

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ВАРФАРИНУ У БОЛЬНОЙ С АБСОЛЮТНЫМИ ПОКАЗАНИЯМИ К ПРИЕМУ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К

Е.С. Кропачёва, Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский, М.А. Саидова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, г. Москва

Больная Ф., 39 лет, педагог начальной школы, обратилась в институт кардиологии им. А.Л. Мясникова в июле 2008 года в связи со сложностями при лечении антагонистами витамина К (при суточной дозе варфарина в 7,5 мг МНО не превышало 1,2).

Жалоб при осмотре пациентка не предъявляла. Из анамнеза было известно, что с детского возраста диагностировали врождённый порок сердца в виде недостаточности митрального клапана на фоне пролапса створки. До тридцатисемилетнего возраста больная считала себя относительно здоровым человеком, не испытывала ограничений при обычной физической нагрузке, не имела симптомов недостаточности кровообращения и работала учителем. Однако при ежегодном ультразвуковом исследовании сердца отмечалось прогрессивное нарастание митральной регургитации со II-й до III-й степени и увеличение размера левого предсердия. Больной неоднократно предлагалось оперативное лечение, от которого она категорически отказывалась. Десятого октября 2005 года у больной впервые возник пароксизм мерцательной аритмии, сопровождавшийся клиникой отека легких. Синусовый ритм был восстановлен электроимпульсной терапией. С этого времени пациентка получала терапию амиодароном в суточной дозе 200 мг. Через год, в сентябре 2006 года, митральная регургитация достигла IV степени, а размер левого предсердия из парастернального доступа составлял 7,0 см. Впервые было отмечено расширение полости левого желудочка (конечный диастолический размер левого 6,3 см).

Через месяц, 16 октября 2006 г., больной была выполнена операция протезирования митрального клапана механическим протезом St. Jude. В

послеоперационном периоде возник пароксизм мерцательной аритмии, в связи с чем терапия амиодароном была возобновлена в суточной дозе 400 мг.

После операции пациентке был назначен антагонист витамина К (АВК) аценокумарол в дозе 5 мг в сутки, средний уровень МНО при выписке из стационара и в течение последующих шести месяцев составлял 2,5. Терапия амиодароном в суточной дозе 200 мг продолжалась в течение 6 месяцев после операции, затем препарат был отменен. После отмены амиодарона на прежней дозе аценокумарола значения МНО стали лабильными и не достигали целевых значений. Сначала дозу аценокумарола увеличили до 6,0 мг в сутки, что никак не отразилось на значениях МНО, а затем, аценокумарол заменили на варфарин в дозе 5 мг в сутки, с дальнейшим увеличением суточной дозы до 7,5 мг (см. таблицу). Однако и на этой дозе варфарина уровень МНО не превышал 1,3-1,4. Третьего февраля 2008 больная перенесла преходящее нарушение мозгового кровообращения, в это время МНО составляло 1,2. В апреле 2008 года была предпринята попытка назначения фениндиона до 4 таблеток в сутки, однако, значения МНО при регулярных измерениях не превышали 1,1-1,2.

Первого июля 2008 года при обследовании в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова при ультразвуковом исследовании сердца был обнаружен тромбоз искусственного клапана сердца, который, вероятно, явился причиной тромбоэмболии в мозговые артерии с симптомами нарушения мозгового кровообращения. В крови отмечалось увеличение содержания Д-димера до 3,9 мкг/мл (при норме до 0,5 мкг/мл).

