

ВАРФАРИН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Т.М. Решетняк, И.Е. Широкова, Л.В. Кондратьева,
И.Б. Штивельбанд, Т.А. Лисицына, Е.Н. Александрова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Оценить эффективность и переносимость варфарина в профилактике и терапии тромботических осложнений у больных с АФС.

Материал и методы. Варфарин в течение года получали 20 больных с АФС (5 - мужчин и 15 - женщин), из которых 8 - с первичным АФС (ПАФС) и 12 - с системной красной волчанкой (СКВ+АФС). Еще двое больных (1 - с СКВ+АФС и 1 - с ПАФС) получали варфарин последние 4 года. Никто из 9 больных с ПАФС не получал глюкокортикоиды (ГК). У больных с СКВ+АФС доза ГК варьировала от 4 до 20 мг/сут и не повышалась за период наблюдения. Определялось протромбиновое время (ПВ) с тромбопластином (производства "Ренам"), имевшим международный индекс чувствительности 1,2 и международное нормализационное отношение (МНО). В зависимости от схемы терапии больные АФС были разделены на три группы: первая включала 8 пациентов с МНО <2,0, вторая - 7 с МНО > 3,0 и третья 7 больных с МНО < 2,0, получавших дополнительно тромбо АСС 100 мг/сут., и вазонит от 600 до 1200 мг/сут.

Результаты. Рецидив тромбоза (тромбофлебит голени) имел место у 2 больных при значениях МНО = 1,8. В других группах, независимо от выраженности антикоагулянтного эффекта варфарина, рецидивов не было. У 2 больных были "большие" кровотечения. Эпизоды "малых" геморрагий были выявлены у 7. У 2 больных на фоне лечения варфарином с МНО 1,8 и 2,4 отмечался приступ почечной колики.

Заключение. Предварительные результаты свидетельствуют о необходимости включения в терапию варфарина больным с АФС и тромбозами. Однако не всегда показано достижение интенсивного антикоагулянтного эффекта.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, варфарин

Прошло почти два десятилетия со времени признания антифосфолипидного синдрома (АФС) как самостоятельного аутоиммунного тромбофилического заболевания. Установлено, что тромбозы при АФС имеют рецидивирующее течение, и больные с АФС нуждаются в длительном профилактическом лечении антикоагулянтами практически в течение всей жизни [11,15]. Последние являются золотым стандартом терапии и профилактики АФС, как и любого другого тромбофилического заболевания [5,11,15]. Большинство авторов согласны с тезисом об эффективности терапии варфарином или сочетанном применении варфарина и аспирина для лечения и профилактики сосудистых осложнений при АФС [11,16].

Варфарин относится к непрямым антикоагулянтам производным кумаринового ряда, и характеризуется быстро наступающим эффектом гипокоагуляции с коротким последствием. Варфарин почти всегда назначается в виде таблеток, хотя существует и инъекционная форма.

В фармакотерапии АФС остается ряд нерешенных задач. Одна из них - надо ли проводить профилактическое лечение пациентов, имеющих высокие уровни антифосфолипидных антител (аФЛ), но без указаний на тромбозы? Остается не ясным ведение пациентов, у которых, несмотря на адекватную терапию варфарином, рецидивируют тромбозы. Спорным вопросом остается и степень выраженности гипокоагуляции при терапии варфарином.

Цель настоящей работы - оценить эффективность варфарина в отношении профилактики тромботических осложнений у больных с АФС.

Материал и методы

В исследование включено 22 больных с АФС. Варфарин в течение последнего года (12 мес) получали 20 больных с АФС (5 - муж и 15 - жен), из которых 8 - с первичным АФС (ПАФС) и 12 - с системной красной волчанкой (СКВ+АФС). Еще двое больных (1 - с СКВ+АФС и 1 - с ПАФС) получали варфарин последние 4 года. АФС диагностировался согласно международным критериям 1999г [23], СКВ - по диагностическим критериям Американской Кол-

Таблица 1.

