

ТЕРАПІЯ

<https://doi.org/10.35339/msz.2020.87.02.03>

УДК 616.36+616.36-004

Н.Г. Вірстюк, Н.Р. Матковська, Б.Р. Вацеба

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, Україна

ВПЛИВ РИВАРОКСАБАНУ НА ПОКАЗНИКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ

Вивчено вплив ривароксабану на показники гемостазу у хворих на алкогольний цироз печінки (АЦП) у поєднанні з ожирінням за неклапанної фібриляції передсердь (НКФП). Об'єктом дослідження були 48 хворих на АЦП класу А за Чайльдом-П'ю в поєднанні з ожирінням із НКФП, раніше нелікованою прямими оральними антикоагулянтами: 43 чоловіки і 5 жінок віком від 35 до 64 років, середній вік – (54,2±4,8) року. Залежно від лікування пацієнтів було розподілено на дві групи: I – 22 пацієнти, котрі отримували в комплексній терапії оральний антикоагулянт ривароксабан у дозі 10 мг/добу впродовж 12 місяців; II – 26 пацієнтів, котрі отримували базову терапію без ривароксабану впродовж 12 місяців. Стан пацієнтів оцінювали до лікування, через 12, 24 та 48 тижнів від початку лікування. Ступінь тяжкості ЦП визначали за критеріями Чайльда-П'ю і шкалою MELD. Стратифікацію ризику кровотечі проводили за показниками шкали HAS-BLED. Показано, що у хворих на АЦП класу А за Чайльдом-П'ю в поєднанні з ожирінням за НКФП застосування в комплексній терапії ривароксабану впродовж 48 тижнів сприяло позитивній динаміці показників гемостазу: зниженню активності VIII фактора, фактора Віллебранда, зменшенню вмісту інгібітора активації плазміногену 1-го типу, Д-димеру ($p < 0,05$) та підвищенню активності протеїну С ($p < 0,05$), що супроводжувалось помірним зменшенням індексів Чайльда-П'ю і MELD, чого не спостерігалось у хворих, які отримували базову терапію. Застосування ривароксабану в пацієнтів такої когорти впродовж 48 тижнів не збільшило ризику великих кровотеч, за оцінкою клінічного перебігу і шкалою HAS-BLED. Доведено, що додавання ривароксабану в комплексну терапію хворих на АЦП класу А за Чайльдом-П'ю в поєднанні з ожирінням за НКФП сприяє позитивній динаміці показників гемостазу зі зменшенням ризику гіперкоагуляції. Така терапія не збільшує ризику великих кровотеч на стадії компенсації АЦП в поєднанні з ожирінням за НКФП.

Ключові слова: *алкогольна хвороба печінки, цироз печінки, ожиріння, гемостаз.*

Вступ

Цироз печінки (ЦП) характеризується зростанням захворюваності і поширеності, загрожуючими життю ускладненнями, інвалідизацією та збільшенням смертності працездатного населення [1, 2]. Щорічно внаслідок ускладнень ЦП помирає близько 2 млн осіб. Па-

цієнти з такою патологією становлять 71,0 % серед усіх із захворюваннями органів травлення [3]. Алкоголь є основною причиною смерті, пов'язаної з патологією печінки в Європі. Алкогольний ЦП (АЦП) призводить до втрати 22,2 млн років життя з урахуванням інвалідності [2, 4, 5]. Зловживання алко-

голем нерідко супроводжується ожирінням і метаболічними розладами [6].

Характер порушень системи гемостазу у хворих на ЦП є складним і часто непередбачуваним; він стосується всіх ланок гемостазу – судинно-тромбоцитарної, коагуляційної та фібринолізу [7–10]. Останніми роками ряд дослідників установили стан гіперкоагуляції при ЦП, що є причиною внутрішньо- і позапечінкових тромбогенних станів [11–13].

Відповідно до нормативних документів [14, 15], прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) є альтернативою антагоністам вітаміну К у виборі терапії неклапанної фібриляції передсердь (НКФП). Вони пригнічують коагуляцію шляхом зв'язування вільного й фібринзв'язаного тромбіну (дабігатран) та інгібіції фактора Ха (ривароксабан, апіксабан); характеризуються вищою безпекою щодо можливого розвитку великих кровотеч.

Останніми роками з'явився ряд публікацій щодо застосування ПОАК при ЦП за НКФП, яке супроводжується профілактикою тромботичних ускладнень і поліпшенням прогнозу пацієнтів [16–20]. Цю проблему продовжують вивчати, зокрема недостатньо даних є щодо застосування ПОАК у хворих на АЦП у поєднанні з ожирінням за НКФП.

Метою роботи є вивчення впливу ривароксабану на показники гемостазу у хворих на алкогольний цироз печінки в поєднанні з ожирінням за неклапанної фібриляції передсердь.

Матеріал і методи

Робота виконана в рамках науково-дослідних робіт Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України «Неалкогольна жирова хвороба печінки: вплив на перебіг серцево-судинних захворювань, оптимізація лікування» (державний реєстраційний номер 0118U004756), «Захворювання внутрішніх органів у сучасних умовах, за поєднаної патології та ураження органів-мішеней: особливості перебігу, діагностики та лікування» (державний реєстраційний номер 0115U000995).