Таблица

Терапия и показатели МНО у больной в период наблюдения

	28. 10. 2006	30. 04. 2007	10. 06 → 11. 08. 2007	15. 01. 2008	25. 01. 2008	03. 02. 2008	10. 03. 2008	01. 07. 2008	21. 07. → 24 07. 2008	28. 07. → 21. 07. 2008	25. 08. 2008	28.08. 2008	26.09. 2008	22.10. 2008	04. 12. 2008
МНО	2,5	1,3	1,4 → 1,3	1,1	1,1	1,2	1,1	1,0	1,0 → 1,1	1,3 → 1,6	2,0	2,2	2,7	3,9	3,5
Ац мг/сут	4	4	6	отм.											
Вар мг/сут				5	7,5	7,5 → отм.			6 → 9	10,5 → 21	22,5	23,25	23,25	23,25	22,5
Фн, мг/сут							120	→ отм							
Эн, 60 мг 2р/сут								+	+	+	отм				
Ам, мг/сут	400 → 200	отм →													
Фб, мг/сут								+	+	→ отм					

Примечания. Ац — аценокумарол, Вар — варфарин, Эн — эноксапарин, Ам — амиодарон, Фн — фениндион, Фб — фенотропил; отм — отмена.

Больной была назначен эноксапарин в дозе 1 мг/кг 2 раза/сут под кожу живота (стандартная доза для лечения венозных тромбозов). При контрольных ультразвуковых исследованиях сердца, выполненных через 14 и 21 день терапии эноксапарином, отмечалась положительная динамика в виде исчезновения эхогенных образований на створках протеза. Функция протеза была удовлетворительной. Уровень Д-димера снизился до нормальных значений (0,2 мкг/мл).

Учитывая положительную динамику, на фоне продолжающейся терапии эноксапарином, был назначен варфарин (Мареван, Orion Corporation, Финляндия) в стартовой дозе 6 мг. Однако даже при суточной дозе в 21 мг значения МНО не превышали 1,6. Учитывая возможность ле-

карственных взаимодействий, пациентке было ограничено потребление витамин К-содержащих продуктов, а также отменен самостоятельно принимаемый препарат валокордин, содержащий фенотропил. Фенотропил является индуктором изофермента Р-450, поэтому мы не могли исключить его роли в невозможности достигнуть целевых значений МНО.

После отмены фенотропила и увеличения суточной дозы варфарина до 22,5 мг в сутки через пять дней впервые значение МНО достигло 2,0. После этого эноксапарин был отменен и продолжена терапия варфарином в дозе 22,5 мг в сутки. В дальнейшем дозу варфарина увеличили до 23, 25 мг в сутки и впервые достигли целевых значений МНО для больных с искусственными

клапанами сердца (2,5-3,5). При динамическом наблюдении в течение трех месяцев уровень МНО соответствует целевому диапазону 2,5-3,5. Геморрагических осложнений у больной не отмечается.

Данный клинический случай демонстрирует нечастую проблему так называемой резистентности к варфарину.

Наличие протезированного клапана сердца является абсолютным показанием для терапии АВК, так как тромбоз искусственного клапана является причиной тромбоэмболических осложнений у данной категории больных. Основными факторами, осложняющими терапию АВК, являются риск развития кровотечений и сложности подбора адекватной дозы.

Анализ величин средних поддерживающих доз варфарина, проведенный *Berry D.* В 2007 г. [1], показал, что помимо больных, принимающих, так называемые «средние» дозы варфарина (2,5-7,5 мг в сутки), нередко встречаются пациенты, которым для поддержания терапевтического диапазона МНО, достаточно не более 1,0-2,0 мг варфарина. Кроме того, существуют больные, у которых поддерживающая доза варфарина значительно превышает 7,5-10 мг (рис. 1).

Что же влияет на величину поддерживающей дозы варфарина? Это возраст больного, его соматическое состояние (заболевания печени, почек, хроническая сердечная недостаточность, уровень белка крови), лекарственные взаимодействия, пищевой рацион (содержание витамина К в продуктах питания), а также генетические особенности в виде полиморфизма генов цитохрома P450 CYP2C9, участвующего в метаболизме варфарина и молекулы мишени АВК — витамин-К-эпоксидредуктазы (VCOR1).

У нашей пациентки заболеваний печени, почек, клиники недостаточности кровообращения после операции замены клапана сердца отмечено не было.

