

Клиническое наблюдение: атипичный варфарининдуцированный некроз кожи (клиническое наблюдение)

Татьяна Борисовна Кондратьева, Людмила Викторовна Попова*,
Сергей Васильевич Карачев, Алексей Сергеевич Лишута,
Марина Зиновьевна Каневская

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Варфарининдуцированный некроз кожи (ВИНК) – редкое осложнение терапии антивитаминами К, которое встречается в 0,01-0,1% случаев и обычно развивается в течение первых 10 дней от начала терапии на участках кожи, богатой жировой клетчаткой. В литературе появляется все больше описаний случаев так называемого атипичного ВИНК, появляющегося гораздо позднее, через месяцы и даже годы от начала терапии и на других участках тела, преимущественно на конечностях. Предположительно выделяют несколько факторов риска возникновения ВИНК (несоблюдение режима приема антивитаминов К или повторная терапия, дисфункция печени и лекарственные взаимодействия) однако, четкой связи определить не удастся, так как в мире описано всего несколько сотен таких случаев. Одним из факторов риска развития ВИНК являются врожденные тромбофилии. Представлен случай, демонстрирующий атипичный ВИНК, первые признаки которого появились через 2 мес от начала приема варфарина у мужчины-носителя мутации фактора V Лейдена. Купирование симптомов произошло на фоне лечения нефракционированным гепарином.

Ключевые слова: варфарининдуцированный некроз кожи, антивитамины К, варфарин, мутация фактора V Лейдена.

Для цитирования: Кондратьева Т.Б., Попова Л.В., Карачев С.В., Лишута А.С., Каневская М.З. Клиническое наблюдение: атипичный варфарининдуцированный некроз кожи. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(5):670-674. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-670-674

Clinical Case: Atypical Warfarin-induced Skin Necrosis

Tatiana V. Kondratieva, Ludmila V. Popova*, Sergey S. Karachev, Alexey S. Lishuta, Marina Z. Kanevskaya
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Warfarin-induced skin necrosis (WISN) is a rare complication of antivitamin K therapy, which occurs in 0.01-0.1% of cases and develops during the first 10 days of the therapy start in the fat-rich tissues. In the literature, there is the increasing number of descriptions of case reports of the so-called atypical WISN, which develops much later – in months and even years from the therapy start – on the other parts of the body, mainly on the extremities. Conceivably there are several risk factors for the WISN development: a noncompliance of the antivitamin K regimen intake or the repeated therapy, a liver dysfunction or drug interactions, but a clear relationship has not been established yet as there have been only several hundred cases of WISN registered worldwide. One of the risk factors for WISN is congenital thrombophilia. The case presented demonstrates the development of an atypical WISN, which developed after 2 months from the start of the treatment with warfarin in a patient who is a carrier of mutation factor V Leiden. A resolution of the symptoms occurred as a result of treatment with unfractionated heparin.

Keywords: warfarin-induced skin necrosis, antivitamin K, warfarin, mutation factor V Leiden.

For citation: Kondratieva T.V., Popova L.V., Karachev S.S., Lishuta A.S., Kanevskaya M.Z. Clinical Case: Atypical Warfarin-induced Skin Necrosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(5):670-674. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-670-674

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mila_foka@mail.ru

Введение

История изучения оральных антикоагулянтов – антагонистов витамина К (АВК) началась в 30-х годах с анализа причин возникновения геморрагического синдрома у крупного рогатого скота, который питался силосом, содержащим донник (сладкий клевер) [1]. В настоящее время АВК (варфарин) продолжает активно применяться в клинической практике для профилактики инсультов у больных с механическими протезами клапанов сердца, фибрилляции предсердий и профилактики венозного тромбоэмболизма. Одним из

осложнений терапии варфарином является развитие варфарининдуцированных некрозов кожи (ВИНК). Это редкое осложнение встречается в 0,01-0,1% случаев [2]. Впервые оно было описано E.P. Flood с соавт. и трактовалось как мигрирующий тромбофлебит [3], и только в конце 1950-х годов была установлена причинно-следственная связь между некрозом тканей и пероральным введением антикоагулянтов [3]. Данное осложнение может возникнуть при приеме любого АВК.

Ранние дерматологические проявления ВИНК включают в себя петехии, прогрессирующие до синяков и геморрагических булл [4], при этом ВИНК в основном развивается у женщин (в 75% случаев) [5] в возрасте от 16 до 93 лет [6].

