

Цироз печінки та фібриляція передсердь: актуальні питання діагностики та лікування

В.В. Чернявський, А.Є. Байло

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Останнім часом поєднана патологія цирозу печінки і фібриляції передсердь широко дискутується і висвітлюється в літературі в світлі недавніх отриманих результатів дослідження ефективності та безпеки антикоагулянтів у даній категорії хворих. Огляд присвячено узагальненню існуючих даних про поєднаний перебіг цих захворювань з позиції впливу ускладнень (кровотеч та тромбозів) на якість життя та смертність хворих та можливості використання нових методів діагностики та профілактики цих ускладнень.

Мета огляду – акцентувати увагу практикуючих лікарів і дослідників на актуальності теми та поширеності поєднаної патології цирозу печінки і фібриляції передсердь, їх ускладнень, обговорити переваги і можливості застосування методів глобального оцінювання гемостазу й антикоагулянтів у клінічній практиці.

У даній статті розглянуто основні патофізіологічні аспекти теорії «ребалансованого гемостазу» при коагулопатіях печінки, її вплив на виникнення кровотеч і тромботичних ускладнень та обґрунтування клінічної користі застосування антикоагулянтних препаратів. Обговорюються недоліки традиційних тестів оцінки гемостазу порівняно з перевагами тромбоеластометрії (ROTEM) та тромбоеластографії (ТЕГ), загальні принципи роботи та оцінювання їх показників. Висвітлюються існуючі результати досліджень з безпечності та ефективності варфарину та прямих оральних антикоагулянтів у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь порівняно з відсутністю лікування. Обговорюються переваги та недоліки застосування прямих оральних антикоагулянтів порівняно з варфарином з огляду на особливості їх метаболізму.

У статті також розглядаються особливості печінкового метаболізму та фармакокінетики прямих оральних антикоагулянтів. Наводяться існуючі рекомендації з використання прямих оральних антикоагулянтів у хворих на цироз печінки залежно від тяжкості печінкової недостатності за Чайльд-П'ю. Зроблено акцент на найбільш перспективних препаратах із групи антикоагулянтів та сформульовано питання, які потребують більш детального вивчення для підвищення ефективності лікування хворих.

Ключові слова: цироз печінки, фібриляція передсердь, антикоагулянти, коагулопатії.

Topical issues in diagnosis of coagulopathies and prevention of thromboembolic complications of atrial fibrillation in patients with liver cirrhosis

V.V. Cherniavskiy, A.Ye. Baylo

Nowadays the comorbid pathology of liver cirrhosis and atrial fibrillation has been widely discussed and reported in the literature in the light of recent findings from the study of the effectiveness and safety of anticoagulants in this category of patients. The review is devoted to summarizing the existing data on the comorbid course of these diseases from the point of view of the impact of bleeding and thrombosis on the quality of life and mortality of patients and the possibility of using new methods of diagnosis and prevention of these complications.

The purpose of the review is to focus the attention of physicians and researchers on the relevance and prevalence of comorbid course of liver cirrhosis and atrial fibrillation, their complications, and discuss the benefits and possibilities of applying global methods of hemostasis assessment and anticoagulants in clinical practice.

This article examines the main pathophysiological aspects of «rebalanced hemostasis» theory in liver coagulopathies, its effect on the onset of bleeding and thrombotic events, and considering the clinical benefit of the use of anticoagulants. The disadvantages of traditional coagulation assessment tests compared to the benefits of thromboelastometry (ROTEM) and thromboelastography (TEG), general fulfilling principles and evaluation of their indicators are discussed. Existing research findings on the safety and efficacy of warfarin and direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation compared with no treatment are highlighted.

The advantages and disadvantages of using direct oral anticoagulants compared to warfarin are discussed from point of view of their metabolism characteristics. The article also discusses peculiarities of liver metabolism and pharmacokinetics of direct oral anticoagulants. Existing recommendations for the use of direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis are presented, depending on the classification of liver failure severity by Child-Pugh.

Emphasis is placed on the most promising drugs from the group of anticoagulants and questions that need more detailed research to improve the effectiveness of treatment of patients are formulated.

Keywords: liver cirrhosis, atrial fibrillation, anticoagulants, coagulopathy.

Актуальные вопросы диагностики коагулопатий и профилактики тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий у пациентов с циррозом печени

В.В. Чернявский, А.Е. Байло

В последнее время сочетанная патология цирроза печени и фибрилляции предсердий широко дискутируется и освещается в литературе в свете недавних полученных результатов исследования эффективности и безопасности антикоагулянтов у данной категории больных. Обзор посвящен обобщению существующих данных о сочетанном течении этих заболеваний с позиции влияния осложнений (кровотечений и тромбозов) на качество жизни и смертность больных и возможности использования новых методов диагностики и профилактики этих осложнений.

Цель обзора – акцентировать внимание практикующих врачей и ученых на актуальность темы и распространенность сочетанной патологии цирроза печени, фибрилляции предсердий, их осложнений, обсудить преимущества и возможности применения методов глобальной оценки гемостаза и антикоагулянтов в клинической практике.

В данной статье рассмотрены основные патофизиологические аспекты новой теории «ребалансованого гемостаза» при коагулопатиях печени, ее влияние на возникновение кровотечений и тромботических осложнений, обоснование клинической пользы применения антикоагулянтных препаратов. Обсуждаются недостатки традиционных тестов оценки коагуляции по сравнению с преимуществами тромбоеластометрии (ROTEM) и тромбоеластографии (ТЭГ), общие принципы их работы и оценка показателей. Освещаются существующие

результаты исследований по безопасности и эффективности варфарина и прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с циррозом печени и фибрилляцией предсердий по сравнению с отсутствием лечения. Обсуждаются преимущества и недостатки применения прямых оральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином с учетом особенностей их метаболизма.