Характеристика 22 больных, получавших варфарин

Параметры	СКВ+АФС, n=13	ПАФС, n=9
Возраст, годы	24,5±9,4 (22 - 52)	26,5±7,4 (22 - 52)
Длительность заболевания, годы	8,4±3,2 (1- 20)	7,4±2,2 (0,4- 12)
Длительность терапии варфарином, мес	12	12
Тромбозы (п):		
Остаточные явления НМК	5	6
Тромбофлебиты голени	10	6
Хронические язвы кожи голени	8	3
Облитерирующий тромбангит	0	2
Дигитальные некрозы	1	2
Феномен Рейно	4	4
Древовидное ливедо	6	6
Сухая гангрена пальцев стоп	1	1

легии Ревматологов [19]. Возраст больных колебался от 18 до 52 лет, длительность заболевания - от 3 мес до 20 лет. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Серологическими маркерами АФС были антитела к кардиолипину (аКЛ) и волчаночный антикоагулянт (ВА), которые определялись по ранее описанным методикам [1,2,6].

У всех 22 больных в крови выявлялись аФЛ: у 16 - IgG-аКЛ и ВА, у 4 - IgM-аКЛ и у 2-х - IgG+IgM-аКЛ. 14 из 22 больных с АФС на момент назначения варфарина имели высоко-позитивные уровни IgG-аКЛ (>100 GPL) и 12 из них были ВА-позитивны. Никто из 9 больных с ПАФС не получал глюкокортикоиды (ГК). У больных с СКВ+АФС доза ГК варьировала от 4 до 20 мг/сут и не повышалась ни у кого за период наблюдения.

В ходе наблюдения за больными определялось протромбиновое время (ПВ) с тромбопластин (производства "Ренам"), имевшим международный индекс чувствительности 1,2, и международное нормализационное отношение (МНО) [3]. ВА и тесты контроля эффективности антикоагулянтного эффекта варфарина определялись на 8-канальном отечественном оптико-механическом коагулометре фирмы "Васма".

При назначении варфарина учитывались факторы риска кровотечения. Основными факторами риска развития кровотечения были эрозивный гастрит и артериальная гипертензия. Эрозивный гастрит выявлялся у 4-больных и умеренная артериальная гипертензия - также у 4. У этих больных антикоагулянтный эффект поддерживался на уровне МНО не более 2,0. При отсутствии факторов риска кровотечения антикоагулянтный эффект терапии варфарином достигался при МНО=3,0. Все больные с артериальными тромбозами в анамнезе получали антиагреганты: вазонит (пентоксифиллин) и малые дозы аспирина (тромбо АСС 50-100 мг/сутки).

В зависимости от схемы терапии больные с АФС были разделены на три группы (таблица 2): 1-я включала 8 пациентов с МНО≤2,0; 2-я - 7 чел - с МНО≥3,0; и 3-я гр. - 7 больных с МНО≤2,0, получавшие дополнительно тромбо АСС 100 мг/сут и вазонит от 600 до 1200 мг/сут.

Среди побочных реакций регистрировались геморрагические осложнения: "малые" и "большие". "Малые" геморрагии включали подкожные кровоизлияния, кратковременные носовые кровотечения, кровоточивость десен, появление эритроцитурии. К "большим" относились опасные для жизни кровотечения.

Статистическую обработку проводили с использованием статистической программы "Statistica 5,5". Статистическая значимость показателей была определена как $p < 0,05$. Качественные показатели сравнивались в таблице сопряженности 2X2 с помощью теста χ^2 с поправкой по Йетесу.

Результаты и обсуждение

Количество тромботических эпизодов у 22 больных с АФС до момента включения в исследование составило 52. До назначения варфарина 11 из 22 больных принимали фенилин в дозе от 30 до 90 мг/сут. Несмотря на терапию непрямыми антикоагулянтами, у 9 из 11 пациентов, принимавших фенилин, отмечались рецидивы тромбозов и у 4 имелись незаживающие трофические язвы кожи голени.

Как видно из таблицы 2, рецидив тромбоза голени имел место у двух больных при значениях МНО=1,8. В других группах, независимо от выраженности антикоагулянтного эффекта варфарина, рецидивов не выявлялось. Естественно, что судить о влиянии данных схем терапии на рецидивы тромбозов еще рано, необходимо более длительное наблюдение. В то же время данные P.R. Ames и соавт. [5] свидетельствуют о возможности ранней оценки эффективности терапии варфарином. Авторы зарегистрировали рецидив тромбоза (смертельный случай ишемического инсульта) у одного из 34 больных с ПАФС через 8 мес на фоне приема варфарина при умеренной выраженности антикоагулянтного эффекта (МНО = 2,0-3,0).