Received / Поступила: 07.09.2019

Accepted / Принята в печать: 15.09.2019

Целью данного описания было представить клинический случай атипичного варфарин-индуцированного некроза кожи, первые признаки которого появились через 2 мес от начала приема варфарина у пациента с тромбофилией.

Под нашим наблюдением находился мужчина 71 года, страдающий ишемической болезнью сердца (пароксизмальной формой фибрилляции предсердий), артериальной гипертензией и псориатическим артритом. За два мес до данной госпитализации пациент перенес транзиторную ишемическую атаку, после чего ему был назначен варфарин. Примерно за две нед до поступления в стационар появились петехиальные высыпания на верхних и нижних конечностях, которые прогрессировали до геморрагических пузырей. Пациент самостоятельно отменил варфарин и обратился в приемное отделение ГКБ им. А.К. Ерамишанцева.

При поступлении в стационар состояние средней тяжести, индекс массы тела 30,8 кг/м², окружность талии 102 см. На кожи предплечий везикулы и петехии (рис. 1А), на голенях и стопах множественные петехии, экхимозы, везикулы, которые имеют тенденцию к сливанию (рис. 1В-Д). Отеки голеней и стоп. Дыхание самостоятельное, везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипов нет, частота дыхания 16/мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов нет. Артериальное давление 130/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 80 уд/мин. Живот округлой формы, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены.

При обследовании отклонений в общем анализе крови и мочи выявлено не было. При исследовании показателей гемокоагуляции отмечено незначительное повышение протромбинового времени до 13,7 с (норма – до 12,5 с) и международного нормализованного отношения (МНО) до 1,23. Данные показатели нормализовались через сутки. При ультразвуковом исследовании сосудов вен нижних конечностей признаков тромбоза не обнаружено.

Предполагается, что одним из факторов риска развития варфарин-индуцированного некроза кожи являются тромбофилии [7-10], в связи с чем у пациента была проведена ПЦР-диагностика тромбофилий, и обнаружена гетерозиготная мутация в гене *FV* (Arg 506 Gln).

В отделении пациенту проводилась терапия нефракционированным гепарином в профилактических дозах, обработка пораженных участков кожи раствором фукоцина. На фоне лечения отмечается положительная динамика: высыпания регрессировали (рис. 2).

Обсуждение

Некроз кожи, вызванный АВК, непредсказуем, начинается внезапно, и почти всегда это происходит в течение первых 10 дней, наиболее часто – с 3 по 6 день от начала терапии данными антикоагулянтами [8,9]. Однако в литературе описаны случаи, когда развитие ВИНК произошло через несколько мес и даже лет от момента начала терапии АВК [10-13]. Самый длинный – 15 лет от начала варфаринотерапии [10]. Такой ВИНК получил название «атипичный». Особенностью нашего случая также являются сроки возникновения – приблизительно через 2 мес от начала приема варфарина.

Мало известно об изменениях, которые происходят в организме до развития некроза. Почти все образцы биопсии кожи были взяты позже, уже из некротических областей, и демонстрировали некроз кожи и подкожной клетчатки, тромбы в капиллярах, венах и мелких венах при отсутствии признаков поражения артериол [11].

Локализуются очаги поражения обычно на участках с обильной подкожной клетчаткой (грудь, живот, ягодицы и бедра) [11]. Описаны более редкие случаи локализации ВИНК на конечностях [11,14,15], примерно в трети случаев очаги поражения множественные и асимметричные [11]. У нашего пациента выявлялись множественные очаги поражения на предплечьях и, в большей степени, на голенях.

Несмотря на многочисленные теории и десятилетия исследований, точная причина ВИНК все еще остается загадкой. По данным литературы риск развития не зависит от дозы, не несет аллергической основы, не является результатом травмы и не связан с феноменом Артуса или Шварцмана [16]. Предположительный механизм развития ВИНК заключается в быстром снижении витамин К-зависимых факторов свертывания крови (прокоагулянтов: II, VII, IX, X и антикоагулянтов: протеина С и S) на фоне приема АВК. Данные факторы имеют различный по продолжительности период полураспада, и в результате создается дисбаланс между прокоагулянтами и антикоагулянтами, возникает состояние гиперкоагуляции и, как следствие – тромбоз в капиллярах дермы, что и вызывает некроз кожи [17].

