

Антикоагулянтная профилактика у пациентов с болезнями печени и фибрилляцией предсердий

А. Г. Комарова¹, С. А. Близнюк¹, Д. С. Ляпина², Е. А. Нарышкина¹, А. В. Бумбу¹, С. Д. Кованцев¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространённой сердечной аритмией у взрослых во всём мире. Применение пероральных антикоагулянтов (ПОАК) – эффективный способ профилактики ишемического инсульта у пациентов с ФП, снижающий риск его возникновения примерно на 64 %. У пациентов с циррозом печени (ЦП) наличие ФП связано с более высокими показателями госпитальной летальности, инсульта и острого повреждения почек в сравнении с пациентами, не имеющими аритмии. Заболевания печени и особенно ЦП связаны с повышенным риском не только тромбоза, но и кровотечения, что делает решение об антикоагулянтной терапии у этих пациентов очень сложным. В статье рассматривается современная литература, касающаяся назначения современных ПОАК и традиционных антитромботических средств, таких как антагонисты витамина К и гепарины, у пациентов с циррозом печени и ФП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цирроз печени, фибрилляция предсердий, тромбоз, инсульт.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anticoagulant prophylaxis in patients with liver disease and atrial fibrillation

A. G. Komarova¹, S. A. Bliznyuk¹, D. S. Lyasina², E. A. Naryshkina¹, A. V. Bumbu¹, S. D. Covantsev¹

¹Botkin Hospital, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in adults worldwide. The use of oral anticoagulants (DOACs) is an effective way to prevent ischemic stroke in patients with AF, reducing the risk of stroke by approximately 64 %. In patients with liver cirrhosis (LC), the presence of AF is associated with higher rates of in-hospital mortality, stroke and acute kidney injury compared with patients without arrhythmia. Liver disease and especially cirrhosis are associated with an increased risk of not only thrombosis but also bleeding, making the decision about anticoagulant therapy in these patients very difficult. The article reviews the current literature regarding the use of modern DOACs and traditional antithrombotic agents, such as vitamin K antagonists and heparins, in patients with cirrhosis and AF.

KEY WORDS: liver cirrhosis, atrial fibrillation, thromboembolism, stroke.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare that there is no conflict of interest.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространённой сердечной аритмией у взрослых во всём мире [1]. Общеизвестными факторами риска возникновения и сохранения ФП являются возраст, индекс массы тела, артериальная гипертензия, диабет, синдром обструктивного апноэ во сне, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, курение и генетическая предрасположенность [2].

Доказано, что ФП является одним из основных факторов риска ишемического инсульта. Наличие ФП приводит к пятикратному увеличению риска развития ишемического инсульта и почти двукратному увеличению смертности от него [3].

Применение пероральных антикоагулянтов (ПОАК) – эффективный способ профилактики ишемического инсульта у пациентов с ФП, снижающий частоту возникновения инсульта примерно на 64 % [4].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями прямые ПОАК являются предпочтительными

препаратами для предотвращения тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и инсульта у большинства пациентов с ФП, в то время как антагонисты витамина К остаются препаратами выбора для пациентов с митральным стенозом тяжелой и средней степени тяжести, а также имеющие механические протезы клапанов сердца и тяжелом нарушении функции почек [5, 6].

Фибрилляция предсердий (ФП) является распространенным сопутствующим заболеванием, влияющим на качество жизни и прогноз у пациентов с циррозом печени (ЦП), в особенности развившимся в исходе метаболически ассоциированной жировой алкогольной болезни печени [7].

По результатам общепопуляционного исследования, выполненного в 2019 г. установлено, что ЦП был независимым фактором риска развития ФП, особенно у лиц молодого возраста, что подчеркивает важность оценки состояния сердца у пациентов с ЦП [7].

Таблица 1
Биохимические изменения системы свертывания в зависимости от оценки стадии ЦП по Child-Pugh

	Факторы кровотечения					Факторы свертывания			
	Тромбоциты	Фибриноген	Витамин К	ФС* II, V, VII, IX, X, XI	Плазминоген	Фактор Фон Виллебранда	Антитромбин	D-димер	Протеин С, S
Child-Pugh A	↓	-	-	-	↓	↑	↓	↑	↓
Child-Pugh B	↓↓↓	↓	↓	↓	↓↓	↑↑↑	↓↓	↑↑	↓↓
Child-Pugh C	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓↓↓	↑↑↑↑	↓↓↓	↑↑↑↑	↓↓↓

Примечание: *ФС – факторы свертывания.

Таблица 2
Нарушения первичного, вторичного гемостаза и фибринолиза при болезнях печени

	Факторы кровотечения	Факторы тромбоза
Первичный гемостаз	↑ Оксид азота, простациклин ↓ Тромбоциты и их функция	↑ фактор Фон Виллебранда
Вторичный гемостаз	↓ Факторы свертывания II, V, VII, IX, X, XI, витамин К, фибриноген	↑ Фактор свертывания VIII ↓ Протеин С, протеин S, антитромбин, α2-макроглобулин, кофактор гепарина II
Фибринолиз	↑ уровень тканевого активатора плазминогена ↓ фактор свертывания XIII, карбоксипептидаза U, α2-антиплазмин	↓ Плазминоген

Кроме того, у пациентов с ЦП наличие ФП связано с более высокими показателями госпитальной летальности, инсульта и острого повреждения почек по сравнению с теми, у кого нет ФП [8].

Руководством Европейской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2020 г.) рекомендована стратегия ABC, где А – антикоагулянтная терапия, направленная на профилактику ТЭО и инсульта, В – наилучший контроль симптомов и С – выявление и лечение сопутствующей патологии. В национальных и европейских рекомендациях особое внимание уделяется необходимости коррекции сопутствующих заболеваний и имеются разделы, посвященные тактике ведения пациентов с ФП в сочетании с различными сопутствующими заболеваниями [5].

Заболевания печени и особенно ЦП связаны с повышенным риском не только тромбоза, но и кровотечения, что делает решение об антикоагулянтной терапии у этих пациентов очень сложным [7].

В статье рассматривается современная литература, касающаяся назначения современных ПОАК и традиционных антитромботических средств, таких как антагонисты витамина К и гепарина, у пациентов с циррозом печени и ФП.

Патогенез ФП у больных с заболеваниями печени

У пациентов с заболеваниями печени и особенно с ЦП происходит изменение гемостатического баланса, развиваются уникальные изменения гемодинамических и гемостатических путей, которые могут привести к опасным для жизни кровотечениям и тромбозам [9, 10]. Учитывая нарушение синтетической функции печени, приводящее к гипокоагуляции, долгое время считалось, что у данной группы пациентов вероятность кровотечения существенно превосходит вероятность тромбоэмболических осложнений. Однако исследования последних лет ставят это утверждение под сомнение. Баланс систем про- и антикоагуляции во многом зависит от стадии заболевания печени (табл. 1) [11, 12].

При этом заболевания печени приводят к нарушению сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (первичного), в котором принимают участие стенки сосудов, тромбоциты и, отчасти, эритроциты; нарушению плазменного гемостаза (вторичного) – когда в процесс свертывания крови включаются белки плазмы и наконец фибринолиза (табл. 2) [11–13].

ФП чаще встречается у пациентов с заболеваниями печени предположительно из-за воспалительных и нейрогормональных изменений в организме. Тяжесть терминальной болезни печени оцененная по шкале MELD является важным предиктором развития ФП [14]. При этом важна также и причина развития печеночной недостаточности. Ряд исследований указывает, что употребление больших доз алкоголя приводит к ФП [15, 16]. Возможным объяснением этого факта является развитие алкоголь-индуцированной кардиомиопатии, которая приводит к сердечной недостаточности, повышенной активности симпатической нервной системы и аритмиям [17]. Степень фиброза печени также влияет на частоту развития ФП [18]. Фиброз печени приводит к системному воспалительному ответу, дисфункции автономной нервной системы, оксидативному стрессу и венозному застою, что в свою очередь способствует нарушению ритма сердца [19]. Схожие изменения наблюдаются у пациентов с жировой дистрофией печени, при которой отмечается гиперреактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эти процессы, в свою очередь, способствуют развитию артериальной гипертензии, фиброзу сердца, провоспалительному состоянию и развитию ФП [20]. Оксидативный стресс также приводит к фиброзу предсердий, замедлению внутрисердечной проводимости, блокадам и феномену “re-entry”. Комбинация этих факторов влияет на формирование ионных каналов и изменение электрохимической активности клеток сердца и водителей ритма [19]. Нарушения ритма сердца в свою очередь приводят к повреждению печени, тем самым возникает «порочный круг» патогенеза (рис. 1).