Понятие "терапевтического интервала" для антикоагулянтного эффекта непрямым антикоагулянтам подразумевает длительность (промежуток времени) сохранения удлинения протромбинового времени или МНО в пределах тех значений, которые обеспечивают максимальный антитромботический эффект с минимальным риском кровотечения. Достижение определенного терапевтического интервала для наблюдаемых нами групп больных колебалось. Более длительное время требовалось для достижения МНО на уровне $\geq 3,0$ во 2-й группе (табл. 2).

Таблица 2

Клинические проявления АФС и побочные явления терапии варфарином

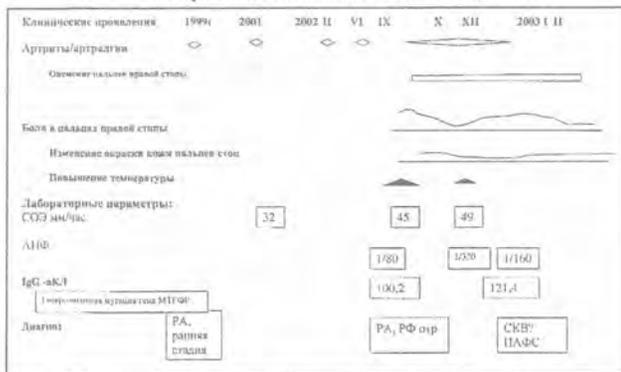
Параметры	1 группа n=8	2 группа n=7	3 группа n=7
Достижение "терапевтического интервала", дни	на 5-7	на 14-16	на 7-9
Тромбофлебиты голени	5	3	2
Остаточные явления НМК	1		5
НМК +тромбофлебиты + язвы		2	2
Рецидивы тромбозов	2	0	0
"Большие" геморрагии	0	1	1
"Малые" геморрагии	2	3	2

Примечание: 1 группа - больные с МНО 2,0, 2 группа - больные с МНО 3,0, 3 группа - больные с МНО 2,0 +Тромбо АСС 100мг/сут

Кровотечение является грозным осложнением при применении непрямым антикоагулянтам. Число геморрагических осложнений при терапии варфарином колеблется от 5% до 9% [4,12,13,15], при этом 3,8% приходится на "большие" геморрагические осложнения [12]. Четыре рандомизированных исследования определенно продемонстрировали, что риск клинически значимых кровотечений снижается при уменьшении терапевтического диапазона МНО от 3,0-4,5 до 2,0-3,0 [3,9,15,19]. Несколько дополнительных исследований показали, что риск геморрагических осложнений экспоненциально нарастает при МНО, превышающем 5,0 [9,13,15,20]. Несмотря на короткий период наблюдения, геморрагические осложнения все же имели место у наших пациентов. У 2 из 22 больных были "большие" кровотечения. У одной больной 2 группы развилось желудочное кровотечение через 2 мес приема варфарина, при этом уровень МНО составил 3,5. Больной до включения в исследование проводилась эзофагогастроуденоскопия, где была выявлена картина поверхностного гастрита. Состояние больной улучшилось на фоне снижения дозы варфарина до 1,25 мг/сутки и в последующем был отработан интермиттирующий прием - 1-й день-2,5 мг/сут, 2-й день -5 мг/сут, 3-й день - 7,5 мг/сут, с 4-го дня вновь 2,5 мг/сут и т.д. Это позволило успешнее управлять дозированием и способствовало увеличению времени пребывания пациента в терапевтическом интервале МНО на уровне 2,5-2,8. Еще у одной больной 3 группы, которая получала варфарин в дозе 5 мг/сут и тромбо АСС (ацетилсалициловая кислота) 100мг/сут, развился геморрагический инсульт через 3 нед от начала терапии. В анамнезе больная имела один геморрагический инсульт в вертебробазиллярной области, перенесенный четыре года тому назад до назначения варфарина, и два ишемических инсульта в бассейне средней мозговой артерии. Уровень МНО во время геморрагического инсульта составлял 1,8, отмечалось повышение артериального давления до 220/100 мм рт. ст. После проведения соответствующей терапии состояние больной стабилизирова-