Вероятными факторами риска развития ВИНК считаются тромбофилии – врожденный или приобретенный дефицит протеина С [7], протеина S III [8], мутация *G20210A* гена протромбина [9], мутация фактора V Лейдена [10], гепарин-индуцированная тромбоцитопения [11], антифосфолипидный синдром [18]. У нашего пациента была обнаружена гетерозиготная мутация фактора V Лейдена.

Предположительно редкие случаи позднего появления ВИНК могут быть связаны с несоблюдением режима приема АВК или повторной терапией, дис-



Figure 1. Multiple petechiae, ecchymoses, vesicles on the skin of the forearms (A) and legs (B, C, D) during use of warfarin
Рисунок 1. Множественные петехии, экхимозы, везикулы на коже предплечий (A) и ног (B,C,D) до лечения



Figure 2. Regression of rashes on the skin of the forearms and legs after treatment
Рисунок 2. Регресс высыпаний на коже предплечий и голени после лечения

функцией печени и лекарственными взаимодействиями [19].

Обычно первым шагом в управлении неблагоприятной лекарственной реакцией является отмена провоцирующего агента, однако это не относится к ВИНК. Существует мало доказательств того, что отмена АВК как-то меняет клиническое течение, то есть, продолжение терапии данным антикоагулянтом без перерыва или прекращения терапии, повторный запуск с тем же или другим АВК как будто не влияет на имеющиеся поражения или вызывает образование новых [11]. Некоторые авторы рекомендуют прекратить прием АВК и начать лечение гепарином (внутривенно или подкожно), препаратами витамина К, свежезамороженной плазмой [8, 11, 18]. Прием АВК при наличии показаний можно возобновить на фоне гепаринотерапии, без нагрузочной дозы с постепенным медленным повышением дозировки до достижения целевого значения МНО. В этот момент гепарин может быть отменен [8]. Другие варианты лечения зависят от конкретных обстоятельств и случая. Ряд авторов считает, что при необходимости длительной терапии пациенту, перенесшего ВИНК, целесообразно воспользоваться одним из новых пероральных антикоагулянтов [19, 20]. В описываемом нами случае кожные проявления ВИНК регрессировали на фоне гепаринотерапии, а в дальнейшем пациенту был назначен ривароксабан 20 мг/сут.

В большинстве случаев кожные проявления ВИНК заживали при консервативной терапии или хирургическом вмешательстве, однако в литературе описаны и смертельные исходы [11].

Несмотря на появление на рынке прямых оральных антикоагулянтов, остаются пациенты, у которых для профилактики тромбообразования возможно использование только АВК, в частности, варфарина, и ВИНК является одним из наиболее тяжелых и редких осложнений варфаринотерапии. Некоторые особенности

ВИНК продолжают сбивать с толку исследователей и не поддаются объяснению, например:

- 1) непредсказуемость участков поражения кожи;
- 2) наличие участков нормальной кожи в зонах гангренозного некроза;
- 3) случайное возникновение симметричных поражений и более частое возникновение множественных асимметричных поражений;
- 4) отсутствие обострения или нарушения заживления очагов ВИНК при непрерывной терапии провоцирующим агентом;
- 5) непредсказуемость восприимчивости лиц к новым поражениям при повторном использовании АВК [16].

Заключение

Для профилактики развития ВИНК необходимо соблюдать все принципы варфаринотерапии. Следует постепенно увеличивать дозу варфарина, начиная с малых доз, с тщательным контролем уровня МНО (через 1-2 дня на протяжении всего периода подбора дозы). Особенно осторожно подбирают режимы лечения АВК у пациентов с тромбофилиями. Неотъемлемым условием терапии является обучение пациента строгому соблюдению предписанного режима терапии АВК и информирование о возможных клинических признаках ВИНК.

Поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров»