В статье также рассматриваются особенности печеночного метаболизма и фармакокинетики прямых оральных антикоагулянтов. Приводятся существующие рекомендации по использованию прямых оральных антикоагулянтов у больных циррозом печени в зависимости от тяжести печеночной недостаточности по Чайльд–Пью. Сделан акцент на наиболее перспективных препаратах из группы антикоагулянтов и сформулированы вопросы, требующие более детального изучения для повышения эффективности лечения больных.

Ключевые слова: цирроз печени, фибрилляция предсердий, антикоагулянты, коагулопатии.

Фибрилляция предсердий (ФП) – це одне з найбільш поширених порушень ритму серця, яке значно підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень, госпіталізації і смертності [4, 46, 48]. Поширеність фібрилляції передсердь становить 1–2% у загальній популяції населення, тобто приблизно 33 млн осіб [10]. За даними статистики, фібрилляція передсердь все частіше зустрічається у хворих на цирроз печінки – 5% випадків, значно погіршуючи виживання пацієнтів [9], а також асоціюється зі значно більшим показником лікарняної смертності (OR 1,40; 95% BI: 1,35–1,45), на 21% тривалішим терміном госпіталізації та на 22% вищою вартістю лікування [18]. Частота кровотеч у пацієнтів з фібрилляцією передсердь та циррозом печінки вище з показником CHADS₂ 3 та більше [5]. У той час як ефективність антикоагулянтних препаратів для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з фібрилляцією передсердь не викликає сумнівів, тромбопрофілактика у хворих на цирроз печінки і ФП залишається дискусійним і маловивченим питанням [37].

Серед наукового медичного співтовариства і лікарів поширена думка, що антикоагулянти протипоказані хворим на цирроз печінки через високий ризик кровотеч і в цілому не потрібні, тому що хворі вже знаходяться у стані «авто-антикоагуляції». Також лікарі звикли покладатися у своїх рішеннях з приводу призначення антикоагулянтів і прогнозування ризику кровотеч на інтегровані шкали оцінки CHA₂DS₂-VASc та HAS-BLED, які залежать від наявності встановлених факторів ризику. Проте ефективність цих оцінкових шкал не була перевірена у хворих на цирроз печінки, оскільки наявність порушення функції печінки та лабільні значення МНВ (<60% часу у терапевтичному діапазоні та високі значення) автоматично відносить хворих до групи помірного ризику розвитку кровотеч та ставить під сумнів можливість вживання антикоагулянтів [29].

Окрім цього, цирроз печінки, особливо в стадії декомпенсації, пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку тромботичних ускладнень, зокрема тромбозу портальної вени [52]. Такі хворі залишаються без лікування або приймають аспірин, який не тільки неефективний в даному випадку, але навіть може приносити шкоду. Це пояснюється тим, що на даний момент немає переконливих клінічних рекомендацій щодо застосування таких препаратів у цієї групи хворих, оскільки вони виключалися з клінічних випробувань через можливі небажані побічні реакції [36]. Однак останнім часом розуміння процесів гемостазу при захворюваннях печінки значно розширилося і покращилося, що в корені змінює існуючі концепції. З'являється все більше даних про користь вживання антикоагулянтних препаратів у хворих на цирроз печінки [3, 39].

Проте актуальними на сьогодні залишаються питання діагностики та профілактики тромботичних та геморагічних ускладнень хворих на цирроз печінки і фібрилляцію передсердь. Чи можливе застосування тих самих методів оцінювання ризику розвитку кровотеч і тромботичних ускладнень у даної групи хворих? Наскільки ефективні і безпечні антикоагулянти у хворих на цирроз печінки і з фібрилляцією передсердь?

Ця стаття висвітлює існуючі на сьогодні дані з наведених вище питань.

Коагулопатії при цирозі печінки – нова парадигма?

Цирроз – кінцева стадія хронічних захворювань печінки, що супроводжується незворотним пошкодженням паренхіми печінки, заміщенням її фіброзною тканиною і формуванням нових вузлів регенерації, що призводить до коагулопатії і порушення обміну речовин. Печінка відіграє ключову роль



Рис. 1. Схема нормального та ребалансованого гемостазу у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки [51]

Параметри ROTEM

Параметри	Кореляція з фізіологічними параметрами коагуляції	Значення кожного параметру
Час реакції (R) (хв)	Час між початком каскаду коагуляції та початком формування фібрину	Подовжений R: дефіцит прокоагулянтних факторів Скорочений R: гіперкоагуляція
Час кінетики (K) (хв)	Час між початком формування фібрину та досягненням специфічної щільності згортка	Подовжений K: дефіцит прокоагулянтних факторів Скорочений K: високий рівень фібриногену/функція тромбоцитів
Кут (α) (градуси)	Швидкість формування згортка	Знижений α: низький рівень фібриногену/функція тромбоцитів Підвищений α: високий рівень фібриногену/функція тромбоцитів
Максимальна амплітуда (МА)	Максимальна щільність згортка	Знижений МА: тромбоцитарна гіпокоагуляція Підвищений МА: тромбоцитарна гіперкоагуляція
Індекс коагуляції (CI)	Загальний статус коагуляції	Негативне значення CI: гіпокоагуляція Позитивне значення CI: гіперкоагуляція