Заболевания печени

Обсервационные исследования, проведенные в популяции показывают, что пациенты с болезнями печени имеют повышенный риск развития ишемических инсультов и венозных тромбоэмболий по сравнению с пациентами без заболеваний печени [12].

По результатам мета-анализа трех эпидемиологических исследований среди пациентов с вирусным гепатитом С убедительно показано, что у них чаще возникают тромбоэмболические осложнения (отношение рисков 1,38; 95 % ДИ 1,08–1,77) [21]. Отчетливо показано, что высокий индекс фиброза печени увеличивает вероятность тромбоэмболических осложнений (отношение рисков 1,45; 95 % ДИ 1,30–1,62) [22].

Таким образом, несмотря на неоднородность дизайна и результатов исследований, опубликованных к настоящему времени, сложно сделать однозначный вывод об уровне риска тромбозов у пациентов с ЦП. Однако вполне ясно, что пациенты с ЦП от них не защищены и поэтому должны рассматриваться как кандидаты для проведения специфической терапии тромботических и тромбоэмболических осложнений [10].

Еще одной неразрешенной проблемой, осложняющей разработку методов профилактики тромботических проявлений у данного контингента пациентов является то, что заболевания печени, которые приводят к нарушению функции органа являются еще и важным фактором, влияющим на метаболизм и клиренс лекарственных средств [23]. Клинический опыт применения антикоагулянтов у пациентов с ФП с заболеваниями печени и ЦП ограничен, поскольку многие из первоначальных клинических исследований исключали пациентов с нарушениями функции печени [24].

Современные клинические рекомендации предписывают необходимость тщательного обследования пациента перед началом применения антикоагулянтной терапии, включающее в себя оценку функции печени, почек, и выявления потенциальных источников кровотечения [25].

Всем пациентам с ФП, не связанной с поражением клапанов сердца, Американским колледжем кардиологов рекомендовано использовать шкалу CHA2DS2-VASc для оценки риска ТЭО, где С – наличие сердечной недостаточности, Н – гипертоническая болезнь, А – возраст, D – сахарный диабет, S – ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе, VASc – сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, атеросклеротическая бляшка в аорте), возраст от 65 до 74 лет, половая принадлежность. Антикоагулянтная терапия рекомендована пациентам имеющим 2 балла и выше [26–28]. Для оценки риска кровотечений рекомендовано использовать шкалу HAS-BLED, в которой учитываются такие факторы риска как неконтролируемая артериальная гипертензия, нарушение функции печени/почек, перенесенный инсульт, кровотечение в анамнезе, лабильное международное нормализованное отношение, возраст, а также прием лекарств (антиагрегантов, нестероидных противовоспалительных средств) и/или чрезмерное употребление алкоголя. Преобладает мнение, что высокий балл при оценке риска кровотечений (3 балла и выше) не должен приводить к отмене антикоагулянта, поскольку чаще всего клиническая польза от применения ПОАК превышает риск развития кровотечения [28].