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Link K.P. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*. 1959;19:97-107. DOI:10.1161/01.cir.19.1.97.
2. Koch-Weser J. Coumarin necrosis. *Annals of Internal Medicine*. 1968;68:1365. DOI:10.7326/0003-4819-68-6-1365.
3. Flood E.P., Redish M.H., Bociek S.J., et al. Thrombophlebitis migrans disseminate: report of a case in which gangrene of the breast occurred. Observations on the therapeutic use of dicumarol (3,3'-methylenebis[4-hydroxycoumarin]). *N Y State J Med*. 1943;43:1121-4. DOI:10.1054/bjps.2000.3402.
4. Jose M. S., Fernando T., Wander E. S., et al. Skin necrosis induced by vitamin K antagonists. *J Vasc Bras*. 2009;8(4):343-8. DOI:10.1590/S1677-54492009000400010.
5. Nalbandian R.M., Mader I.J., Barrett J.L., et al. Petechiae, ecchymoses, and necrosis of skin induced by coumarin congeners: rare, occasionally lethal complication of anticoagulant therapy. *JAMA*. 1965;192:603-8. DOI:10.1001/jama.1965.03080200021006.
6. Marčić M., Marčić L., Titić M. Warfarin-Induced Skin Necrosis in Patients With Low Protein C Levels. *Acta Med Iran*. 2016;54(8):551-4. DOI:10.1007/BF00177808.
7. Scandling J., Walker B.K. Extensive tissue necrosis associated with warfarin sodium therapy. *South Med J*. 1980;73:1470-2. DOI:10.1007/BF00177808.
8. Tai C.Y., Ierardi R., Alexander J.B. A case of warfarin skin necrosis despite enoxaparin anticoagulation in a patient with protein S deficiency. *Ann Vasc Surg*. 2004;18: 237-42.
9. Yang Y., Algayz K.M. Warfarin-induced skin necrosis in a patient with a mutation of the prothrombin gene. *N Engl J Med*. 1999;340(9):735. DOI:10.4172/2472-1220.1000141.
10. Moll S. Warfarin-induced skin necrosis. *British J Haematology*. 2004;126:628. DOI:10.1111/j.1365-2141.2004.05095.x.
11. Nazarian R.M., Van Cott E.M., Zembowicz A., Duncan L.M. Warfarin-induced skin necrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(2):325-32. DOI:10.1016/j.jaad.2008.12.039.
12. Ng T., Tillyer M.L. Warfarin-induced skin necrosis associated with Factor V Leiden and protein S deficiency. *Clin Lab Haematol*. 2001;23:261-4. DOI:10.1046/j.1365-2257.2001.00399.x.
13. Scarff C.E., Baker C., Hill P., et al. Late-onset warfarin necrosis. *Australas J Dermatol*. 2002;43(3): 202-6. DOI:10.1046/j.1440-0960.2002.00596.x.
14. Ward C.T., Chavalitnonda N. Atypical Warfarin-induced skin necrosis. *Pharmacotherapy*. 2006;26:1175-9. DOI:10.4172/2472-1220.1000141.
15. Kumar M., Abrina V.M., Chittimreddy S. Coumadin-induced skin necrosis in a 64 year-old female despite LMWH bridging therapy. *Am J Case Rep*. 2012;13:157-9. DOI:10.1310/hpj4911-1044.
16. Scandling J., Canturk E., Karaca O., et al. Case images: warfarin-induced skin necrosis: a "novel" solution to an old problem. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2014;42(8):787. DOI:10.5543/tkda.2014.82342.

Warfarin-induced Skin Necrosis
Варфарининдуцированный некроз кожи

17. Fred H.L. Skin Necrosis Induced by Coumarin Congeners. *Tex Heart Inst J.* 2017;44(4):233-6. DOI:10.14503/THIJ-17-6430.
18. Essex D.W., Wynn S.S., Jin D.K. Late-onset warfarin-induced skin necrosis: case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 1998;57:233-7. DOI:10.1002/(SICI)1096-8652(199803)57:3<233::AID-AJH10>3.0.CO;2-B.
19. Pourdeyhimi N., Bullard Z. Warfarin-induced skin necrosis. *Hosp Pharm.* 2014;49(11):1044-8. DOI:10.22037/emergency.v5i11.14333.
20. Canturk E., Karaca O., Omaygenc O., et al. Case images: warfarin-induced skin necrosis: a "novel" solution to an old problem. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42(8):787. DOI:10.5543/TKDA.2014.82342.

About the Authors:

Tatiana V. Kondratieva – MD, PhD, Associate Professor,

Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Ludmila V. Popova – MD, PhD, Associate Professor,

Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Sergey S. Karachev – Resident,

Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Alexey S. Lishuta – MD, PhD, Associate Professor,

Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Marina Z. Kanevskaya – MD, PhD, Professor,

Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Сведения об авторах:

Кондратьева Татьяна Борисовна – к.м.н., доцент,
кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Попова Людмила Викторовна – к.м.н., доцент,
кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Карачев Сергей Васильевич – ординатор,
кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Лишута Алексей Сергеевич – к.м.н., доцент,
кафедра госпитальной терапии №1 Сеченовский Университет

Каневская Марина Зиновьевна – д.м.н., профессор,

кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет