)	2,1
Картофель отваренный без кожуры	135	1 картофель (2,8)	2,1
Растительное масло			
Оливковое масло	13,6	1 ст. ложка (6,6)	48,5
Масло растительное подсолнечное	13,6	1 ст. ложка (0,7)	5,1
Молочные продукты			
Маргарин (80% жирности)	14,2	1 ст. ложка (13,2)	93,0
Масло соленое сливочное	14,2	1 ст. ложка (1,0)	7,0
Сливки цельные	15	1 ст. ложка (0,5)	3,3
Сыр			2,4
Орехи, семечки			
Орехи кедровые	8,6	1 ст. ложка (4,6)	53,5
Орехи грецкие	28,4	14 половин (0,8)	2,8
Арахис жареный	28,4		0,0
Тыквенные семечки жареные	28,4	142 семени (13,4)	47,3
Подсолнечника семечки жареные	32	1/4 чашки (0,9)	2,8
Хлеб и мучные изделия			
Хлеб белый	25	1 кусок (0,8)	3,2
Хлеб ржаной	23	1 кусок (0,1)	0,4
Хлеб пшеничный	23	1 кусок (0,0)	0,0
Печенье песочное	8	1 печенье (0,8)	10,0
Печенье овсяное обезжиренное	11	1 печенье (0,1)	1,0
Макароны	140	1 чашка (0,1)	0,1

Блюда из круп			
Гречневая крупа, приготовленная	168	1 чашка (3,2)	1,9
Овсяная каша быстрого приготовления	175	1 пакет (0,8)	0,5
Рис белый длиннозернистый вареный	175	1 чашка (0,0)	0,0
Фрукты			
Сливы сушеные	42	5 штук (25,0)	59,5
Киви свежий	76	1 средний (30,6)	40,0
Виноград свежий	50	10 виноградин (7,3)	14,6
Сливы свежие	66	1 слива (4,2)	6,4
Яблоки свежие с кожурой	100	1 яблоко (2,2)	2,2
Вишни сладкие свежие	68	10 вишен (1,4)	2,0
Бананы свежие	118	1 банан (0,6)	0,5
Апельсин свежий	131	1 апельсин (0,0)	0,0
Ягоды			
Черника свежая	145	1 чашка (28,0)	19,3
Малина свежая	123	1 чашка (9,6)	7,8
Земляника свежая	166	1 чашка (3,7)	2,2
Соусы, приправы			
Майонез	13,8	1 ст. ложка (5,8)	42,0
Томатная паста	262	1 чашка (29,9)	11,2
Мясо, птица, колбасы			
Субпродукты, печень говяжья, жареные с небольшим количеством жира			3,9
Баранина постная	85	3,3	3,8
Говядина постная тушеная	85	1,4	1,6
Цыплята бройлеры	52	1 окорочек (2,0)	4,0
Печень куриная вареная	19,6	1 печень (0,0)	0,0
Сосиска говяжья	45	1 сосиска (0,8)	1,6
Салями	56,7	2 ломтика (0,7)	1,4
Сало			0,0
Рыба, морепродукты			
Сардины, консервированные в масле	85	2,2	2,6
Сельдь атлантическая соленая	85	0,2	0,23
Яйцо			
Яйцо свежее жареное	46	1 большое (2,6)	5,2
Яйца, свежий сырой желток	16	1 большой (0,1)	1,5
Яйцо целое вареное вкрутую	50	1 большое (0,2)	0,4
Яйца, сырой свежий белок	33	1 большой (0,0)	0,0
Салаты, закуски			
Салат из капусты, моркови, лука	99	3/4 чашки (56,4)	56,5
Попкорн воздушный	8	1 чашка (0,1)	1,2
Чипсы из высушенного картофеля	28,4	(2,0)	7,0
Примечание. В таблице приведены продукты, имеющие наибольшее содержание витамина К ₁ (выделенные) и используемые в пищевом рационе Сибирского региона, и некоторые продукты, содержащие его в очень незначительных количествах (для сравнения)			

льцах [23]. Японские специалисты сообщают о случае резкого снижения антикоагулянтного эффекта варфарина после употребления пациентом в пищу хлореллы – продукта, богатого витамином К₁ [21]. Есть сообщения и о выраженном влиянии на терапию варфарином употребления авокадо [6] и брокколи [19]. В отечественных публикациях также приводятся наблюдения, свидетельствующие, что при назначении АНД для профилактики или лечения тромбозомических осложнений лечащий врач обязан обращать внимание на особенности пищевого рациона больного. В частности, описываются 2 случая невозможности достижения целевых значений МНО (2,0-3,0) при приеме варфарина у пациентов после операции в связи с протезированием аортальных клапанов. Причиной такой резистентности к варфаринотерапии в одном случае определено употребление

больным помимо госпитальной пищи ежедневно по 500-600 г зеленого салата, в другом - прием до 1,25 л в день зеленого чая [5].