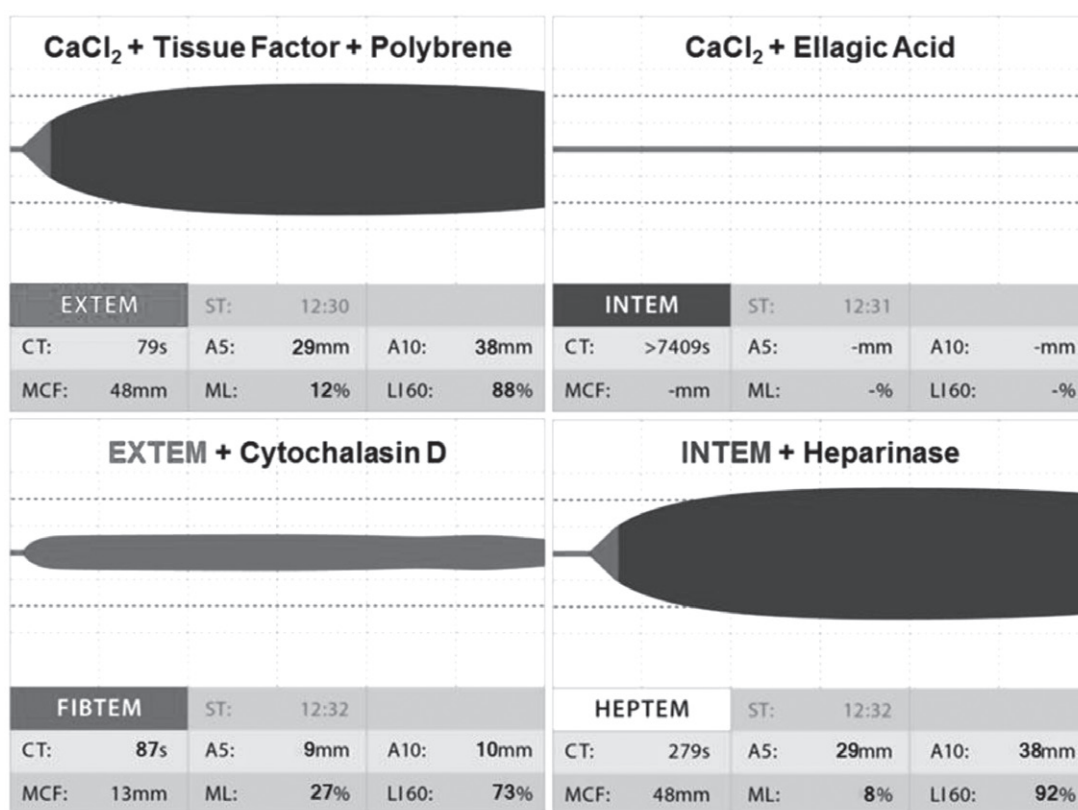


Рис. 2. Знімок екрану ROTEM, що демонструє 4 тести, які проводяться одночасно. INTEM демонструє пряму лінію, оскільки пацієнт отримує гепарин під час штучного кровообігу. EXTEM і FIBTEM містять полібрен. Комбінація HEPTEM і INTEM використовується для виявлення гепарину

у системі гемостазу, оскільки в ній синтезується більшість прокоагулянтних і природних антикоагулянтних факторів, а також факторів системи фібринолізу (за винятком фактора Віллебранда, який секретується ендотеліальними клітинами судин).

В умовах печінкової недостатності синтез факторів коагуляції I, II, V, VII знижується, що лабораторно відбивається у формі підвищення протромбінового часу. Отже, традиційно вважалося, що система гемостазу при цирозі печінки перебуває в стані гіпокоагуляції, а самі пацієнти схильні до кровотеч. Стан гіпокоагуляції ускладнюється тромбоцитопенією на тлі портальної гіпертензії, що і було одним з механізмів «автоантикоагуляції» [27]. Однак довгий час не враховувалося, що разом з цим також знижується синтез антикоагулянт-

них факторів антитромбіну III, протеїну SiC, що приводить систему гемостазу у новий ребалансований стан динамічної рівноваги. При хронічних захворюваннях печінки присутні порушення всіх трьох ланок гемостазу, які обумовлені, головним чином, тромбоцитопенією, зниженням синтезу прокоагулянтних, антикоагулянтних факторів та компенсаторним підвищенням фактора Віллебранда та VIII фактора.

Рівновага системи може зміщуватися в бік тромбозу або кровотеч залежно від різних стресових станів організму – інфекції, системного запалення, енцефалопатії [19]. Наявність схильності до гіпокоагуляції не виключає також можливості розвитку тромбів згідно з цією теорією [51].