Об'єктом дослідження були 48 хворих на АЦП класу А за Чайльдом–П'ю в поєднанні з ожирінням із НКФП, раніше нелікованою ПОАК: 43 чоловіки і 5 жінок віком від 35 до 64 років, середній вік – (54,2±4,8) року. Залежно від лікування пацієнтів було розподілено на дві групи: I – 22 пацієнти, котрі в комплексній

терапії отримували оральний антикоагулянт ривароксабан у дозі 10 мг/добу впродовж 12 місяців; II – 26 пацієнтів, котрі отримували базову терапію без ривароксабану впродовж 12 місяців.

Діагностику й лікування АЦП проводили відповідно до Адаптованої клінічної настанови «Алкогольна хвороба печінки» (2014) [21], протоколу надання медичної допомоги за спеціальністю «Алкогольний гепатит» наказу МОЗ України від 06.11.14 № 826 [22], наказу МОЗ України від 06.11.14 № 826 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит» [4], рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [23], протоколів Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) [2], Американського коледжу гастроентерології щодо ведення пацієнтів з алкогольною хворобою печінки [5] та декомпенсованим цирозом [1]. Ривароксабан було застосовано в обстежених пацієнтів для лікування НКФП відповідно до наказу МОЗ України (2016) [14] і настанови Європейського кардіологічного товариства (ESC) [15].

Стан пацієнтів оцінювали до лікування, через 12, 24 та 48 тижнів від початку лікування. Стратифікацію ризику кровотечі проводили за показниками шкали HAS-BLED [24, 25].

Ступінь тяжкості ЦП оцінювали за критеріями Чайльда–П'ю (англ. Child–Pugh, Child–Turcotte, Child–Turcotte–Pugh, іноді Child–Paquet) [1, 5, 21]. Вираховували MELD індекс (Mayo Endstage Liver Disease, 2001) – прогностичний індекс при захворюваннях печінки, що враховує білірубін, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) і креатинін сироватки з використанням електронного калькулятора.

$MELD \text{ індекс} = 3,8 \cdot \log_e(\text{рівень сироваткового білірубину, мг/дл}) + 11,2 \cdot \log_e \text{ МНВ} + 9,6 \cdot \log_e(\text{рівень сироваткового креатиніну, мг/дл}).$

Пацієнтам було проведено загальноклінічне обстеження (аналіз скарг, анамнез хвороби і життя, підтвердження алкогольної етіології ЦП на основі міжнародних опитувальників CAGE, AUDIT та MAST, об'єктивний статус, загальний аналіз крові й сечі, біохімічний аналіз крові), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, електро- та ехокардіо-

графію. Для оцінювання енцефалопатії використовували критерії, запропоновані West Haven. Функціональний стан печінки оцінювали за вмістом білірубину, загального білка й альбумінів, фібриногену, активністю аспаргатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, гамма-глутамілтрансептидази, лужної фосфатази, які визначали за стандартними методиками.

Показники системи гемостазу: тромбіновий час (ТЧ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), концентрацію Д-димеру у крові – визначали за допомогою стандартних наборів реактивів фірми Bio-Ksel System (Польща). Активність антитромбіну III та протеїну С визначали методом хромогенного аналізу з використанням реагентів фірм Гранум (Україна) та Helena Biosciences (Великобританія) відповідно. Активність фактора Віллебранда (vWF) та протеїну S встановлювали клотинговим методом із використанням наборів реактивів фірм Instrumentation Laboratory (США) та Helena Biosciences (Великобританія). Активність факторів (Ф) II, V, VII та VIII визначали методом корекції АЧТЧ на дефіцитний за відповідним фактором плазми з реагентами фірми Helena Biosciences (Великобританія). Діапазон нормальних значень активності для фактора II становив 70–120 %, для фактора V – 70–120 %, для фактора VII – 60–

150 %, для фактора VIII – 70–120 %. Рівень у крові інгібітора активації плазміногену (ІАП-1) визначали імуноферментним методом із використанням реактивів Human PAI-1 Antigen ELISA (Technoclone, Австрія).

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора Microsoft Excel та пакета прикладних програм Statistica v. 12.0 StatSoft (США). Вірогідність розбіжностей середніх величин оцінювали за допомогою парного t-критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

У обстежених пацієнтів обох груп достовірної відмінності за клінічними показниками у вихідному стані не виявлено (табл. 1).