Рисунок 1

Схема истории заболевания больной К., 42 лет



лось. Больная продолжает прием варфарина по интермиттирующей схеме: 1-й день 2,5 мг/сут, 2-й день - 1,25 мг/сут и т.д., что способствует поддержанию МНО в терапевтическом диапазоне на уровне 1,7.

Эпизоды "малых" геморрагий были выявлены у 7 из 22 больных (табл. 2). В основном это были подкожные кровоизлияния - у 4 больных, их диаметр не превышал 5 см. У одной больной было зарегистрировано два эпизода кратковременных носовых кровотечений. У двух больных периодически возникала кровоточивость десен. Еще у двух на фоне лечения варфарином с МНО 1,8 и 2,4 соответственно отмечался приступ почечной колики. Эпизоды "малых" кровотечений, как правило, ассоциировались с увеличением уровня МНО больше 3,5. Наиболее трудной задачей при применении варфарина, как и других непрямых антикоагулянтов, использованных нами ранее, является управление дозированием с целью увеличения времени пребывания пациента в терапевтическом интервале уровня МНО. Это требует тщательного мониторинга протромбинового времени, МНО и других клинико-лабораторных показателей. Мы приводим описание случая, демонстрирующего подходы к подбору дозы варфарина для достижения пребывания пациентки в терапевтическом интервале МНО = 3,0.

Больная К., 1961 г.р., находилась на стационарном лечении с диагнозом: первичный антифосфолипидный синдром: окклюзия правой задней большеберцовой артерии, сухая гангрена пальцев правой стопы, феномен Рейно, Кумбс-позитивная гемолитическая анемия, положительные антифосфолипидные антитела (ВА, аКЛ). Гетерозиготная мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР).

Как видно из рисунка 1, начало заболевания - в 1999г с артралгий и артритов, сопровождавшееся повышением СОЭ, послужило поводом для диагностики раннего ревматоидного артрита. В июле 2002г- санаторно-курортное лечение (радоновые ванны, лазеротерапия) с ухудшением состояния: нарастание интенсивности и длительности артралгий, повышение температуры до 38°C, похудание, выпадение волос. СОЭ 45 мм/час, Нв 122 г/л, СРБ 52 (норма 0-6) мкг/л. В середине сентября 2002г отметила онемение пальцев стоп. На коже н/3 правой голени с наружной стороны появилось коричневое пятно, затем возникли боли и отек правой стопы с посинением пальцев ног. По данным УЗДГ - картина ишемического облитерирующего эндартериита (справа - артериальный тромбоз в дистальном отделе правой голени). Госпитализирована в отделение сосудистой хирургии, в/в вводили вазопростан (суммарно 1000 мгк). С сентября 2002 г. повышение температуры до 38°C, получила 4 сеанса ретинготерапии на область правой стопы. В октябре 2002 г находилась на стационарном лечении в Институте им. Бакулева с диагнозом - облитерирующий тромбангиит сосудов нижних конечностей, окклюзия правой задней большеберцовой артерии от устья, диффузное поражение артерий обеих голеней, хроническая ишемия правой н/к 4 степени. При обследовании отмечались следующие изменения: АНФ 1/160 в периферическом свечении, АНФ

на Нер-2 -1/640 в гомогенном свечении. IgG-аКЛ - 100.2 PL (норма до 23); ВА отр.; растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ) 6.5 (норма до 4,5); остальные показатели в пределах нормы; СОЭ 49 мм/час; серомукоид 0.6 ЕД. Больная была госпитализирована в Институт ревматологии для уточнения диагноза и подбора терапии. Состояние относительно удовлетворительное. Телосложение астеническое. Кожные покровы бледно-розовые. Отечность правой стопы с диффузной гиперемией кожи, сухая гангрена кончиков 1,2,3 и 5 пальцев правой стопы. На первом пальце сухой некроз распространялся до середины дистальной фаланги, на кончике 2-го пальца размер корочки черного цвета в диаметре составлял 2х2,5см, на 3-м пальце - 2х2см и на 5 - 1х1,5 см с мокнутием по внутренней стороне. Отсутствовал пульс на правой и левой подколенных артериях. Со стороны других систем и органов патологии не выявлялось.