Загалом пацієнти з цирозом живуть або в стані крихкого збалансованого гемостазу, або ж у стані гіперкоагуляції через

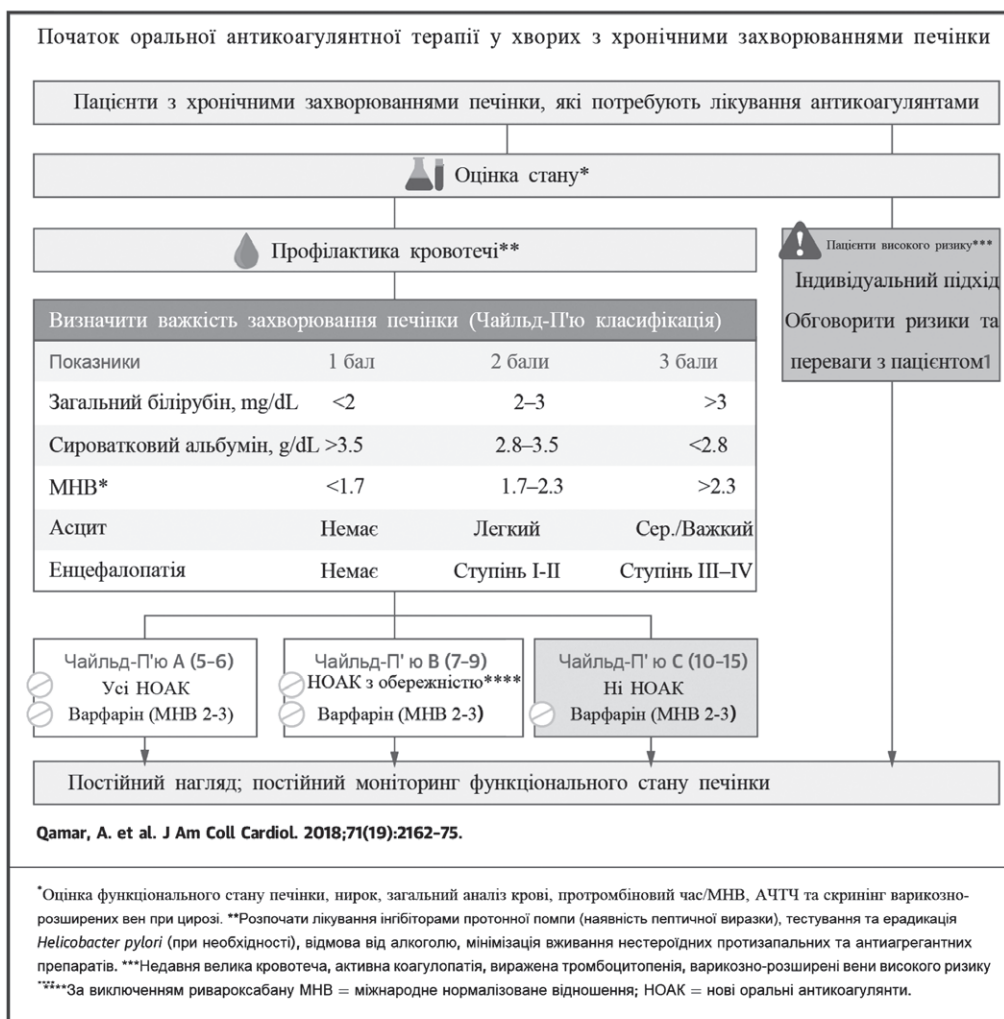


Рис. 3. Схема призначення антикоагулянтів у хворих на цироз печінки залежно від класифікації Чайльд-П'ю з урахуванням рекомендацій FDA [36]

системне запалення, пов'язане з порушенням функції печінки. Ця концепція була підтверджена клінічно у формі частих тромбозів ворітної вени, які навіть зустрічались частіше у хворих з декомпенсованим цирозом С за Чайльд-П'ю та інструментально з використанням тромбоеластографії.

Кровотечі при цирозі печінки переважно спостерігаються з варикозно розширених вен стравоходу, що є наслідком локальних судинних порушень та портальної гіпертензії [13]. Інший важливий предиктор кровотеч – тромбоцитопенія, що спостерігається у 70% хворих на цироз печінки. Низький вміст тромбоцитів є показником тяжкого стану і пов'язаний з поганим прогнозом та випадками кровотеч [30]. Інші коагулопатії, включаючи синці, пурпуру, носові, ясенні маткові кровотечі та спонтанні кровотечі внаслідок інвазивних втручань або травм, можуть бути пов'язані з дефектним гемостазом, але трапляються рідко [49]. Це свідчить про те, що ризик тромбоемболічних подій у таких пацієнтів може перевищувати ризик кровотеч і лікування, яке на сьогодні день вважається небажаним, насправді обгрунтовано [19].

Актуальні проблеми діагностики стану гемостазу при цирозі печінки і фібриляції передсердь

На сьогодні параметри коагулограми МНВ, протромбіновий час (ПЧ) і активований частковий тромбoplastиновий

час (АЧТЧ) є стандартними тестами оцінювання гемостазу. Однак наведені лабораторні значення погано відповідають клінічному початку і тривалості кровотечі на тлі різних потенційно небезпечних інвазивних процедур (біопсія печінки), операцій, трансплантації печінки [40, 14]. Також рандомізовані клінічні дослідження за участю пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки продемонстрували, що трансфузія потужного прокоагулянтного фактора VII не могла зупинити кровотечу з травного тракту або під час трансплантації печінки, що підтверджує теорію ребалансованого гемостазу, але післятрансфузійні значення протромбінового часу скорочувалися [31].

МНВ – відношення протромбінового часу (ПЧ) пацієнта до лабораторних нормативних показників, яке було створене для контролю лікування антагоністами вітаміну К – варфарином, та яке демонструє лише ступінь порушення синтезу прокоагулянтів, але не відображає складної системи балансу всіх факторів коагуляції у хворих на цироз печінки. Тест генерації тромбіну здатний краще відтворювати процес коагуляції, ніж стандартні тести, однак найкращими методами для оцінювання динамічного процесу стану гемостазу, який враховує взаємодію всіх його компонентів, є тести глобального оцінювання гемостазу – тромбоеластометрія (ROTEM) і тромбоеластографія (TEG) [22].