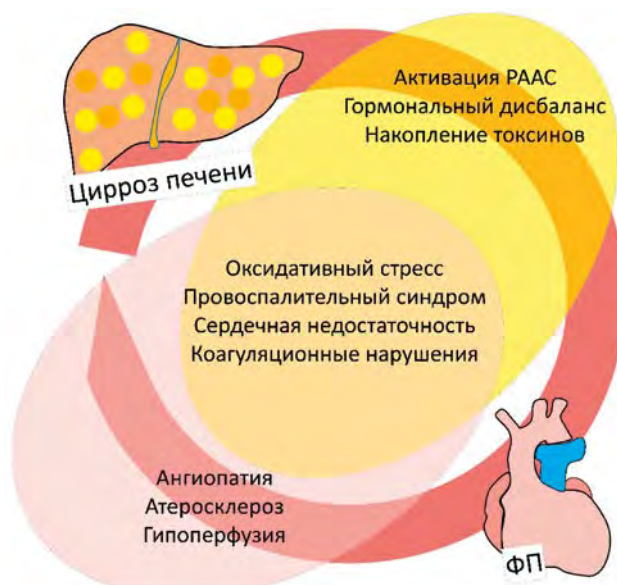


Рисунок 1. «Порочный круг» патогенеза цирроза печени и ФП. РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФП – фибрилляция предсердий.

Антикоагулянтная профилактика у пациентов с ФП при болезнях печени

Учитывая взаимосвязь заболеваний печени и ФП возникает вопрос о необходимости антикоагулянтной профилактики тромбоэмболических осложнений и выборе оптимальных лекарственных средств у данной группы пациентов [14].

Первым таблетированным антикоагулянтом препаратом был варфарин, который является эффективным лекарственным средством для профилактики тромбозов и снижает риск развития инсульта примерно на 60 % и более эффективен, чем антитромбоцитарная терапия [29]. Помимо этого, варфарин имеет ряд положительных эффектов за пределами системы гемостаза. Варфарин замедляет развитие фиброза у больных с далеко зашедшими («прецирротическими») стадиями фиброза печени без увеличения риска кровотечений. Профиль безопасности варфарина у пациентов на этой клинической стадии сравним с таковым у больных без хронических заболеваний печени. Антифибротический эффект варфарина у пациентов с трансплантированной печенью по поводу ЦП в исходе гепатита С показан в многоцентровом исследовании WAFIT-C (Warfarin anticoagulation for liver fibrosis in patients transplanted for hepatitis C). Имеются работы, продемонстрировавшие, что влияние варфарина на фиброз и портальную гипертензию может способствовать профилактике декомпенсации ЦП [13, 30].

Тем не менее, его использование в клинической практике затрудняется узким терапевтическим диапазоном и взаимодействием с другими лекарствами и продуктами питания, что может привести как к кровотечению, так и снижению антикоагулянтного действия варфарина [31].

В последние годы в широкую практику вошли ПОАК, одобренные для пациентов с ФП неклапанного генеза. Эффективность данной группы препаратов оценивалась при почечной недостаточности разной степени тяжести,

Таблица 3

Сравнительная характеристика пероральных антикоагулянтов

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Механизм действия	Ингибитор тромбина (ФС* IIa)	Ингибитор ФС Ха	Ингибитор ФС Ха	Ингибитор ФС Ха
Печеночный клиренс (%)	20	65	75	50
Почечный клиренс (%)	80	35	25	50
Биодоступность (%)	3–7	66	50	60
Связывание с белками плазмы (%)	35	95	87	55
Зависимость от CYP450	Нет	Да	Да	Минимальная
Период полувыведения (часы)	12–17	7–13	~12	10–14
Оценка по коагулограмме	Тромбиновое время	анти-Ха	анти-Ха	анти-Ха
Блокатор	Идаруцизумаб	Андексанет- а	Андексанет- а	Андексанет- а

Примечание: *ФС – фактор свертывания.