Пациентам, принимающим АВК, не следует менять пищевой рацион, а содержание витамин К₁ в продуктах не должно превышать 250 мкг в сутки. Следует учитывать, что содержание витамина К₁ в продуктах зависит от способа кулинарной обработки [2-4]. Наибольшее количество

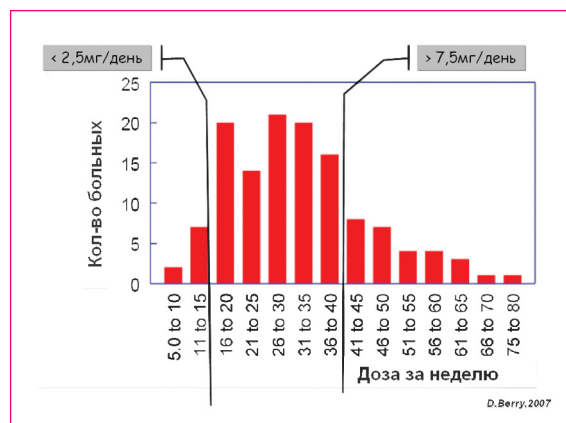


Рис. 1. Распределение величин поддерживающей дозы варфарина у больных [1].

витамина К₁ содержится в сырой или отварной белокочанной капусте, шпинате, брокколи. Содержание витамина К в 100 граммах этих продуктов не менее или превышает 250 мкг.

Наша пациентка соблюдала пищевые рекомендации и ограничивала потребление сырых овощей.

На поддерживающую дозу варфарина влияют и многие лекарственные препараты. Препаратами, ингибирующими изофермент CYP2C9 и тем самым увеличивающим концентрацию варфарина в крови, являются многие антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, циметидин, омепразол, ряд кардиологических препаратов, среди которых особо следует отметить амиодарон.

Амиодарон является ингибитором изофермента CYP2C9 и значения МНО увеличиваются на фоне совместного приема АВК и амиодарона [5-7]. При ретроспективном анализе обращало на себя внимание, что у нашей пациентки значения МНО достигали целевых значений только в период одновременного приема АВК и амиодарона. После отмены амиодарона продолжение терапии аценокумаролом в той же или увеличенной дозе, а также прием 7,5 мг варфарина в сутки не увеличивали МНО.

Причины резистентности к варфарину изучены мало и связано это с её редкой встречаемостью. По данным специализированных клиник её частота не превышает 1%. Пациент считается

резистентным к варфарину, если для достижения стабильных значений МНО ему требуется более 20 мг варфарина в сутки. Резистентность может наблюдаться при подборе поддерживающей дозы в начале лечения, а также следовать после короткого периода адекватных значений МНО.

Среди возможных причин не достижения целевых значений МНО следует перечислить следующие:

- отсутствие приверженности лечению;
- псевдорезистентность (прием высоких доз витамина K_1);
- фармакокинетическая резистентность (прием лекарств являющихся индукторами изофермента CYP2C9);
- фармакодинамическая резистентность.

Отсутствие приверженности лечению или несоблюдение пациентом рекомендаций по приему варфарина — часто встречающаяся ситуация. Доказательством тому, что пациент не принимает препарат, является отсутствие варфарина в плазме крови.

Высокое содержание витамина K_1 в пище также может привести к не достижению целевых значений МНО. Подтвердить это возможно с помощью определения концентрации витамина K_1 в плазме крови, средние значения которой составляют 0,5 нг/мл, при разбросе значений от 0,15 до 1,55 нг/мл.

Одновременный с варфарином прием лекарств, являющихся индукторами изофермента CYP2C9, может обусловить фармакокинетическую резистентность [5, 8-9]. Наличие фармакодинамической резистентности можно подтвердить определением высокой равновесной концентрации варфарина в плазме при низких значениях МНО.

Примером фармакокинетической резистентности может служить наш клинический случай. Одновременный прием фенобарбитала, являющегося индуктором изофермента CYP2C9 мы расценили как возможную причину резистентности к варфарину. После отмены фенобарбитала и приема 22,5 мг варфарина в день значение МНО впервые достигло значения 2,0.

Тем не менее, для достижения значения МНО равного 2,0 пациентке понадобилось очень боль-

шая доза варфарина — 22,5 мг в сутки, что не позволяет исключить наличие у нее генетически детерминированных особенностей метаболизма этого препарата.