Упродовж 12 тижнів у пацієнтів обох груп достовірної відмінності клінічних (індекси за Чайльдом–П'ю, MELD) і біохімічних (білірубін, альбумін, фібриноген, креатинін, протромбіновий час, МНВ, АЧТЧ, швидкість клубочкової фільтрації) показників не виявлено ($p > 0,05$). Зокрема, у пацієнтів I групи індекси за Чайльдом–П'ю і MELD через 12 тижнів лікування дорівнювали ($6,15 \pm 0,39$) і ($9,54 \pm 0,60$) бала, що достовірно не відрізнялось від вихідних показників ($p > 0,05$); через 48 тижнів ці показники становили ($5,47 \pm 0,32$) і ($8,52 \pm 0,54$) бала і були меншими від початкових на 13,72 і 15,22 %

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих на алкогольний цироз печінки в поєднанні з ожирінням ($M \pm m$)

Показник	I група (n=22)	II група (n=26)
Вік, роки	55,1±5,4	53,9±4,8
Тривалість ЦП, роки	5,7±3,2	5,3±2,9
Зловживання алкоголем, n (%)	26 (100,0)	26 (100,0)
Паління, n (%)	10 (38,5)	11 (42,3)
Індекс за Чайльдом–П'ю, бали	6,34±0,42	5,09±0,35
MELD індекс, бали	10,05±0,68	9,74±0,55
МАР, мм рт. ст.	128,23±8,70	123,56±7,39
Вміст альбуміну в сироватці крові, г/л	37,25±1,04	38,08±1,23
Вміст білірубину в сироватці крові, мкмоль/л	50,19±3,08	53,40±2,92
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	235,40±10,82	246,33±11,25
Протромбіновий індекс, %	88,47±1,90	86,35±1,74
Протромбіновий час, с	17,32±1,05	18,06±1,13
МНВ	1,35±0,08	1,40±0,12
АЧТЧ, с	52,14±2,10	54,63±2,52*
Фібриноген, г/л	3,17±0,15	3,36±0,22
Вміст креатиніну в сироватці крові, мкмоль/л	85,29±3,76	87,32±4,05
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73 м ²	87,15±3,92	83,29±3,25

Примітки: 1. * достовірність відмінності, $p < 0,05$. 2. МАР – середнє значення артеріального тиску; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

відповідно ($p < 0,05$), що вказує на поліпшення загального стану пацієнтів. У пацієнтів II групи індекси за Чайльдом–П'ю і MELD через 12 тижнів лікування становили ($5,83 \pm 0,39$) і ($10,64 \pm 0,62$) бала, що мало тенденцію до збільшення, проте достовірно не відрізнялось від вихідних показників ($p > 0,05$); через 48 тижнів ці показники дорівнювали ($6,75 \pm 0,43$) і ($14,05 \pm 0,82$) бала і були більшими від початкових на 32,61 і 44,25 % відповідно ($p < 0,05$), що вказує на прогресування захворювання (табл. 1).

ності протеїну С на 32,72; 25,23 та 22,42 % ($p < 0,05$) відповідно, що свідчить про збільшення антикоагулянтного потенціалу плазми крові (табл. 2).

У хворих на АЦП у поєднанні з ожирінням за НКФП II групи, які не отримували ривароксабану з різних причин, через 12, 24 та 48 тижнів лікування відбувалося подальше зменшення активності ФVII, ФV, ФVII ($p < 0,05$); протеїну С і S ($p < 0,05$) та збільшення активності ФVIII на 14,34; 22,61 та 27,13 % ($p < 0,05$); вмісту ІАП-1 – на 8,18; 15,46 та 21,99 %; Д-ди-

Таблиця 2. Вплив комплексного лікування з ривароксабаном на показники гемостазу у хворих на алкогольний цироз печінки в поєднанні з ожирінням та неклапанною фібриляцією передсердь (група I, $n=22$) ($M \pm m$)

Показник	Термін обстеження			
	до лікування	через 12 тижнів	через 24 тижні	через 48 тижнів
ТЧ, с	15,08±0,54	12,34±0,32*	12,76±0,21*	13,34±0,26**
АЧТЧ, с	30,32±1,02	43,16±1,26*	42,85±0,98*	36,94±1,15**
Фібриноген, г/л	6,41±0,38	4,23±0,25*	4,78±0,33*	5,21±0,38**
Активність ФII, %	66,12±1,98	64,32±1,78	68,75±2,12	70,18±2,20#
Активність ФV, %	71,56±3,67	70,45±2,34	65,88±2,46	66,24±2,25
Активність ФVII, %	68,25±2,79	64,85±1,97	67,45±2,33	65,05±1,89
Активність ФVIII, %	168,25±7,31	132,34±4,67*	139,52±5,76*	142,53±5,69*
Активність vWF, %	185,34±3,87	154,25±2,67*	128,45±3,05**	132,14±3,27**
Активність антитромбіну III, %	53,05±2,34	58,26±2,63	56,31±2,58	54,19±2,47
Активність протеїну С, %	61,15±2,65	81,16±3,45*	76,58±1,98*	74,86±3,05*
Активність протеїну S, %	64,55±2,87	69,36±2,19	67,78±2,27	65,76±2,11
ІАП-1, нг/мл	59,67±2,32	53,14±2,19*	50,83±1,85*	52,46±2,26*
Д-димери, нг/л	664,45±36,50	432,44±25,40*	485,45±28,60*	507,45±32,40**

Примітка. $p < 0,05$; достовірність відмінності показників: * відносно вихідного рівня; # після лікування і 12-тижневого періоду; ^ після лікування і 24-тижневого періоду. Тут і в табл. 3.