Таблица 4

Рекомендации FDA и EMA по использованию пероральных антикоагулянтов в клинической практике в зависимости от класса цирроза печени (шкала Child-Pugh)

А		Child-Pugh		
		В	С	
Апиксабан	FDA	Не требует коррекции дозы	Не требует коррекции дозы, но применять с осторожностью	Использование не рекомендуется
	EMA	Не требует коррекции дозы, но применять с осторожностью		
Дабигатран	FDA	Не требует коррекции дозы	Не требует коррекции дозы, но применять с осторожностью	Использование не рекомендуется
	EMA	Не рекомендовано если АСТ/АЛТ>2 значений верхней границы нормы или заболевание печени влияет на выживаемость		
Эдоксабан	FDA	Не требует коррекции дозы	Использование не рекомендуется	
	EMA	Не требует коррекции дозы, но использовать с осторожностью если АСТ/АЛТ>2 верхней границы нормы или общий билирубин >1,5 верхней границы нормы		
Ривароксабан	FDA	Не требует коррекции дозы	Использование не рекомендуется	
	EMA	Не требует коррекции дозы		

но исследований их эффективности при печеночной недостаточности почти не проводилось [25, 32, 33]. Таким образом, клинический опыт и научные данные об их эффективности и безопасности при ЦП ограничены. Сравнительная характеристика препаратов представлена в *таблице 3*.

Все ПОАК в той или иной степени метаболизируются в печени; следовательно, любое снижение функции печени может повлиять на эффект этих препаратов. Кроме того, наличие печеночной коагулопатии может увеличить риск кровотечений у пациентов, получающих ПОАК. Большинство исследований ПОАК у пациентов с ФП исключали больных с заболеваниями печени. По этой причине основу доказательств безопасности и эффективности ПОАК у пациентов с нарушениями функции печени составляют преимущественно фармакокинетические исследования, описания клинических случаев и небольшие обсервационные исследования [34, 35].

Текущие рекомендации Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) и европейского агентства лекарственных средств (EMA) ограничивают использования этих препаратов в зависимости от оценки тяжести ЦП по шкале Child-Pugh (*табл. 4*) [35].

Большинство клинических исследований ПОАК проводились на небольшом количестве пациентов. В серии случаев из 94 пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (класс А или В по Child-Pugh), которым были назначены ПОАК (83 % получали ривароксабан, 11 % дабигатран и 6 % апиксабан) для лечения тромбоза (75 % тромбоз воротной вены и 5 % тромбоз глубоких вен нижних конечностей) или ФП (14 %), кровотечение, потребовавшее отмены антикоагулянтов выявлено у 5 % пациентов

при медиане наблюдения 21 месяц [36]. Ретроспективное когортное исследование 45 пациентов с ЦП, которые принимали антикоагулянты (17 пациентов – ривароксабан, 10 – апиксабан, 15 – варфарин, 3 – эноксапарин) для профилактики инсульта при ФП, выявило более низкую частоту кровотечений у пациентов, принимающих ПОАК, по сравнению с пациентами, принимавшими варфарин или эноксапарин в течение 3 лет (4 % против 28 %) [37].

В одноцентровом исследовании сравнили эффективность эдоксабана и варфарина в качестве поддерживающего лечения у пациентов с ЦП, сочетающимся с острым тромбозом воротной вены. Через 2 недели внутривенного введения данапароида все пациенты получали эдоксабан (n=20) или варфарин (n=30) в течение 6 месяцев. Сравнение между группами эдоксабана и варфарина показало значительно более высокий уровень полного разрешения тромбоза (70 % против 20 %, соответственно) и более низкий уровень прогрессирования (5 % против 47 %, соответственно) в группе эдоксабана. При этом частота желудочно-кишечных кровотечений статистически не отличалась между группами (15 % при эдоксабана и 7 % при варфарине, соответственно, p=0,34) [38].

Intagliata и соавт. сравнили частоту массивных кровотечений между пациентами с циррозом печени, получавшими ПОАК (55 % ривароксабан и 45 % апиксабан) и пациентами, которые получали варфарин или низкомолекулярные гепарины (НМГ). Авторы не обнаружили существенных различий в частоте кровотечений (5 % в группе ПОАК и 11 % в группе варфарина или НМГ, p=0,99) [39]. Hum и соавт. исследовали группу пациентов с ЦП, которые получали антикоагулянтную терапию для профилактики тромбоза или инсульта при ФП. Авторы сообщили, что массивные

кровотечения в течение 3-х летнего наблюдения, были выше в группе традиционной антикоагулянтной терапии (28%), чем в группе ПОАК (4%, $p=0,03$), однако общее число кровотечений было одинаковыми в обеих группах [40].