Генетическими факторами, определяющими дозу варфарина, являются полиморфизм основного фермента биотрансформации CYP2C9 и молекулы-мишени VKORC1 [10-17].

Более изученными являются полиморфизмы, обуславливающие повышенную чувствительность и, следовательно, малые поддерживающие дозы варфарина. В первую очередь, это однонуклеотидные полиморфизмы гена CYP2C9. Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 приводит к снижению скорости биотрансформации варфарина и повышению его концентрации в плазме крови и ассоциируется с низкой поддерживающей дозой варфарина, явлениями чрезмерной гипокоагуляции и более высоким риском кровотечений [14-20].

На основе полиморфизмов в промоторной зоне гена, кодирующего VKORC1, выделено две группы гаплотипов: низких и высоких доз варфарина [10]. Показано, что у пациентов с генотипом AA, наблюдается снижение экспрессии гена, кодирующего VKORC1, что приводит к более низкому содержанию VKORC1 в гепатоцитах и объясняет достаточность низких доз варфарина у этой категории пациентов.

У больных с генотипом BB наблюдается обратная ситуация: повышение экспрессии гена, кодирующего VKORC1 приводит к более высокому содержанию VKORC1 в гепатоцитах, поэтому эти пациенты нуждаются в высоких поддерживающих дозах варфарина.

Наши данные [19] убедительно демонстрирует наличие взаимного влияния полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 на величину поддерживающей дозы варфарина и частоту кровотечений (рис. 2). Одновременное носительство полиморфизмов в генах CYP2C9 и VKORC1 (G3673A) требует минимальной поддерживающей дозы варфарина и является наиболее неблагоприятным в отношении риска кровотечений и нестабильности МНО.

Случаи резистентности к варфарину редки и менее изучены. Потенциальным фармакодинамическим механизмом, лежащим в основе ре-

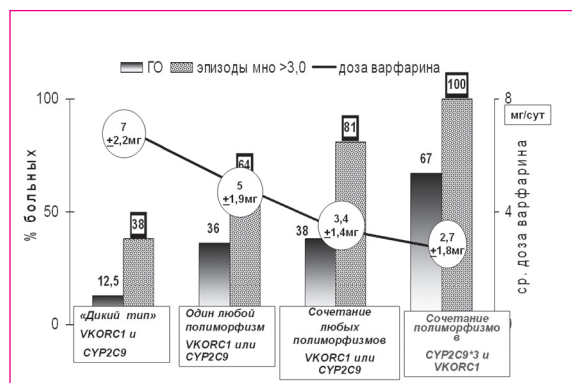


Рисунок 2. Варианты носительства VKORC1, CYP2C9, частота кровотечений, повышений МНО и величина поддерживающей дозы варфарина [19].

ГО — геморрагические осложнения.

зистентности к варфарину, может быть полиморфизм гена VKORC1 [11-13,21].

В работе [13] описан ряд несинонимичных замен в гене VKORC1, ответственных за развитие резистентности к варфарину. В специальной литературе и интернете описаны единичные пациенты, у которых поддерживающие дозы варфарина составляют от 14 до 45 мг.

Провести генетическое обследование у нашей пациентки пока не представляется возможным, так как для поиска возможных полиморфизмов требуется проведение секвенирования гена VKORC1, что не является рутинным анализом.

Несмотря на то, что нам пока не удалось найти весьма вероятную генетическую причину ре-

зистентности к варфарину, нам представляется важным описать пациентку, которой требуется 23,25 мг варфарина для создания адекватной антикоагуляции, что существенно выше поддерживающей дозы у большинства пациентов.

Хотелось бы отметить, что при использовании такой «высокой» дозы варфарина у больной не отмечалось геморрагических осложнений и ещё раз подчеркнуть, что фактором риска кровотечений является повышение уровня МНО выше терапевтического диапазона, а не величина поддерживающей дозы антикоагулянта. Менструальные кровотечения не сопровождались у больной значимым увеличением кровопотери и не требовали пропуска или коррекции дозы варфарина.