Швидкість клубочкової фільтрації через 48 тижнів лікування в пацієнтів I групи становила ($94,72 \pm 4,23$) мл/хв/1,73 м², що було більшим на 8,68 % від вихідного показника ($p < 0,05$); у пацієнтів II групи – ($75,40 \pm 2,61$) мл/хв/1,73 м², що було меншим на 9,47 % ($p < 0,05$) від вихідного показника.

За результатами дослідження встановлено, що застосування ривароксабану у хворих на АЦП у поєднанні з ожирінням за НКФП II групи через 12, 24 та 48 тижнів лікування супроводжувалось зменшенням активності ФVIII на 21,34; 17,07 та 15,29 % ($p < 0,05$) відповідно; vWF – на 16,77; 30,71 та 28,70 % ($p < 0,05$) відповідно; ТЧ – на 18,17; 15,38 та 11,54 % ($p < 0,05$) відповідно; рівня ІАП-1 – на 10,94; 14,81 та 12,08 % ($p < 0,05$) відповідно та Д-димерів – на 34,92; 26,94 та 23,63 % ($p < 0,05$) відповідно, що вказує на зменшення ризику гіперкоагуляції. Це супроводжувалось збільшенням актив-

мерів – на 5,56 % ($p > 0,05$); 16,66 та 31,05 % ($p < 0,05$), що може вказувати на поступове наростання прокоагулянтного потенціалу плазми крові в таких пацієнтів (табл. 3).

Упродовж 48 тижнів у 26 пацієнтів II групи відмічалися: у 3 (11,53 %) хворих – по 3 рецидиви асцити, у 6 (23,07 %) – по 2 епізоди асцити, у 1 (3,84 %) розвинувся рефрактерний асцит, у 1 (3,84 %) – синдром надмірного бактеріального росту; повторна госпіталізація була у 4 (15,38 %) пацієнтів тричі, у 8 (30,76 %) – двічі, у 10 (38,46 %) – по одному разу. За цей період у 26 пацієнтів I групи відмічалися: у 2 (7,69 %) пацієнтів – по 2 епізоди асцити, у 8 (30,77 %) – по 1 епізоду асцити, у 1 (3,84 %) розвинувся рефрактерний асцит; повторна госпіталізація була у 1 (3,84 %) пацієнта тричі, у 3 (11,53 %) – двічі, у 9 (34,61 %) – по одному разу.

Упродовж 48 тижнів пацієнти обох груп залишалися живими; 2 (9,09 %) пацієнти I групи

Таблиця 3. Вплив комплексного лікування без ривароксабану на показники гемостазу у хворих на алкогольний цироз печінки в поєднанні з ожирінням (група II, n=26) (M±m)

Показник	Термін обстеження			
	до лікування	через 12 тижнів	через 24 тижні	через 48 тижнів
ТЧ, с	14,83±0,60	15,56±0,72	16,83±0,79*	16,92±1,03*
АЧТЧ, с	37,92±1,23	35,16±1,06*	28,54±0,98*	30,32±1,02*
Фібриноген, г/л	6,28±0,42	5,95±0,37	5,72±0,34	6,13±0,47
Активність ФІІ, %	67,35±2,12	65,70±1,92	62,25±2,03*	57,30±1,85*#^
Активність ФV, %	73,20±3,80	69,34±2,85	66,32±2,51*	60,48±2,32*#^
Активність ФVІІ, %	70,14±3,05	67,42±2,70	64,09±2,28*	62,15±2,34*#
Активність ФVІІІ, %	159,25±7,31	182,09±8,53	195,27±10,03	202,46±11,53*#
Активність vWF, %	179,13±4,06	186,42±5,15*	200,59±7,24*#	225,73±10,65*#^
Активність антитромбіну ІІІ, %	56,20±2,41	53,62±2,37	50,73±2,19*	48,30±1,95*#
Активність протеїну С, %	63,71±3,07	62,29±2,75	60,48±2,80	58,25±2,12*
Активність протеїну S, %	65,98±3,12	65,40±2,81	62,35±2,42	60,43±2,09*#
ІАП-1, нг/мл	60,15±2,94	65,07±3,25	69,45±3,37*	73,38±4,12*#
Д-димери, нг/л	647,25±33,2	683,29±38,4	755,08±40,8*	848,21±41,3*#^

і 6 (23,07%) пацієнтів II групи перейшли з класу А за Чайльдом-П'ю у клас В за Чайльдом-П'ю. Ризик кровотечі за шкалою HAS-BLED достовірно не розрізнявся і становив (5,52±0,42) і (6,47±0,54) (p>0,05). Пацієнти I групи впродовж 48 тижнів лікування не мали тромботичних чи геморагічних ускладнень, в I пацієнта (4,54%) відмічався цитолітичний синдром, який був знятий застосуванням силімарину без відміни ривароксабану; із пацієнтів II групи в I (3,84%) розвинувся ішемічний інсульт, в I (3,84%) – шлунково-кишкова кровотеча. Отже, тривале застосування ривароксабану не збільшило ризику великої кровотечі у хворих на АЦП класу А за Чайльдом-П'ю в поєднанні з ожирінням.