Существуют только единичные исследования безопасности ПОАК у пациентов с декомпенсированным ЦП. Mort et al. исследовали 93 пациента с ЦП в стадии декомпенсации и зарегистрировали кровотечение у 25,8% пациентов. Повышенный риск кровотечения (54%) также наблюдался у пациентов с ЦП и гепатоцеллюлярной карциномой [41]. Однако Oldham et al. исследовали 101 пациента, 69 из которых получали терапию ПОАК, а 32 – традиционные антикоагулянты. У 36% пациентов возникли кровотечения в группе ПОАК и у 22% пациентов во второй группе ($p=0,149$). В обеих группах кровотечения чаще всего были желудочно-кишечными, а тромбоэмболические явления наблюдались у 4% пациентов, принимавших ПОАК, и ни у одного пациента в группе сравнения ($p=0,55$). Фатальных кровотечений или тромбоэмболических осложнений в исследовании не наблюдалось. Авторы сделали вывод, что по-видимому, ПОАК не более опасны, чем традиционные антикоагулянты у пациентов с ЦП класса Child-Pugh B или C [42].

Закключение

В настоящее время существует ограниченное число исследований использования антикоагулянтной терапии при заболеваниях печени. Традиционно считалось, что пациенты с болезнями печени имеют более высокий риск кровотечений и значительно более низкий риск тромбоэмболических осложнений. Однако накоплена существенная доказательная база, подтверждающая, что заболевание печени приводит к сложному нарушению гемостаза, который опасен как повышенным риском кровотечений, так и тромбоэмболией. Исследования ПОАК показывают оптимистичные результаты, которые необходимо валидировать в более крупных многоцентровых исследованиях с целью уточнения категорий больных, нуждающихся в профилактике тромбоэмболических осложнений при ФП.

Список литературы / References

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
- Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circulation research*. 2020;127(1):4-20.
- Migdalov I, Russman A, Buleto AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Seminars in neurology*. 2021;41(4):348-64.
- Essa H, Hill AM, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiac electrophysiology clinics*. 2021;13(1):243-55.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal*. 2021;42(5):373-498.
- Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю., Голицын С. П., Голухова Е. З., Горев М. В., Давтян К. В., Драпкина О. М., Кропачева Е. С., Кучинская Е. А., Лайович Л. Ю., Миронов Н. Ю., Мишина И. Е., Панченко Е. П., Ревитшвили А. Ш., Рзаев Ф. Г., Татарский Б. А., Усумуева М. Д., Шахматова О. О., Шлеков Н. Б., Шпектор А. В., Андреев Д. А., Артюхина Е. А., Барбараш О. Л., Галвич А. С., Дупляков Д. В., Зенин С. А., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Новикова Н. А., Попов С. В., Филатов А. Г., Шляхто Е. В., Шубик Ю. В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
- Arakelyan M. G., Bockeria L. A., Vasilyeva E. Yu., Golitsyn S. P., Golukhova E. Z., Gorev M. V., Davtyan K. V., Drapkina O. M., Kropacheva E. S., Kuchinskaya E. A., Lajovich L. Yu., Mironov N. Yu., Mishina I. E., Panchenko E. P., Revishvili A. Sh., Rzaev F. G., Tatsarsky B. A., Ussumueva M. D., Shakhmatova O. O., Shlevkov N. B., Shpektor A. V., Andreev D. A., Artyukhina E. A., Barbarash O. L., Galyovich A. S.,