Из лабораторных показателей сохранялось повышенное СОЭ, выявлена мутация гена МТГФР, повышение уровня гомоцистеина - 24.52 мг/л (норма 8-10), а-ДНК -40 ед (норма до 30 ед).

На УЗДГ артерий нижних конечностей: окклюзия правой задней большеберцовой артерии в проксимальном отделе (дистальный кровоток удовлетворительный). Поражение правой большеберцовой артерии (внутренний просвет диффузно сужен). Стеноз левой большеберцовой артерии (диаметр просвета несколько снижен, стенки утолщены).

УЗДГ артерий нижних конечностей через месяц: положительная динамика: кровоток по а. popliteus нормализовался, а. tibialis posterior справа- тип кровотока приближается к магистральному, но плохо визуализируется правая а. dorsalis pedis.

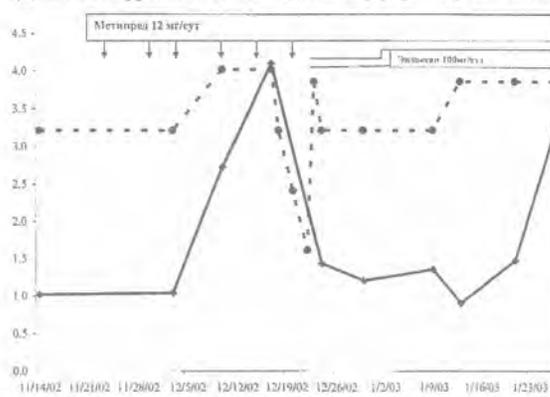
Результаты клинико-лабораторного обследования показали, что на первый план выступают клинические проявления облитерирующего тромбангиита (болезнь Винневартера - Бюргера), которые расценены как развившиеся в рамках ПАФС. Учитывая наличие артритов в анамнезе, иммунологические нарушения, кроме аКЛ, обсуждался диагноз СКВ. Однако отсутствие других диагностических признаков СКВ мешало верификации данного заболевания. Серологическими маркерами АФС были высоко-позитивные уровни IgG-аКЛ и ВА. Кроме того, у больной также имелся дополнительный фактор риска тромбоза - гипергомоцистеинемия, по-видимому, обусловленная гетерозиготной мутацией гена МТГФР.

Лечение в стационаре.в/в суммарно: метипред 6250 мг, циклофосфан 6 г, вазопростан 2.8 мг; тропирион 0.6 х 2/сут в подкожно-жировую клетчатку живота №28; Per os: метипред-12мг/сут, плаквенил 400 мг/сут, вазонит 1200мг/сут, нейромультивит, фолиевая кислота.

Дальнейшее амбулаторное лечение: метипред 12 мг/сут, эндоксан 100 мг/сут, плаквенил 400 мг/сут, варфарин

Рисунок 2

Динамика уровня МНО и дозы варфарина у больной К.



Примечание: стрелками указаны пульс-терапия циклофосфаном по 1000мг; —●— МНО; - - - Варфарин

-подбор дозы (см. ниже), вазонит 1200 мг/сут, нейромультитивит, фолиевая кислота.