ROTEM і TEG – це комплексні тести оцінювання динаміки процесу коагуляції, починаючи з моменту утворення згортка крові і до моменту досягнення його максимальної міцності. Ці тести відображають повну картину взаємодії плазми, клітин крові та тромбоцитів на відміну від стандартних ПВ і АЧТЧ, які вимірюються тільки на зразках плазми в кінцевих ізольованих точках процесу коагуляції [42]. Обидва методи надають графічне зображення процесу формування згортка. ROTEM складається з 4 аналітичних каналів, які активуються одночасно різними субстратами. У кожному аналізі до крові можуть бути додані різні активатори для кращої оцінки різних порцій каскаду згортання. Наприклад, INTEM активує внутрішній каскад згортання, EXTEM – зовнішній, а FIBTEM є показником рівня фібриногену (рис. 2) [17].

Ефективність тестів була підтверджена і сьогодні їх широко використовують для швидкої діагностики порушень гемостазу в умовах інтенсивної терапії, кардіохірургії, травм, трансплантації печінки, в акушерській практиці [17]. Крім цього, багато досліджень проводили і для оцінювання ефективності TEG, ROTEM при хронічних захворюваннях печінки, зокрема, оцінка кореляції між показниками стандартних тестів коагуляції та специфічними параметрами R, K, α , MA, CI, можливість прогнозування ризику кровотеч та тромбозів у цієї групи хворих [12, 26, 38, 42].

Також у недавніх дослідженнях ROTEM у хворих на цироз продемонстровано нормальний глобальний гемостаз або стан гіперкоагуляції в стані декомпенсованого цирозу, що підтвердило теорію ребалансованого гемостазу [20]. Параметри ROTEM позитивно корелюють зі ступенем тяжкості цирозу печінки і ризиком кровотечі [16, 34, 35]. Американська асоціація гастроентерологів (AAG) в останніх практичних рекомендаціях рекомендує використовувати TEG та ROTEM для оцінки гемостазу у хворих на цироз печінки [34]. Крім того, з'являються окремі дослідження з контролю ефектів лікування новими оральними антикоагулянтами [6, 41, 44] та оцінки антикоагулянтних ефектів дабігатрану у хворих з фібриляцією передсердь [43].

Актуальні проблеми застосування антикоагулянтів для профілактики тромбоемболічних ускладнень фібриляції передсердь у хворих на цироз печінки

На сьогодні було проведено мало досліджень з оцінювання ефективності та безпеки антикоагулянтів у пацієнтів із цирозом печінки і фібриляцією передсердь. Раніше було встановлено, що деякі антикоагулянти надають гепатотоксичний ефект і можуть погіршити і без того знижену синтетичну функцію печінки, зокрема ксімелагатран, який викликає важке пошкодження печінки (підвищення АЛТ >3 рази вище норми у 8% пролікованих пацієнтів) та був вилучений з використання [1].

Хоча вживання інших антикоагулянтів супроводжується незначним підвищенням трансаміназ та мета-аналіз 29 рандомізованих клінічних випробувань НОАК порівняно з варфарином і плацебо не виявив суттєвого впливу на стан печінки, але хворі з порушенням функції печінки виключались із випробувань антикоагулянтів [7]. У 2017 році були вперше опубліковані результати масштабного когортного дослідження, яке підтвердило ефективність лікування варфарином порівняно з відсутністю лікування – після лікування у хворих знижувався ризик тромбоемболічних ускладнень без істотного впливу на ризик кровотеч [28].

У 2019 р. була проведена оцінка ефективності прямих оральних антикоагулянтів у низьких дозах варфарину (ривароксабан 10–15 мг/день, дабігатран 110 мг/день, апіксабан 2,5 мг/день). Результат аналізу продемонстрував, що ризик кровотеч при вживанні НОАК був значно нижче, ніж у варфарину (відношення ризиків: 0.51 [95% СІ: 0,32–0,74];

$P=0,0003$) [15, 21]. Мета-аналіз у цілому підтверджує ефективність і безпеку НОАК порівняно з варфарином [8]. Що стосується застосування антикоагулянтних препаратів при цирозі печінки окремо, то існують певні рекомендації з боку ААГ: інгібітори прямої дії фактора Ха та інгібітори тромбіну відносно безпечні та ефективні у пацієнтів зі стабільним цирозом, але потребують подальшого вивчення у пацієнтів із декомпенсованим станом [34].

Європейська асоціація ритму серця не рекомендує вживати всі чотири НОАК при хворобах печінки, які асоційовані з високими ризиком кровотечі та цирозом С за Чайльд–П'ю. Ривароксабан також не рекомендується при цирозі В за Чайльд–П'ю через більше ніж у дворазове збільшення рівня печінкових ферментів у цих пацієнтів. Дабігатран, апіксабан та едоксабан можуть застосовуватись з обережністю при цирозі В за Чайльд–П'ю. При цьому початок та контроль терапії повинен здійснюватися під наглядом гепатолога та гематолога [47]. Також існує алгоритм призначення антикоагулянтів у хворих на цироз печінки залежно від стадії Чайльд–П'ю, який базується на регуляторних рекомендаціях FDA (рис. 3) [36]. Усі рекомендації будуються на існуючих даних з фармакокінетики, фармакодинаміки та особливостей печінкового метаболізму антикоагулянтів.