- Duplyakov D. V., Zenin S. A., Lebedev D. S., Mikhailov E. N., Novikova N. A., Popov S. V., Filatov A. G., Shlyakhto E. V., Shubik Yu. V. Atrial fibrillation and flutter. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
- Karapedi E, Papadopoulos N, Trifili EM, Koustas E, Deutsch M, Aloizos G. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *Annals of gastroenterology*. 2022;35(6):557-67.
- Darrat YH, Smer A, Elayi CS, Morales GX, Alqahtani F, Alkhouli M, et al. Mortality and morbidity in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *World journal of cardiology*. 2020;12(7):342-50.
- Ponziani FR, De Stefano V, Gasbarrini A. Viral cirrhosis: an overview of haemostatic alterations and clinical consequences. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2009;1(3):e2009033.
- Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, Lisman T, Caldwell SH, Violi F. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;118(8):1491-506.
- Mucino-Bermejo J, Carrillo-Esper R, Méndez-Sánchez N, Uribe M. Thrombosis and hemorrhage in the critically ill cirrhotic patients: five years retrospective prevalence study. *Annals of hepatology*. 2015;14(1):93-8.
- Turco L, de Raucourt E, Valla DC, Villa E. Anticoagulation in the cirrhotic patient. *JHEP reports: innovation in hepatology*. 2019;1(3):227-39.
- Dhar A, Tschotatzis E, Brown R, Manousou P, Millson C, Aldersley M, et al. LP11: Warfarin anticoagulation for liver fibrosis in patients transplanted for hepatitis C (WAFT-C): results at one year. *Journal of Hepatology*. 2015;62:S268-S9.
- Huang WA, Dunipace EA, Sorg JM, Vaseghi M. Liver Disease as a Predictor of New-Onset Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2021;7(15):e008703.
- Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *The American journal of cardiology*. 2004;93(6):710-3.
- Larsson SC, Dica N, Walk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(3):281-9.
- Mäki T, Toivonen L, Koskinen P, Näveri H, Härkönen M, Leinonen H. Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcohol-induced atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 1998;82(3):317-22.
- Park HE, Lee H, Choi S-Y, Kim HS, Chung GE. The risk of atrial fibrillation in patients with non-alcoholic fatty liver disease and a high hepatic fibrosis index. *Scientific Reports*. 2020;10(1):5023.
- Obi M F, Reinberg Palmar A, Namreddy V, et al. (May 04, 2023) The Liver-Heart Connection: A Literature Review of Liver Disease as a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *Cureus* 15(5): e38536. doi:10.7759/cureus.38536.
- Haghighi H, Gangwani MK, Ravi SJK, Perisetti A, Aziz M, Goyal H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: possible pathophysiological links and therapeutic interventions. *Annals of gastroenterology*. 2020;33(6):603-14.
- Wijampreecha K, Thongprayoon C, Panjawanatana P, Ungprasert P. Hepatitis C Virus Infection and Risk of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of hepatology*. 2017;16(4):514-20.
- Kim C-Y, Kim N, Roh J-H. Association of nonalcoholic fatty liver disease and venous thromboembolic disease in healthy adults in Korea: a nationwide study. *Scientific Reports*. 2023;2023/09/26;13(1):16069.
- Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. The Importance of Patient-Specific Factors for Hepatic Drug Response and Toxicity. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(10).
- Huang ZC, Li CQ, Liu XY, Cao ZC, Jia HY, Dong Y, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Liver Disease: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2021;35(6):1205-15.
- Комарова А. Г., Ляхова Н. Л., Кованцев С. Д., Нарышкина Е. А., Слепухова Д. В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: за или против. *Медицинский алфавит*. 2023;(25):14-20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-14-20>
- Комарова А. Г., Ляхова Н. Л., Кованцев С. Д., Нарышкина Е. А., Слепухова Д. В. Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: for or against. *Medical alphabet*. 2023;(25):14-20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-14-20>
- Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;107(6):1172-9.
- Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, Ferguson JD, Mangrum JM, Bilchick K, et al. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *The American journal of medicine*. 2012;125(6):603 e1-6.
- Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernández S, Gallego P, Valdés M, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a (real-world) population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest*. 2013;143(1):179-84.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007;146(12):857-67.
- Dhar A, Sadia F, Anstee QM, Levene AP, Goldin RD, Thursz MR. Thrombin and factor Xa link the coagulation system with liver fibrosis. *BMC gastroenterology*. 2018;18(1):60.
- Tideman PA, Trimmaco R, St John A, Roberts GW. How to manage warfarin therapy. *Australian prescriber*. 2015;38(2):44-8.
- Bonde AN, Lip GYH, Kamper A-L, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, et al. Net Clinical Benefit of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Nationwide Observational Cohort Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;2014/12/16/64(23):2471-82.
- Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961-70.