Исследователи из Туфтского университета (Бостон, США) считают, что для достижения стабильной гипокоагуляции при назначении АНД необходимо ежедневное поступление с пищей постоянных количеств витамина К₁ (на уровне 65-80 мкг/сут), ими же рекомендуются строгие критерии приема пищевых продуктов [8, 9].

Таким образом, лечащий врач при назначении препаратов АНД обязан обращать внимание на характер питания пациента и информировать его о возможных нежелательных последствиях при употреблении продуктов, содержащих высокие уровни витамина К₁.

Литература

1. Момот А.П., Тараненко И.А., Шойхет Я.Н. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбозомических антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг). Методические указания. Барнаул 2002. 53.
2. Бокарев И.Н., Козлова Т.В. Принципы рациональной терапии оральными антикоагулянтами. Тромбоз, гемостаз и реология 2000; 4: 16-23.
3. Витамины. Под ред. М.И. Смирнова. М. 1974: 151-172.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботические препараты в акушерской практике. Москва 2003. Триада-Х.
5. Чуваева А.В., Балоян Г.М., Ройтман Е.В., Тараян М.В., Иванов А.С. Диета и варфаринотерапия (случай из практики). Тромбоз, гемостаз и реология. 2004; 1 (17): 73-74.
6. Blickstein D., Shakia M., Inbal A. Warfarin antagonism by avocado. Lancet 1991; 337: 914-915.
7. Bolton-Smith C., Price R.J., Fenton S.T. et al. Compilation of a provisional UK database the phyloquinone (vitamin K1) content of foods. Br J Nutr. 2000; 83(4): 389-399.
8. Booth S.L., Centurelli V.A. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. Nutr Rev. 1999; 57(9Pt 1): 288-296.
9. Booth S.L., Charnley J.M., Sadowski J.A., Saltzman E., Bovill E.G., Cushman M. Dietary vitamin K₁ and stability of oral anticoagulation: proposal of a diet with constant vitamin K₁ content. Thromb Haemost. 1997; 77 (3): 504-509.
10. Booth S.L., Lichtenstein A.H., Dallal G.E. Phyloquinone absorption from phyloquinone-fortified oil is greater than from a vegetable in younger and older men and women. J Nutr. 2002; 32 (9): 2609-2612.
11. Booth S. L., Pennington J.A., Sadowski J. A. Food sources and dietary intakes of vitamin K₁ (phyloquinone) in the American diet: data from the FDA Total Diet Study. J Am Diet Assoc. 1996; 96: 149-154.
12. Booth S.L., Suttie J.W. Dietary intake and adequacy of vitamin K. J Nutr. 1998; 128: 785-788.
13. Chow W.H., Chow T.C., Tse T.M., et al. Anticoagulation instability with life-threatening complication after dietary modification. Postgrad Med J. 1990; 6: 855-857.
14. Davidson K. W., Booth S. L., Dolnikowski G. G., Sadowski J. A. The conversion of phyloquinone to 2, 3-dihydrophyloquinone during hydrogenation of vegetable oils. J Agric Food Chem. 1996; 44: 980-983.
15. Davidson R.T., Foley A.L., Engelke J.A., Suttie J.W. Conversion of Dietary Phyloquinone to Tissue Menaquinone-4 in Rats is Not Dependent on Gut Bacteria. J Nutr. 1998; 128: 220-223.
16. Fasko M.J., Hildebrandt E.F., Suttie J.W. Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities. J Biological Chemistry 1982; 257: 11210-11212.
17. Fenton S.T., Price R.J., Bolton-Smith C., Harrington D., Shearer M.J. Nutrient sources of phyloquinone (vitamin K) in Scottish men and women. Proc Nutr Soc. 1997; 56 (3): 301.
18. Huang M., Rigby A.C., Morelli X., Grant M.A., Huang G., Furie B., Seaton B., Furie B.C. Structural basis of membrane binding by Gla domains of vitamin K-dependent proteins. Nat Struct Biol. 2003; 10 (9): 751-756.
19. Kempin S.J. Warfarin resistance caused by broccoli. N Engl J Med. 1983; 308: 1229-1230.
20. McKeown N.M., Jacques P.F., Gundberg C.M., Peterson J.W., Tucker K.L., Kiel D.P., Wilson P.W., Booth S.L. Dietary and nondietary determinants of vitamin K biochemical measure in men and women. J Nutr. - 2002; 132 (6): 1329-1334.
21. Ohkawa S., Yoneda Y., Ohsumi Y., Tabuchi M. [Warfarin therapy and chlorella]. Rinsho Shinkeigaku 1995; 35 (7): 806-807.
22. Pederson F.M., Hamberg O., Hess K., et al. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. J Intern Med 1991; 229: 517-520.
23. Schurgers L.J., Shearer M.J., Hamulyak K., Stocklin E., Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. Blood 2004; 104(9): 2682-2689.
24. Stenflo J., Ferlund P., Egan W., Roepstorff P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in protrombin. Proc Natl Acad Sci USA 1974; 71: 2730-2733.
25. U.S. Department of Agriculture, 2005, USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 17.