Варфарин до останнього часу традиційно був препаратом вибору для лікування та профілактики тромботичних ускладнень у пацієнтів із захворюваннями печінки. Варфарин інгібує в печінці вітамін К – залежний синтез прокоагулянтних факторів II, VII, IX, X, природних антикоагулянтів протейнів С та S. Препарат повністю виводиться через печінку, інактивується за допомогою цитохрому P-450 та не залежить від функції нирок. Що стосується НОАК, усі з них також мають певні відмінності метаболізму.

Серед усіх НОАК апіксабан найбільше залежить від стану печінки, через неї виводиться близько 75% препарату порівняно з ривароксабаном (65%) та едоксабаном (50%). Апіксабан та ривароксабан повністю залежать від метаболізму цитохрома P-450 на відміну від едоксабану та дабігатрану. Найбільш перспективним серед усіх НОАК виглядає дабігатран для лікування хворих на цирозом печінки ФП. Дабігатран – потужний конкурентний прямий інгібітор тромбіну. Дабігатран пригнічує вільний тромбін, фібрин-зв'язуючий тромбін і викликану тромбіном агрегацію тромбоцитів. Між концентрацією дабігатрану в плазмі крові і вираженістю антикоагулянтного ефекту встановлена пряма кореляція. Відносно безпечним цей антикоагулянт для хворих з порушенням функції печінки є тому, що він майже не використовує цитохром P-450 для метаболізму (80% речовини виводиться через нирки) [2, 36, 47].

Незважаючи на те, що проведені дослідження з ефективності та безпеки антикоагулянтів мали низку обмежень, отримані дані внесли значний вклад в обґрунтування необхідності лікування антикоагулянтами у даної групи хворих [7, 15, 21, 28]. Однак все ще залишається мало даних про вплив лікування антикоагулянтами на стан хворих з декомпенсованим цирозом класу С за Чайльд–П'ю (у дослідженнях брали участь переважно хворі з компенсованим цирозом класу А і В), дослідження проводилося на представниках азійської раси, які мають низку особливостей, що не дозволяють застосовувати ці результати до всієї популяції, дослідження, які проводились, були малими спостережливими, ретроспективними, у формі окремих клінічних випадків. Ми не знаємо наскільки ефективні і безпечні непрямі антикоагулянти порівняно один з одним.

Отже, призначення антикоагулянтів у пацієнтів з цирозом печінки і фібриляцією передсердь і, зокрема, нових оральних антикоагулянтів (НОАК), має клінічну перевагу перед відсутністю лікування і лікуванням варфарином, що

було підтверджено недавніми дослідженнями. Однак потрібно більше інформації з приводу ефективності та безпеки окремих НОАК, а також ефективності методів ROTEM і ТЕГ в оцінюванні ризику кровотеч і тромбозів у хворих з метою підвищення ефективності лікування хворих на цироз печінки за умов поєднаного перебігу з фібриляцією передсердь.

ВИСНОВКИ

1. Поширеність фібриляції передсердь серед хворих на цироз печінки становить 5% випадків, що більше, ніж у загальній популяції. Було виявлено значний взаємозв'язок між фібриляцією передсердь та частотою кровотеч, підвищеним ризиком смертності у хворих на цироз печінки – ВПШ 1.44 (95% ВІ: 1,36–1,53), а також значні показники лікарняної смертності (OR 1,40; 95% ВІ: 1,35–1,45), триваліший термін госпіталізації та вища вартість лікування. Отже, наявність коморбідної патології зменшує тривалість життя та асоціюється з погіршенням якості життя, поганим прогнозом, що робить цю тему актуальною для подальших досліджень.

2. Глобальні тести оцінювання стану гемостазу – ТЕГ та ROTEM – значно краще визначають стан гемостазу у пацієнтів з цирозом печінки, ніж стандартні коагуляційні тести.

ТЕГ та ROTEM можуть використовуватись для контролю лікування дабігатраном у хворих з фібриляцією передсердь та є перспективними методами контролю лікування іншими НОАК. Для підтвердження ефективності цих методів для оцінювання ризику тромбоемболічних та геморагічних ускладнень у хворих з поєднаною патологією цирозу печінки та фібриляцією передсердь потрібно більше інформації.

3. Застосування антикоагулянтів у цієї групи хворих може мати терапевтичну користь і зменшувати ризик ускладнень, проте існує потреба в уточненні критеріїв призначення та дозування препаратів. За відсутності доказово обґрунтованих клінічних рекомендацій з цього приводу треба враховувати регуляторні рекомендації FDA з антикоагулянтної терапії хворих на цироз печінки та Європейської асоціації ритму серця.

4. Найбільш перспективним антикоагулянтним препаратом для лікування хворих на цироз печінки та з фібриляцією передсердь виглядає дабігатран, прямий інгібітор тромбіну. Але клінічні переваги його застосування у цієї групи хворих потребує дослідження.

Конфлікту інтересів немає.