Гемостатичний дисбаланс у хворих на ЦП зі зменшенням рівня більшості факторів коагуляції і факторів фібринолізу та підвищенням активності ФVІІІ, vWF у плазмі крові хворих на ЦП зумовлює підвищену увагу науковців до застосування ПОАК у пацієнтів такої когорти [8–11]. Отриманий позитивний вплив ривароксабану на гемостаз можна пояснити його здатністю зменшувати активність VІІІ фактора зсідання крові, який відіграє ключову роль у процесі коагуляції, та підвищувати активність протеїну С, який має важливе значення в антикоагуляції [8, 11, 19, 20]. Поліпшення перебігу АЦП у поєднанні з ожирінням за зменшенням індексів Чайльда-П'ю і MELD може бути зумовлено виявленими плейотропними ефектами ривароксабану [16, 17]. Від-

Список літератури

1. Наказ МОЗ України від 06.11.14 № 826. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах: Уні-

сутьність ризику кровотеч при застосуванні ривароксабану у хворих на стадіях компенсації і субкомпенсації ЦП також було підтверджено в ряді досліджень [18, 19].

Висновки

1. У хворих на алкогольний цироз печінки класу А за Чайльдом-П'ю в поєднанні з ожирінням за неклапанної фібриляції передсердь застосування в комплексній терапії ривароксабану впродовж 48 тижнів сприяло позитивній динаміці показників гемостазу: зниженню активності VІІІ фактора, фактора Віллебранда, зменшенню вмісту інгібітора активації плазміногену I-го типу, Д-димеру та підвищенню активності протеїну С, що супроводжувалось помірним зменшенням індексів Чайльда-П'ю і MELD, чого не спостерігалось у хворих, які не отримували ривароксабану.

2. Застосування ривароксабану в комплексній терапії хворих на алкогольний цироз печінки класу А за Чайльдом-П'ю в поєднанні з ожирінням за неклапанної фібриляції передсердь упродовж 48 тижнів не збільшило ризику великих кровотеч за оцінкою клінічного перебігу і шкалою HAS-BLED.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу ривароксабану на показники ендотеліальної дисфункції та фіброзувальні процеси у хворих на алкогольний цироз печінки в поєднанні з ожирінням за неклапанної фібриляції передсердь.

Конфлікт інтересів стосовно дослідження, авторства та/або публікації цієї статті відсутній.

фікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Алкогольний гепатит»; Алкогольна хвороба печінки. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – Режим доступу :

<https://ukrgastro.com.ua/illnesses/>.

2. Наказ МОЗ України від 15.06.16 № 597. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при фібриляції передсердь: Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фібриляція передсердь». – Режим доступу :

https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2019/11/2016_597_ukpmd_fibrpreds.pdf.

3. Наказ МОЗ України від 06.08.14 № 826. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах: Уніфікований клінічний протокол «Алкогольний стеатогепатит». – Режим доступу :

<https://ukrgastro.com.ua/illnesses/>.

4. Наказ МОЗ України від 06.11.14 № 826. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах: Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит»: – Режим доступу :

<https://ukrgastro.com.ua/illnesses/>.

5. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis / P. Ambrosino, L. Tarantino, G. Di Minno [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2017. – Vol. 117, issue 1. – P. 139–148. – DOI : 10.1160/TH16-06-0450.

6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis / European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol.* – 2018. – Vol. 69, issue 2. – P. 406–460. – DOI : <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.

7. Haemostatic profiles are similar across all aetiologies of cirrhosis / S. Bos, B. van den Boom, P. Kamphuisen [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2019. – Vol. 119, issue 2. – P. 246–253. – DOI : 10.1055/s-0038-1676954.

8. The risk factors of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis / Y. Cagin, Y. Bilgic, I. Berber [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2019. – Vol. 17, issue 4. – P. 3189–3194. – DOI : 10.3892/etm.2019.7300.

9. *Chiang D. J.* The impact of obesity and metabolic syndrome on alcoholic liver disease / D. J. Chiang, A. J. McCullough // *Clin. Liver Dis.* – 2014. – Vol. 18, issue 1. – P. 157–163. – DOI : 10.1016/j.cld.2013.09.006.

10. *Dirkmann D.* The hemostatic system in patients with cirrhosis, monitoring of coagulation and management of bleeding / D. Dirkmann // *Critical Care for Potential Liver Transplant Candidates.* – Springer, Cham, 2019. – P. 101–118. – DOI : 10.1007/978-3-319-92934-7_7.

11. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of Hepatology.* – 2016. – Vol. 64, issue 6. – P. 1388–1402. – DOI : 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

12. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease // *J. of Hepat.* – Vol. 69, issue 1. – P. 154–181. – DOI : 10.1016/j.jhep.2018.03.018.

13. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: A systematic review / E. W. Hoolwerf, N. Kraaijpoel, H. R. Buller, N. van Es // *Thromb. Res.* – 2018. – Vol. 170. – P. 102–108. – DOI : 10.1016/j.thromres.2018.08.011.