На рисунке 2 приведены значения МНО при титровании дозы варфарина для достижения пребывания данной пациентки в терапевтическом интервале. Низкие значения МНО совпадали с введением циклофосфана. Как известно, некоторые препараты могут усиливать действие варфарина, тогда как другие, наоборот, ослаблять. Описаны случаи развития резистентности к варфарину на фоне терапии азатиоприном. P.S.Wells и соавт.[22] привели описание трех больных с СКВ и АФС, у которых сочетание азатиоприна с варфарином привело к затруднению достижения антикоагулянтного эффекта. Сходное наблюдение привели J. Walker и соавт.[21]. Не исключено, что циклофосфан, так же как азатиоприн, может вызывать развитие резистентности к варфарину, учитывая, что все эти препараты метаболизируются в печени на цитохроме P₄₅₀. Цитохром P₄₅₀CYP2C9 является ферментом печени, локализованным главным образом, в мембранах эндоплазматического ретикула, необходимого для метаболизма многих лекарственных препаратов, в том числе и варфарина. Описан полиморфизм локуса гена цитохрома P₄₅₀CYP2C9, ассоциируемый с гиперчувствительностью к низким дозам варфарина и высоким числом геморрагических осложнений [14,18]. Было показано, что два варианта гена: замена цистеина на аргинин в позиции 144 в экзоне 3 (CYP2C9*2) и замене лейцина на изолейцин в позиции 359 экзона 7 (CYP2C9*3) - снижают гидроксирование варфарина *in vitro* [18]. M. Maggialone с соавт. [14] отметили более частые случаи геморрагических осложнений при лечении варфарином у носителей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома P₄₅₀. Не исключено, что больные в нашем исследовании, давшие эпизоды кровотечений на низкие дозы варфарина могли иметь такие мутации в гене цитохрома P₄₅₀.

Наши предварительные результаты свидетельствуют о необходимости включения варфарина в терапию больных с АФС и тромбозами. Однако не всегда показано достижение

интенсивного антикоагулянтного эффекта. В большинстве случаев даже при хорошо налаженном лабораторном контроле за показателями свертывания крови приемлемо поддержание низкой интенсивности антикоагулянтного эффекта (МНО от 1,5 до 2,0). Пребывание пациентов в указанном терапевтическом интервале, по-видимому, показано при длительной профилактической терапии. Это снизит риск развития геморрагических осложнений. Эффективность такого режима достигается за счет снижения биохимических маркеров свертывания крови: уровня фрагментов протромбина 1+2 и активности VII фактора свертывания крови [10].

Наиболее приемлемым режимом для подбора дозы варфарина, на наш взгляд, является следующий:

Если МНО на 7-й день приема варфарина <1,3, доза препарата увеличивается на 2мг/сут. Измерение МНО повторяется 1 раз в нед. Возможен прием по интермиттирующей схеме: например: 1 день - 2,5мг/сут, 2-й день - 5 мг/сут, затем снова - 2,5мг/сут и т.д.

Если МНО ≥1,3 и ≤1,5, доза увеличивается на 1мг/сут, МНО повторяется на 8-й день.

Если МНО ≥ 1,5 и ≤ 2,0, т.е. достигнут желаемый эффект, МНО определяется 1 раз в 8 дней. Возможен прием варфарина по схеме: 1 день - 5 мг/сут, 2-й день 7,5мг/сут, 3-й день - 2,5 мг/сут. Затем повторение с 1-го дня.

Если МНО >2,0 и ≤3,0, доза варфарина уменьшается на 1мг/сут, МНО определяется на 8-й день, возможен также прием по интермиттирующей схеме.

Если МНО >3,0 и ≤4,0, доза препарата уменьшается на 2мг/сут, определение МНО 1 раз в 8 дней.