Для больных, имеющих механические протезы клапанов сердца, терапия АВК фактически не имеет альтернативы. Несмотря на положительный результат терапии низкомолекулярным гепарином, в виде лизиса тромботических масс на клапанном протезе, единственным препаратом для пожизненной антикоагулянтной терапии у пациентов с искусственными клапанами сердца является варфарин. Назначение варфарина для нашей пациентки, особенно учитывая перенесенный эпизод тромбоэмболии, является жизнеопределяющим.

Данный случай подтверждает наличие больных резистентных к обычным дозам варфарина и демонстрирует, при наличии абсолютных показаний, относительную безопасность назначения высоких (23,25 мг) доз препарата.

Литература

1. Berry D. The case for Therapeutic Drug Management of Warfarin. Лекция; david.berry@gstt.nhs.uk
2. Qureshi G.D., Reinders T.P., Swint J.J., et al. Acquired warfarin resistance and weightreducing diet. Arch Intern Med 1981; 141: 507-509.
3. Parr M.D., Record K.E., Griffith G.L., et al. Effect of enteral nutrition on warfarin therapy. Clin Pharm 1982; 1: 274-276.
4. Bolton-Smith C., Price R.J., Fenton S.T., et al. Compilation of a provisional UK database for the phylloquinone (vitamin K1) content of foods. Br J Nutr 2000; 83: 389-399.
5. 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: 1095-1106.
6. Heimark L.D., Wienkers L., Kunze K., et al. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. Clin Pharmacol Ther 1992; 51: 398-407.

7. *Almog S., Shafran N., Halkin H., et al.* Mechanism of warfarin potentiation by amiodarone: dose and concentration-dependent inhibition of warfarin elimination. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 257-261.
8. *Orme M., Breckenridge A.* Enantiomers of warfarin and phenobarbital. *N Engl J Med* 1976; 295: 1482-1483.
9. *Robinson D.S., Benjamin D.M., McCormack J.J.* Interaction of warfarin and nonsystemic gastrointestinal drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 491-495.
10. *Rieder M.J., Reiner A.P., Gage B.F., et al.* Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285-2293.
11. *Harrington D.J., Underwood S., Morse C., et al.* Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. *Thromb Haemost* 2005; 93: 23-26.
12. *Bodin L., Horellou M.H., Flaujac C., et al.* A vitamin K epoxide reductase complex subunit-1 (VKORC1) mutation in a patient with vitamin K antagonist resistance. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1533-1535.
13. *Rettie A.E., Tai G.* The Pharmacogenomics of Warfarin Closing. *Personalized Medicine Molecular Interventions* 2006; 6: 223-227.
14. *Scordo M.G., Pengo V., Spina E., et al.* Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 702-710.
15. *Hermida J., Zarza J., Alberca I., et al.* Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. *Blood* 2002; 99: 4237-4239.
16. *Joffe H.V., Xu R., Johnson F.B., et al.* Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1123-1128.
17. *Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и соавт.* Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *Российский кардиологический журнал* 2004; №6: 24-31.
18. *Zhu Y., Shennan M., Reynolds K., et al.* Estimation of Warfarin Maintenance Dose Based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 Genotypes. *Clinical Chemistry* 2007; 53: 1199-1205.
19. *Мухеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатъев И.В. и соавт.* Полиморфизм гена цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) и безопасность терапии варфарином. *Кардиология* 2008; №3: 77-83.
20. *Панченко Е.П., Мухеева Ю.А., Сычев Д.А. и соавт.* Новый подход к повышению безопасности лечения варфарином (результаты фармакогенетического исследования). *Кардиологический Вестник* 2008; том III (XV), №2: 38-44.
21. *Routledge P.A., Shetty H.G.M., White J.P. et al.* «Case studies in therapeutics: warfarin resistance and inefficacy in a man with recurrent thromboembolism, and anticoagulant-associated priapism» *Br J Clin Pharmacol.* 1998 October; 46(4): 343-346.