14. Treating thrombosis in cirrhosis patients with new oral agents: ready or not? / N. M. Intagliata, H. Maitland, P. G. Northup, S. H. Caldwell // *Hepatology.* – 2015. – Vol. 61. – P. 738–739. – DOI : 10.1002/hep.27225.

15. Retrospective review on the safety and efficacy of direct oral anticoagulants compared with warfarin in patients with cirrhosis / K. Jones, C. Pham, C. Aguilar, S. Sheth // *Fed. Pract.* – 2020. – Vol. 37, issue 10. – P. 479–485. – DOI : 10.12788/fp.0058.

16. von Willebrand factor and procoagulant imbalance predict outcome in patients with cirrhosis and thrombocytopenia / G. N. Kalambokis, A. Oikonomou, L. Christou [et al.] // *Journal of Hepatology.* – Vol. 65, issue 5. – P. 921–928. – DOI : 10.1016/j.jhep.2016.06.002.

17. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 2893–2962. – DOI : 10.1093/eurheartj/ehw210.

18. *Lapumnuaypol K.* Safety of direct oral anticoagulants in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis / K. Lapumnuaypol, C. DiMaria, T. Chiasakul // *QJ.* – 2019. – Vol. 112, issue 8. – P. 605–610. – DOI : 10.1093/qjmed/hcz127.
19. *Lip G. Y.* Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation / G. Y. Lip // *Am. J. Med.* – 2011. – Vol. 124, issue 2. – P. 111–114. – DOI : 10.1016/j.amjmed.2010.05.007.
20. *Raja K.* Portal vein thrombosis in cirrhosis / K. Raja, M. Jacob, S. Asthana // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2014. – Vol. 4, issue 4. – P. 320–331. – DOI : 10.1016/j.jceh.2013.12.003.
21. *Saner F. H.* Assessment and management of coagulopathy in critically-ill patients with liver failure / F. H. Saner, D. Bezinover // *Curr. Opin Crit. Care.* – 2019. – Vol. 25, issue 2. – P. 179–186. – DOI : 10.1097/MCC.0000000000000591.
22. ACG Clinical Guideline: alcoholic liver disease / A. K. Singal, R. Bataller, J. Ahn [et al.] // *American J. of Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 113, issue 2. – P. 175–194. – DOI : 10.1038/ajg.2017.469.
23. Anticoagulation in the cirrhotic patient / L. Turco, E. de Raucourt, D. C. Valla, E. Villa // *JHEP.* – 2019. – Vol. 1, issue 3. – P. 227–239. – DOI : 10.1016/j.jhepr.2019.02.006.
24. World Health Organization. (2018). Primary health care and health emergencies / [Madden L., Damme W. V., Put W. V. D. et al.]. – World Health Organization, 2018. – DOI : 10.13140/RG.2.2.16223.20640.
25. Hypercoagulability in end-stage liver disease: review of epidemiology, etiology, and management / T. A. Verbeek, J. G. Stine, F. H. Saner, D. Bezinover // *Transplantation Direct.* – 2018. – Vol. 4, issue 11. – P. e403. – DOI : 10.1097/TXD.0000000000000843.

References

1. Nakaz MOZ Ukrainy vid 06.11.14 № 826. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnykh neinfektsiinykh hepatytakh: Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Alkoholnyi hepatyt»; Alkoholna khvoroba pechinky. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated November 6, 2014 № 826. On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care at chronic non-infectious hepatitis: Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care «Alcoholic hepatitis»; Adapted clinical guidelines based on the evidence «Alcoholic liver disease»]. (2014). Retrieved from <https://ukrgastro.com.ua/illnesses/> [in Ukrainian].
2. Nakaz MOZ Ukrainy № 597 vid 15.06.16. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry fibryliatsii peredserd: Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Fibryliatsiia peredserd» [Order of the Ministry of Health of Ukraine № 597 of 15.06.16. On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for atrial fibrillation: Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Atrial fibrillation»]. (2016). Retrieved from https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2019/11/2016_597_ykpmf_fibrpreds.pdf [in Ukrainian].
3. Nakaz MOZ Ukrainy vid 06.08.14 № 826. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnykh neinfektsiinykh hepatytakh: Unifikovanyi klinichni protokoli «Alkoholnyi steatohepatyt» [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 06.08.14 № 826. On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care at chronic non-infectious hepatitis: Unified clinical protocol «Alcoholic steatohepatitis»]. (2014). Retrieved from <https://ukrgastro.com.ua/illnesses/> [in Ukrainian].
4. Nakaz MOZ Ukrainy vid 06.11.14 № 826. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnykh neinfektsiinykh hepatytakh: Unifikovanyi klinichni protokoli «Nealkoholnyi steatohepatyt» [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated November 6, 2014 № 826. On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care at chronic non-infectious hepatitis: Unified clinical protocol «Non-alcoholic steatohepatitis»]. (2014). Retrieved from <https://ukrgastro.com.ua/illnesses/> [in Ukrainian].

