

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.3

Антикоагулянтная терапия у больных с циррозом печени (обзор литературы)

Енисеева Е.С.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия); ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Енисеева Елена Сергеевна, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru

Резюме

Цирроз печени сопровождается сложными нарушениями гемостаза с увеличением риска как геморрагических, так и тромботических осложнений. Снижение синтеза коагуляционных белков, таких как факторы II, VII, IX, X и тромбоцитопения ассоциируются с повышенным риском кровотечений. Нарушение синтеза антикоагулянтов: протеина C, протеина S, антитромбина III сопровождается усилением генерации тромбина, что ведёт к прокоагулянтному статусу, увеличению риска венозных тромбозов, тромбоэмболии лёгочной артерии, а также тромбоза воротной вены. Активация коагуляционного каскада не только повышает риск тромбозов, но и играет большую роль в повреждении печени, способствуя прогрессированию фиброза. Цирроз печени увеличивает риск тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий. Для профилактики тромбозов и тромбоэмболических осложнений необходимы антикоагулянты. Однако большие проспективные исследования эффективности антикоагулянтной терапии у больных с циррозом отсутствуют. Недостаточно данных о безопасности антикоагулянтной терапии при циррозе. Имеются трудности мониторингирования антикоагуляции при применении антагонистов витамина K и низкомолекулярных гепаринов.

В обзоре представлены имеющиеся данные по применению варфарина, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов и прямых оральных антикоагулянтов у больных с циррозом печени, свидетельствующие о необходимости профилактики венозных тромбозов у больных с факторами риска, возможности предупреждения декомпенсации цирроза, снижения частоты кардиоэмболических инсультов при фибрилляции предсердий у больных циррозом печени.

Ключевые слова: цирроз печени; тромбозы, тромбоэмболии, антикоагулянты

Для цитирования: Енисеева Е.С. Антикоагулянтная терапия у больных с циррозом печени (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 25-30. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.3

Anticoagulation in Patients with Liver Cirrhosis (Literature Review)

Eniseeva E.S.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyny 100, Irkutsk 664049, Russian Federation); Irkutsk State Medical University (ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Elena S. Eniseeva, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru

Abstract

Liver cirrhosis is accompanied by complex hemostatic disorders with an increase in the risk of both hemorrhagic and thrombotic complications. Reduced coagulation protein synthesis, such as factors II, VII, IX, X and thrombocytopenia are associated with an increased risk of bleeding. Reducing the synthesis of such anticoagulants as protein C, protein S, antithrombin III is accompanied by increased generation of thrombin, which leads to procoagulant status, increased risk of venous thrombosis, pulmonary embolism, and portal vein thrombosis. Activation of the coagulation cascade increases the risk of thrombosis, and also plays an important role in liver damage, contributing to the progression of fibrosis. Cirrhosis increases the risk of thromboembolic complications of atrial fibrillation.

Anticoagulants are necessary for the prevention of thrombosis and thromboembolic complications. However, there are no large prospective studies. There is insufficient data on the safety of anticoagulant therapy in cirrhosis. There are difficulties in monitoring anticoagulation in the application of vitamin K antagonists and low molecular weight heparins. The review presents the available data on the use of warfarin, unfractionated heparin, low molecular weight heparins and direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis, indicating the need for prevention of venous thrombosis

in patients with risk factors, the possibility of preventing decompensation of cirrhosis, reducing the frequency of cardioembolic strokes in patients with atrial fibrillation.

Key words: liver cirrhosis, thrombosis, thromboembolism, anticoagulants

For citation: Eniseeva E.S. Anticoagulation in Patients with Liver Cirrhosis (Literature Review). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 25-30. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.3

Печень играет важную роль в коагуляционном каскаде. Цирроз печени сопровождается сложными нарушениями гемостаза. Снижение синтеза коагуляционных белков, таких как факторы II, VII, IX, X и тромбоцитопения ассоциируются с повышенным риском кровотечений [1, 2]. Однако связь между поражением печени и прокоагулянтной и антикоагулянтной системами многообразная и комплексная [2, 3, 4]. Представление о том, что при циррозе антикоагулянтный статус защищает больных от тромбозов и тромбоземболий, является ошибочным [5]. Больные с циррозом печени имеют повышенный риск венозных тромбозов, в том числе воротной вены [6, 7].