34. Graff J, Harder S. Anticoagulant Therapy with the Oral Direct Factor Xa Inhibitors Rivaroxaban, Apixaban and Edoxaban and the Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxelate in Patients with Hepatic Impairment. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013;2013(04/01):52(4):243–54.
35. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;2018(05/15):71(19):2162–75.
36. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, Plessier A, Seijo S, Terzioli B, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver International*. 2017;37(5):694–9.
37. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, Deloughery TG. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *European Journal of Haematology*. 2017;98(4):393–7.
38. Nagaoki Y, Aikata H, Daijyo K, Teraoka Y, Shinohara F, Nakamura Y, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2018;48(1):51–8.
39. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, et al. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(6):1721–7.
40. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, Deloughery TG. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *Eur J Haematol*. 2017;98(4):393–7.
41. Mort JF, Davis JPE, Mahoro G, Stotts MJ, Intagliata NM, Northup PG. Rates of Bleeding and Discontinuation of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2021;19(7):1436–42.
42. Oldham M, Palkimas S, Hedrick A. Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Moderate to Severe Cirrhosis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2022;56(7):782–90.

Статья поступила / Received 19.02.24

Получена после рецензирования / Revised 01.03.24

Принята в печать / Accepted 06.03.24

Сведения об авторах

Комарова Анна Григорьевна, к.м.н., врач-кардиолог, заместитель главного врача по региональному сосудистому центру¹. ORCID: 0000-0002-8633-7012

Близнюк Светлана Александровна, к.м.н., врач-кардиолог, заведующая кардиологическим отделением¹. ORCID: 0000-0002-2619-1592

Лясина Диана Сергеевна, врач-хирург, старший лаборант кафедры хирургии²

Нарышкина Екатерина Александровна, врач-кардиолог, отделение сосудистой хирургии № 38¹

Бумбу Анна Васильевна, врач-онколог (клинический ординатор)¹. ORCID: 0009-0000-5774-8632

Кованцев Сергей Дмитриевич, врач-хирург, научный сотрудник¹. ORCID: 0000-0001-7236-5699

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Комарова Анна Григорьевна. E-mail: bellis-06@mail.ru

About authors

Komarova Anna G., PhD Med, cardiologist, deputy chief physician for the Regional Vascular Center¹. ORCID: 0000-0002-8633-7012

Bliznyuk Svetlana A., PhD Med, cardiologist, head of the Cardiology Dept No. 28¹. ORCID: 0000-0002-2619-1592

Lyasina Diana Sergeevna, surgeon, laboratory assistant at the Dept of Surgery²

Naryshkina Ekaterian A., cardiologist at Dept No. 38¹

Bumbu Anna V., oncologist, clinical resident at Dept of Oncology¹. ORCID: 0009-0000-5774-8632

Covantsev Sergei D., surgeon, researcher¹. ORCID: 0000-0001-7236-5699

¹Botkin Hospital, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Komarova Anna G. E-mail: bellis-06@mail.ru

Для цитирования: Комарова А.Г., Близнюк С.А., Лясина Д.С., Нарышкина Е.А., Бумбу А.В., Кованцев С.Д. Антикоагулянтная профилактика у пациентов с болезнями печени и фибрилляцией предсердий. *Медицинский алфавит*. 2024; (3): 17–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-3-17-22>

For citation: Komarova A. G., Bliznyuk S. A., Lyasina D. S., Naryshkina E. A., Bumbu A. V., Covantsev S. D. Anticoagulant prophylaxis in patients with liver disease and atrial fibrillation. *Medical alphabet*. 2024; (3): 17–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-3-17-22>