5. Ambrosino P., Tarantino L., Di Minno G., Paternoster M., Graziano V., Petitto M. et al. (2017). The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 26, issue 1, pp. 139–148. DOI: 10.1160/TH16-06-0450, PMID: 27761574.
6. European Association for the Study of the Liver. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, vol. 69, issue 2, pp. 406–460. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
7. Bos S., van den Boom B., Kamphuisen P.W., Adelmeijer J., Blokzijl H., Schreuder T., Lisman T. (2019). Haemostatic profiles are similar across all aetiologies of cirrhosis. *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 119, issue 2, pp. 246–253. DOI: 10.1055/s-0038-1676954, PMID: 30609442.
8. Cagin Y.F., Bilgic Y., Berber I., Yildirim O., Erdogan M.A., Firat F. et al. (2019). The risk factors of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 17, issue 4, pp. 3189–3194. DOI: 10.3892/etm.2019.7300, PMID: 30936992, PMCID: PMC6434378.
9. Chiang D.J., McCullough A.J. (2014). The impact of obesity and metabolic syndrome on alcoholic liver disease. *Clinics in Liver Disease*, vol. 18, issue 1, pp. 157–163. DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.006, PMID: 24274871, PMCID: PMC6130318.
10. Dirkmann D. (2019). The hemostatic system in patients with cirrhosis, monitoring of coagulation and management of bleeding. *Critical Care for Potential Liver Transplant Candidates* (pp. 101–118). Springer, Cham. DOI: 10.1007/978-3-319-92934-7_7.
11. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, vol. 64, issue 6, pp. 1388–1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004, Epub 2016 Apr 7, PMID: 27062661.
12. European Association for the Study of the Liver. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*, vol. 69, issue 1, pp. 154–181. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>.
13. Hoolwerf E.W., Kraaijpoel N., Buller H.R., van Es N. (2018). Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Thrombosis Research*, vol. 170, pp. 102–108. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.08.011, Epub 2018 Aug 17, PMID: 30153564.
14. Intagliata N.M., Maitland H., Northup P.G., Caldwell S.H. (2015). Treating thrombosis in cirrhosis patients with new oral agents: ready or not? *Hepatology*, vol. 61, issue 2, pp. 738–739. DOI: 10.1002/hep.27225, PMID: 24829112.
15. Jones K., Pham C., Aguilar C., Sheth S. (2020). Retrospective review on the safety and efficacy of direct oral anticoagulants compared with warfarin in patients with cirrhosis. *Federal Practitioner*, vol. 37, issue 10, pp. 479–485. DOI: 10.12788/fp.0058, PMID: 33132687, PMCID: PMC7592895.
16. Kalambokis G.N., Oikonomou A., Christou L., Kolaitis N.I., Tsianos E.V., Christodoulou D., Baltayiannis G. (2016). Von Willebrand factor and procoagulant imbalance predict outcome in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *Journal of Hepatology*, vol. 65, issue 5, pp. 921–928. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.002, PMID: 27297911.
17. Kirchhoff P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.*, vol. 37, issue 38, pp. 2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210, PMID: 27567408.
18. Lapumnuaypol K., DiMaria C., Chiasakul T. (2019). Safety of direct oral anticoagulants in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *QJM: An International Journal of Medicine*, vol. 112, issue 8, pp. 605–610. DOI: 10.1093/qjmed/hcz127.
19. Lip G.Y., Halperin J.L. (2010). Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *The American Journal of Medicine*, vol. 123, issue 6, pp. 484–488. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.05.007.
20. Raja K., Jacob M., Asthana S. (2014). Portal vein thrombosis in cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, vol. 4, issue 4, pp. 320–331. DOI: 10.1016/j.jceh.2013.12.003.
21. Saner F.H., Bezinover D. (2019). Assessment and management of coagulopathy in critically-ill patients with liver failure. *Current Opinion in Critical Care*, vol. 25, issue 2, pp. 179–186. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000591, PMID: 30855324.

22. Singal A.K., Bataller R., Ahn J., Kamath P.S., Shah V.H. (2018). ACG clinical guideline: alcoholic liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 113, issue 2, pp. 175–194. DOI: 10.1038/ajg.2017.469, PMID: 29336434, PMCID: PMC6524956.
23. Turco L., de Raucourt E., Valla D.C., Villa E. (2019). Anticoagulation in the cirrhotic patient. *JHEP Reports*, vol. 1, issue 3, pp. 227–239. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.02.006, PMID: 32039373, PMCID: PMC7001584.
24. Madden L., Damme W.V., Put W.V.D., Button Ricarte, Affun-Adegbulu C., Belle S.V., Pas R.V.D. (2019). World Health Organization. (2018). Primary health care and health emergencies. *World Health Organization WHO*. DOI: 10.13140/RG.2.2.16223.20640.
25. Verbeek T.A., Stine J.G., Saner F.H., Bezinover D. (2018). Hypercoagulability in end-stage liver disease: Review of epidemiology, etiology, and management. *Transplantation Direct*, vol. 4, issue 11, e403. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000843, PMID: 30534594, PMCID: PMC6233657.