Если МНО > 4,0, необходимо приостановить прием варфарина на 3 дня, на 4-й день определить МНО. При сохранении МНО >4,0 - прием препарата не возобновлять, измерение МНО через 3 дня. При снижении МНО ≤4,0 >3,0 доза уменьшается на 2 мг/сут., измерение МНО через 3 дня. Возможна следующая схема: 1-й день - 10мг/сут., 2-й день - 12,5 мг/сут, 3-й день - 7,5 мг/сут., затем повторение с 10 мг/сут.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Мамот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М, 2001.
2. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. и соавт. Антитела к кардиолипину: метод определения и клиническое значение. *Клин.мед* 1987, 11, 100-104.
3. Исследование гемостаза (пособие для врачей-лаборантов по методам). Составители: Козлов А.А., Берковский А.Л., Качалова Н.Д., Простакова Т.М. 14-23. М., 2003.
4. Altman R., Rouvier J., Gurfinkel E. et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1991, 101,427- 431.
5. Ames P.R., Ciampa A., Grandone E. et al. Conventional oral anticoagulation (INR2-3) effectively prevents rethrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 2002, 9, 624 (abstr).
6. Beyth R.J., Quinn L.M., Landfeld C.S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am. J. Med.*, 1998, 105, 91-99.
7. Exner T., Rickard K.A., Kronenberg H. Studies on phospholipids in the action of a lupus anticoagulation inhibitor. *Pathology*, 1975, 7, 319-328.
8. Fihn S.D., McDonell M., Martin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study. *Ann. Intern. Med.* 1993, 118, 511-520.
9. Hylek E.M., Singer D.E. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann. Intern. Med.*, 1994, 120,897-902.
10. Hull R., Hirsh J, Jay R. et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 1982, 307,1676 -1681.
11. Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N.Engl. J. Med.*, 1995, 332(15), 993-997.
12. Kearon C., Gent M., Hirsh J. et al. A comparison of three month of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N.Engl.J.Med.*, 1999, 340, 901-907.
13. Landefeld C.S., Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am. J. Med.*, 1989, 87,144 -152.
14. Maggialone M., Colaizzo D., Andrea G.D. et al. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb. Haemost.*, 2000, 84, 775-778.
15. Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Dunielson E. et al. Long-term, low-intensity warfarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *The New Engl. J. Med.*, 2003, 348,15.
16. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Hunt B.J. et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3,5. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162(10), 1164-1169.
17. Saour J.N., Sieck J.O., Mamo L.A.R. et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, 28 -432.
18. Steward D.J., Haining R.L., Henne K.R. et al. Genetic association between sensitivity to warfarin and expression of

- СУРС9*3. Pharmacogenetics, 1997, 7, 361-367.
19. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.S. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.*, 1982, 25, 1271-77.
 20. Turpie A.G.G., Gunstensen J., Hirsh J. et al. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet*, 1988, 1, 1242-1245.
 21. Walker J., Mendelson H., McClure A., Smith M.D. Warfarin and azatioprine: clinically significant drug interaction (letter). *J.Rheumatol.*, 2002, 29, 398-399.
 22. Wells P.S., Holbrook A.M., Crowther N.R., Hirsh J. Interaction of warfarin with drugs and food. *Ann.Intern.Med.*, 1994, 121, 676-683.
 23. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1309-1311.

Abstract

Varfarin in the complex treatment of antiphospholipid syndrome: preliminary results.

T.M. Reshetnyak, J.E. Shirokova, L.I. Kondratyeva, J.B. Shtivelband, T.A. Lisicina, E.N. Aleksandrova

Objective. To assess efficacy and tolerance of varfarin in prophylaxis and therapy of thrombotic complications in patients with antiphospholipid syndrome (APS).

Methods. 20 pts with APS (5 male and 15 female) received varfarin during a year. 8 of them had primary APS (PAPS) and 12 -systemic lupus erythematosus with APS (SLE+APS). 2 other pts (1 with SLE+APS and 1 with PAPS) received varfarin during the last 4 years. Nobody from 9 pts with PAPS received corticosteroids (CS). In SLE+APS pts CS dose varied from 4 to 20 mg/day and was not increased during follow up. During the study prothrombine time (PT) was examined with thromboplastin (manufactured by Renam) having international sensitivity index 1,2 and international normalization relation (INR). Depending on treatment scheme APS pts were divided into 3 groups. Group 1 included 8 pts with INR<2,0, Group 2 - 7 with INR >3,0, group 3 - 7 pts with INR<2,0 receiving as additional treatment thrombo ASS 100 mg/day and vasonit from 600 to 1200 mg/day.

Results. Two pts with INR = 1,8 had thrombosis recurrence (due to leg thrombophlebitis). There were no recurrences in other groups. 2 from 22 pts had "large" bleedings. "Small" bleedings episodes were noted in 7 from 22 pts. Largely that were subcutaneous bleedings (in 4 pts) no more than 5 cm of size. Two pts receiving varfarin with INR 1,8 and 2,4 had renal colic.

Conclusion. Our preliminary results prove the necessity of inclusion of varfarin in the treatment of pts with APS and thrombosis but intensive anticoagulant effect is not always desired.

Key words: antiphospholipid syndrome, Varfarin