Інформація про авторів

Чернявський Володимир Володимирович – Кафедра внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01053, м. Київ, бул. Тараса Шевченка, 17. E-mail: vvch1979@gmail.com

Байло Аліна Євгенівна – Кафедра внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01053, м. Київ, бул. Тараса Шевченка, 17; тел.: (099) 650-39-57. E-mail: alinabajlo@gmail.com

Information about the author

Cherniavskiy Volodymyr Volodymyrovych – Department of internal medicine Bogomolets National Medical University № 1, 01053, Kyiv, blvd. Taras Shevchenko, 17. E-mail: vvch1979@gmail.com

Baylo Alina Yevhenivna – Department of internal medicine Bogomolets National Medical University № 1, 01053, Kyiv, blvd. Taras Shevchenko, 17; tel.: (099) 650-39-57. E-mail: alinabajlo@gmail.com

Сведения об авторах

Чернявский Владимир Владимирович – Кафедра внутренней медицины Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01053, г. Киев, бул. Тараса Шевченко, 17. E-mail: vvch1979@gmail.com

Байло Алина Евгеньевна – Кафедра внутренней медицины Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01053, г. Киев, бул. Тараса Шевченко, 17; тел.: (099) 650-39-57. E-mail: alinabajlo@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ainscow EK et al. Investigations into the liver effects of ximelagatran using high content screening of primary human hepatocyte cultures. – Exp Opin of Drug Safety. – 2008. – Vol.7, Issue 4 <https://doi.org/10.1517/14740338.7.4.351>
- Alonso A, MacLehose RF, Chen LY et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in atrial fibrillation patients //Heart. – 2017 Jun. – Vol.103(11). – p.834-839 doi: 10.1136/heartjnl-2016-310586
- Basili S et al. Anticoagulant therapy in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: insights for the clinician. – Therap Adv Gastroenterol. – 2018. – Vol.11: 1756284818793561. doi: 10.1177/1756284818793561
- Benjamin EJ et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. – Circulation. – 1998. – Vol.98, Issue 10. – p.946-952 doi: 10.1161/01.cir.98.10.946
- Bhatia S et al. Atrial Fibrillation is associated with worse outcomes in patients with cirrhosis. – JACC. – March 21, 2017. – Vol.69, Issue 11. – p.493 DOI: 10.1016/S0735-1097(17)33882-2
- Bliden KP et al. Determination of non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC) effects using a new-generation thrombelastography TEG 6 s system. – J Thromb Thrombolysis. – 2017. – Vol.43, Issue 4. – p. 437–445 DOI: 10.1007/s11239-017-1477-1
- Caldeira D et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. – Heart. – 2014. – Vol. 100, p.550-556 DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305288
- Chokesuwattanaskul R et al. Efficacy and safety of anticoagulation for atrial fibrillation in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. // Dig Liver Dis. – April 2019. – Vol 51, Issue 4. – p.489-495. DOI: 10.1016/j.dld.2018.12.001
- Chokesuwattanaskul R et al. Epidemiology of Atrial Fibrillation in Patients with Cirrhosis and clinical significance: a meta-analysis. //Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2019. – Vol.31 Issue 4. – p.514-519 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001315
- Chung MK et al. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. – Circulation. – 2020. – Vol.141, Issue 16, – p.750-772 <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000748>
- Craig TJ et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 Guideline for Management of Patients with Atrial Fibrillation. //Circulation. – Vol.140 Issue 2. – p.125-151 doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665
- De Pietri Let al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. Hepatology. – 2016. – Vol. 63, p. 566-573 <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28148>
- Dell'era et al. Review article: the relevance of portal pressure and other risk factors in acute gastro-oesophageal variceal bleeding. – Aliment Pharmacol Ther. – 2004. – Vol.3. – p.8-15 doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02109.x.
- Ewe K Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. Dig Dis Sci. – 1981. – Vol.26, p.388–393.
- Gallagher C et al. Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Cirrhosis of the Liver: Are Low-Dose Non-Vitamin K Oral Anticoagulants a Reasonable Alternative to Warfarin? //J Am Heart Assoc. – 2019. –Vol.8, Issue 5. DOI: 10.1161/JAHA.119.012102
- George G et al. Reproducibility of TEG Parameters in Stable Cirrhotics. // Lab Med. – August 2018. – Vol. 49, Issue 3. – p.226-230. DOI: 10.1093/labmed/lmx041
- Gonzalez E et al. Trauma Induced Coagulopathy. Rotational Thromboelastometry (ROTEM). Switzerland: Springer International Publishing, 2016: 611
- Han H et al. Atrial fibrillation in hos-