При циррозе наблюдается снижение синтеза антикоагулянтов: протеина С, протеина S, антитромбина III [1, 7, 8]. Частичный дефицит антикоагулянтов сопровождается усилением генерации тромбина, что совместно со снижением уровня протеина С и антитромбина ведёт к прокоагулянтному статусу [7, 9].

Установлено, что активация коагуляционного каскада не только повышает риск тромбозов, но и играет большую роль в повреждении печени, способствуя прогрессированию фиброза [4, 10]. Ускорение фиброгенеза связывают с активацией звездчатых клеток печени, вызванную тромбином через влияние на PAR-1 рецепторы [10].

Нарушение синтеза прокоагулянтных протеинов в печени ведёт к удлинению протромбинового времени и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ). Однако это плохо коррелирует с риском кровотечений при хронических заболеваниях печени, что связано с неспособностью этих тестов отражать дисбаланс эндогенных прокоагулянтов и антикоагулянтов [5], тест генерации тромбина лучше отражает их взаимодействие [7]. A. Türodi et al. обнаружили нарушения теста генерации тромбина у больных с циррозом, что свидетельствовало о снижении уровня прокоагулянтных факторов [1]. При модификации теста добавлением тромбомодулина, показатели нормализовались. Модифицированная методика позволяет оценить взаимодействие прокоагулянтных факторов и системы протеина С [1]. Нарушения генерации тромбина в плазме больных с хроническими заболеваниями печени может быть обусловлено также резистентностью к антикоагулянтному действию тромбомодулина [9]. При циррозе в отличие от других коагуляционных факторов увеличивается уровень фактора VIII, что обусловлено его синтезом не гепатоцитами, а эндотелиальными клетками. Наблюдается корреляция уровня фактора VIII с резистентностью к тромбомодулину в тесте генерации тромбина [5].

Частота тромбоземболии лёгочной артерии (ТЭЛА) или тромбоза глубоких вен (ТГВ) у больных с циррозом печени составляет 0,5–6,3 % и пациенты с циррозом не демонстрируют снижения риска ТЭЛА/ТГВ в сравнении с больными без цирроза [3, 11, 12]. Наибольшая частота 6,3 % отмечалась в группе, включавшей 190 пациентов с циррозом печени при наблюдении в течение 7 лет. Среди больных с классом А по Child – Pugh частота тромбозов

составила 4,2 %; с классом В – 4,6 %; с классом С – 8 %. Увеличение международного нормализованного отношения (МНО) не ассоциировалось со снижением риска венозных тромбозов [12]. Стратификация риска ТГВ и ТЭЛА у госпитализированных больных нехирургического профиля по шкале Падуа позволяет предсказывать тромбозы у больных с хроническими заболеваниями печени так же, как в общей популяции [13].

В датском популяционном исследовании выявлено увеличение относительного риска ТЭЛА у больных с циррозом печени в 1,7 раза в сравнении с общей популяцией [14]. Wu H. et al. обнаружили увеличение относительного риска венозных тромбозов/ТЭЛА у больных с циррозом до 45 лет в сравнении с больными без цирроза в большом исследовании госпитализированных больных, тогда как у пациентов старше 45 лет увеличения риска не отмечалось, что может отражать влияние факторов риска, связанных с возрастом [15]. 30-дневная смертность у больных с циррозом и венозным тромбозом выше, чем у больных с венозными тромбозами без цирроза [14].

Отмечается связь риска венозных тромбозов с уровнем альбумина: пациенты с низким уровнем альбумина имеют более высокий риск. Низкий уровень альбумина отражает нарушение синтетической функции печени, коррелирует с асцитом и снижением уровня эндогенных антикоагулянтов [16].