Н.Г. Вирстюк, Н.Р. Матковская, Б.Р. Вацеба

ВЛИЯНИЕ РИВАРОКСАБАНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ

Изучено влияние ривароксабана на показатели гемостаза у больных с алкогольным циррозом печени (АЦП) в сочетании с ожирением при неклапанной фибрилляции предсердий (НКФП). Объектом исследования были 48 больных с АЦП класса А по Чайльду–Пью в сочетании с ожирением с НКФП, ранее не леченной прямыми оральными антикоагулянтами: 43 мужчины и 5 женщин в возрасте от 35 до 64 лет, средний возраст – (54,2±4,8) года. В зависимости от лечения пациенты были разделены на две группы: I – 22 пациента, которые получали в комплексной терапии оральным антикоагулянт ривароксабан в дозе 10 мг/сут в течение 12 месяцев; II – 26 пациентов, которые получали базовую терапию без ривароксабана в течение 12 месяцев. Состояние пациентов оценивали до лечения, через 12, 24 и 48 недель от начала лечения. Степень тяжести цирроза печени определяли по критериям Чайльда–Пью и шкале MELD. Стратификацию риска кровотечения проводили по показателям шкалы HAS-BLED. Показано, что у больных с АЦП класса А по Чайльду–Пью в сочетании с ожирением при НКФП применение в комплексной терапии ривароксабана в течение 48 недель способствовало положительной динамике показателей гемостаза: снижению активности VIII фактора, фактора Виллебранда, уменьшению содержания ингибитора активации плазминогена I-го типа, Д-димера ($p < 0,05$) и повышению активности протеина С ($p < 0,05$), что сопровождалось умеренным уменьшением индексов Чайльда–Пью и MELD, чего не наблюдалось у пациентов, получавших базовую терапию. Применение ривароксабана у пациентов такой когорты в течение 48 недель не увеличило риска крупных кровотечений согласно оценке клинического течения и шкале HAS-BLED. Доказано, что добавление ривароксабана в комплексную терапию больных с АЦП класса А по Чайльду–Пью в сочетании с ожирением при НКФП способствует положительной динамике показателей гемостаза с уменьшением риска гиперкоагуляции. Такая терапия не увеличивает риска больших кровотечений в стадии компенсации АЦП в сочетании с ожирением при НКФП.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, цирроз печени, ожирение, гемостаз.

N.G. Virstiuk, N.R. Matkovska, B.R. Vatsaba

EFFECT OF RIVAROXABAN ON HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC CIRRHOSIS OF THE LIVER IN COMBINATION WITH OBESITY

The effect of rivaroxaban on hemostasis was investigated in patients with alcoholic liver cirrhosis (ALC) in combination with obesity and non-valvular atrial fibrillation (NVAf). The study included 48 obese patients with ALC of class A (according to the Child–Pugh score) with NVAf, who were not previously treated with direct oral anticoagulants. There are 43 men and 5 women aged 35 to 64 years, mean age is (54.2±4.8) years. Depending on the treatment, patients were divided into two groups: group I included 22 patients who received oral anticoagulant rivaroxaban at a dose of 10 mg/day for 12 months, group II included 26 patients who received basic therapy without rivaroxaban for 12 months. Assessment of the patients' condition was performed before treatment, 12, 24 and 48 weeks after treatment onset. The severity of LC was assessed according to the Child–Pugh and the MELD scores. Stratification of the risk of bleeding was performed according to the HAS-BLED score. It is shown, that in obese patients with ALC of class A according to the Child–Pugh score in the presence of NVAf, the use of rivaroxaban in combination therapy for 48 weeks contributed to the positive dynamics of hemostasis: decreased

factor VIII activity, von Willebrand factor activity, reduced plasminogen activator inhibitor-1, D-dimer levels ($p < 0.05$) and an increase in the activity of protein C ($p < 0.05$), which was accompanied by a moderate decrease in the Child–Pugh and the MELD scores, and this was not observed in the comparison group. The use of rivaroxaban in this cohort of patients for 48 weeks did not increase the risk of major bleeding according to the clinical course and the HAS-BLED score. It is proved that the use of rivaroxaban in the complex treatment of patients with ALC of class A (according to the Child–Pugh score) in combination with obesity and NVAФ, contributes to the positive dynamics of hemostasis with a reduced risk of hypercoagulation. Such therapy does not increase the risk of major bleeding at the stage of compensation of ALC in combination with obesity and NVAФ.

Keywords: *alcoholic liver disease, liver cirrhosis, obesity, hemostasis.*

Надійшла 23.05.20

Відомості про авторів

Вірстюк Наталія Григорівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та внутрішньої медицини № 3 імені професора М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 76108, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, Івано-Франківський національний медичний університет.

Тел.: +38(097)860-43-37.

E-mail: if_dermven@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4955-3928>.

Матковська Наталія Романівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії і сімейної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 76108, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, Івано-Франківський національний медичний університет.

Тел.: +38(050)665-50-67.

E-mail: nmail4you@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9924-2127>.

Вацеба Богдана Романівна – асистент кафедри фармакології та внутрішньої медицини № 3 імені професора М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 76108, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, Івано-Франківський національний медичний університет.

Тел.: +38(095)056-16-97.

E-mail: bogdana.vaceba@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5794-8754>.