- pitalized patients with end stage liver disease: temporal trends in prevalence and outcomes. – *Liver Int.* – 2020. – Vol.40, Issue 3. – p.674-684 <https://doi.org/10.1111/liv.14291>
19. Harrison MM. The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. // *Western Journal of Emergency Medicine.* – September 2018. – Vol. 19. – p.863-871 doi: 10.5811/westjem.2018.7.37893
20. Hickman IJ et al. Altered clot kinetics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. – *Ann Hepatol.* – 2009. – Vol.8, Issue 4. – p.331-338 DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31746-6
21. Hsin-Fu Lee et al. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant and Warfarin in Cirrhotic Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. // *J Am Heart Assoc.* – 2019. – Vol.8 Issue 5. DOI: 10.1161/JAHA.118.011112
22. Hum J et al. Thromboelastography Better Reflects Hemostatic Abnormalities in Cirrhotic Patients Compared with the International Normalized Ratio. // *Journal of Clin. Gastroenterology.* – Nov 19, 2019. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001285
23. Kirchhof P, Benussi S, Ahlsson A et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. – 2016. – *Eur Heart J.* – Vol.37, p. 2893–2962
24. Kleinegris M.C et al. Cirrhosis patients have a coagulopathy that is associated with decreased clot formation capacity. *J Thromb Haemost.* – 2014. – Vol.12, Issue 10, p. 1647-1657 <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12706>
25. Lee SJ et al. The safety and efficacy of vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. // *Int J Cardiol.* – 2015. – Vol.180. – p.185–191 DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.183
26. Lentschener C. et al. Assessment of haemostasis in patients with cirrhosis: Relevance of the ROTEM tests?: A prospective, cross-sectional study. *Eur J Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 33, p. 126-133 DOI: 10.1097/EJA.0000000000000322
27. Leonardi F et al. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? // *Clinical and Molecular Hepatology.* – 2017. – Vol.23 Issue 1. – p.13-21 doi: 10.3350/cmh.2016.0110
28. Ling Kuo et al. Liver Cirrhosis in Patients with Atrial Fibrillation: Would Oral Anticoagulation Have a Net Clinical Benefit for Stroke Prevention? // *J Am Heart Assoc.* 2017. – Vol.6 Issue 6. DOI: 10.1161/JAHA.116.005307
29. Lip GY Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. – *J Am Coll Cardiol.* – Jan 2011. – Vol. 57 Issue 2. – p.173-180 doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024
30. Maan R et al. Management of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: Focus on Pharmacotherapeutic Strategies. – *Drugs.* – 2015. – Vol.75, Issue 17. – p.1981-1992 doi: 10.1007/s40265-015-0480-0
31. Mannucci PM, Tripodi A. Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy. // *Blood Transfusion.* – 2013 Jan. – Vol.11(1). – p.32-36 DOI 10.2450/2012.0151-12
32. Mwalitsa et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cirrhosis. *Liver Int.* – 2016 Mar. – Vol.36 Issue 3. – p.395-400 DOI: 10.1111/liv.12928
33. Nguyen B et al. A case-report of successful use of thromboelastography to manage anticoagulation therapy in a patient with concomitant catastrophic antiphospholipid syndrome and heparin-induced thrombocytopenia. // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2019. – Vol. 30 Issue 4. – p.171-175 DOI: 10.1097/MBC.0000000000000810
34. O'Leary JG et al. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. // *Gastroenterology.* – 2019. – Vol. 157. – p.34-43 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.070
35. Peterson TJ et al. Use of thromboelastography in the management of liver cirrhosis and accelerated intravascular coagulation and brinolysis (AICF). // *BMJ Case Rep.* – 2016. DOI: 10.1136/bcr-2016-218294
36. Qamar A et al. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol.71(19), p.2162-2175 doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.023
37. Renda G et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Phase III Atrial Fibrillation Trials. // *The American Journal of Medicine.* – 2015. – Vol.128. – p.1007-1014 DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.03.034
38. Rossetto V. et al. Whole blood rotation thromboelastometry (ROTEM(R)) profiles in subjects with non-neoplastic portal vein thrombosis. *Thromb Res.* – 2013. – Vol.132, p. 131-134 <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.06.009>
39. Saner FH, et al. Monitoring and Treatment of Coagulation Disorders in End-Stage Liver Disease. // *Visc Med.* – 2016. – Vol.32. – p.241-248 DOI: 10.1159/000446304
40. Segal JB, Dzik WH Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network: Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. – *Transfusion* 2005. – Vol.45, p.1415–1425
41. Seyve L et al. Impact of four direct oral anticoagulants on rotational thromboelastometry (ROTEM). – *Int J Lab Hematol.* – 2018. – Vol.40, Issue 1. – p.84–93. doi: 10.1111/ijlh.12744
42. Shin KH, et al. Thromboelastographic Evaluation of Coagulation in Patients with Liver Disease. // *Ann Lab Med.* – 2017. – Vol.37(3). – p. 204-212 DOI: 10.3343/alm.2017.37.3.204
43. Solbeck S et al. The anticoagulant effect of therapeutic levels of dabigatran in atrial fibrillation evaluated by thromboelastography (TEG®), Hemoclot Thrombin Inhibitor (HTI) assay and Ecarin Clotting Time (ECT). // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2018. – Vol.78. – p. 25-30 DOI: 10.1080/00365513.2017.1408138
44. Solbeck S et al. Thromboelastography detects dabigatran at therapeutic concentrations in vitro to the same extent as gold-standard tests. – *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol.208. – p.14–18 DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.148
45. Spronk H et al. Hypercoagulability causes atrial fibrosis and promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J* – Jan 2017. – Vol 38, Issue 1. – p.38-50 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw119>
46. Staerk L. et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. – *Circ Res.* – 2017. – Vol.120, Issue 9. – p.1507-1517 doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
47. Steffel J et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. – *Eur Heart J.* – 2018. – Vol.39. – p. 1330-1393 doi:10.1093/eurheartj/ehy136
48. Steinberg BA et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). – *Am Heart J.* – 2014. – Vol.167, Issue 5. – p.735-742 doi: 10.1016/j.ahj.2014.02.003
49. Stravitz RT et al. Bleeding complications in acute liver failure. – *Hepatology.* – 2018. – Vol.67, Issue 5. – p.1931-1942 doi: 10.1002/hep.29694
50. Tripodi A, Mannucci PM. The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol 365. – p.147-156 DOI: 10.1056/NEJMra1011170
51. Tripodi A. Et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb Res.* – 2009. – Vol 124, p. 132-136 <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2008.11.008>
52. Weinberg EM et al. Direct-Acting Oral Anticoagulants (DOACs) in Cirrhosis and Cirrhosis-Associated Portal Vein Thrombosis. // *Semin Liver Dis.* – 2019. – Vol.39. – p.195–208. DOI: 10.1055/s-0039-1679934

Статья поступила в редакцию 10.09.2020