Другая категория тромботических осложнений, связанная с хроническими заболеваниями печени, – тромбозы мезентериальных сосудов, воротной вены и печёночных вен [7, 17, 18, 19]. Тромбоз воротной вены может наблюдаться как при хронических заболеваниях печени, так и без них, но является наиболее частым тромботическим осложнением у больных с циррозом [18]. Факторы, приводящие к развитию тромбоза воротной вены, многочисленны. Имеются противоречивые данные о роли тромбофилических генетических дефектов. F. Nery et al. исследовали Лейденскую мутацию и мутацию гена протромбина G20210A у 283 пациентов с циррозом печени, частота составила 3 и 5 % соответственно. Из 283 пациентов неокклюзивный, окклюзивный и вариабельный тромбоз воротной вены наблюдался у 25, 11 и 31 пациентов. Авторы не выявили ассоциации Лейденской мутации и мутации гена протромбина G20210A с тромбозом воротной вены [OR 1,84 (95% ДИ: 0,68-4,98) ($p = 0,23$)] или прогрессированием поражения печени [OR 0,64 (95% ДИ: 0,27–1,56) ($p = 0,33$)] [19]. В Роттердамском исследовании Лейденская мутация или мутация гена протромбина G20210A ассоциировались с двукратным увеличением риска фиброза печени, у лиц с не 0 группой крови увеличение риска было ещё более выраженным [20].

Предполагалось, что неселективные бета-блокаторы могут способствовать тромбозу воротной вены за счёт снижения скорости портального кровотока. Большое лонгитюдное исследование не подтвердило, что применение этой группы препаратов является независимым фактором риска тромбоза воротной вены [19].

Локальные факторы (интраабдоминальная хирургия, инфекции, воспалительные заболевания органов брюшной полости) являются доказанными факторами риска для тромбоза воротной вены в целом [21], однако степень их влияния при циррозе не установлена [19].

Частота применения антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов при хронических заболеваниях печени значительно ниже, чем в других группах [12, 22]. Исследования применения антикоагулянтов у больных с циррозом печени и риском венозных тромбозов дают противоречивые результаты. Некоторые из них не показали различий в частоте венозных тромбозов у больных, получающих и не получающих антикоагулянты [23] или при применении медикаментозной, механической профилактики и без неё [24]. Другие выявили снижение частоты венозных тромбозов при медикаментозной профилактике [25]. Факторами риска венозных тромбозов у госпитализированных в стационар больных с циррозом печени являются активный злокачественный процесс, травма, оперативное вмешательство во время госпитализации, венозные тромбозы в анамнезе [25]. Наличие цирроза не должно быть причиной для отказа от профилактики венозных тромбозов у больных с факторами риска [6, 13, 17, 25].

Необходимы проспективные исследования для оценки пользы профилактического применения антикоагулянтов у госпитализированных больных и определения режима профилактики. Если антикоагулянты противопоказаны, необходима механическая профилактика [26].

Данные о мониторинговании при применении полной дозы антикоагулянтов для лечения ограничены. Рекомендации основаны на экстраполяции данных исследований, оценивающих лечение тромбозов спланхических вен. Режим дозирования не определён, так как мониторинг антикоагулянтного эффекта при хронических заболеваниях печени неадекватно [27].

Подбор дозы варфарина по МНО затруднён, так как при циррозе нередко наблюдается исходное увеличение МНО, что ограничивает его использование для контроля, обеспечения эффективности и безопасности терапии. [3, 5, 21]. МНО не должно применяться для оценки риска кровотечения [3]. Оценка анти-Ха активности не позволяет определять адекватность антикоагулянтного эффекта низкомолекулярных гепаринов у больных с циррозом печени. Низкий уровень антитромбина в плазме больных ограничивает образование комплекса НМГ-антитромбин-Ха и анти-Ха активность [7, 28]. Неправильная оценка анти-Ха активности ведёт к неоправданному увеличению дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [7, 28]. Возможно, что больные с циррозом более чувствительны к нефракционированному гепарину (НФГ) [29]. Предполагается, что добавление антитромбина восстанавливает корреляцию анти-Ха активности и дозы НМГ [7, 28, 29].

Необходимы исследования для оценки влияния режимов и доз антикоагулянтов на коагуляционные параметры у больных с циррозом и определения целевых уровней при мониторинговании антикоагулянтного эффекта препаратов [21].

Антикоагулянтная терапия при тромбозе воротной вены приводит к полной реканализации у 33–45 % больных с циррозом через 6 месяцев. Продолжение антикоагулянтной терапии ассоциируется с увеличением частоты реканализации, снижением частоты повторных тромбо-

зов и снижением прогрессирования тромбоза [28]. Нет рекомендаций о предпочтительном применении НМГ и антагонистов витамина К, но НМГ более безопасны при исходном увеличении МНО до начала антикоагулянтной терапии [30].

N.M. Intagliata et al. провели ретроспективный анализ данных применения антикоагулянтов с целью профилактики венозных тромбоэмболий у 235 больных с циррозом печени [31]. Из 1138 больных с циррозом, госпитализированных в стационар (не в отделение интенсивной терапии) с 2007 по 2010 г., профилактические дозы НФГ или НМГ получали 235 пациентов. Количество баллов по шкале MELD (Model for End-stage Liver Disease) составило 16,2 (95% ДИ 15,5–16,9). Желудочно-кишечные кровотечения наблюдались у 2,5 % больных, получавших антикоагулянты. Частота венозных тромбоэмболий составила 1,4 %. Ретроспективный характер исследования не позволяет оценить, как повлиял отбор больных для назначения антикоагулянтов на частоту кровотечений [31].

Другие исследования профилактики венозных тромбозов у больных с циррозом не выявили увеличения риска кровотечений на антикоагулянтах [24, 25, 31]. Высокий уровень МНО часто является основанием для отказа от антикоагулянтов. В ретроспективном исследовании Smith C.B. et al. при уровне МНО > 2,0 профилактика тромбоэмболий не проводилась у 52,8 % из 159 больных, антикоагулянты получали лишь 3,2 %, остальным проводилась механическая профилактика. Кровотечения при исходном уровне МНО > 2,0 наблюдались у 1 больного (0,6 %) на фоне антикоагулянтов и у 2 больных (1,3 %), не получавших антикоагулянты. При МНО 1,4–2,0 антикоагулянты (НФГ, НМГ или фондапаринукс) получали 17,5 % из 251 больного. Кровотечения у этих пациентов не наблюдались [24]. Reichert et al. обнаружили увеличение риска малых кровотечений при МНО более 1,5 [32].

В рандомизированном исследовании применение профилактической дозы эноксапарина 4 тыс. МЕ в день в течение 48 недель для профилактики тромбоза воротной вены оценено у 70 пациентов с циррозом класса В по Чайлду или С [33]. Контрольную группу составили больные без антикоагулянтов. Через 48 недель в группе эноксапарина случаев тромбоза воротной вены не было, тогда как в контрольной группе он развился у 16,6 % больных. Отмечалось снижение частоты печёночной декомпенсации (определяемой как развитие асцита, энцефалопатии, спонтанного бактериального перитонита или кровотечения, связанного с портальной гипертензией) в группе эноксапарина в сравнении с контрольной (11,7 % против 59,4 %). Влияние на печёночную декомпенсацию может быть связано как с предотвращением тромбоза воротной вены, так и с протективным эффектом на интестинальную микроциркуляцию [33].

Терапевтические дозы НФГ могут снижать гемоглобин и тромбоциты у больных с циррозом, снижение гемоглобина вероятно отражает кровотечения во время лечения, а снижение тромбоцитов может быть связано с гепарининдуцированной тромбоцитопенией [34]. Применение терапевтических доз НМГ в течение длительного периода безопасно, не сопровождается увеличением риска кровотечений [35, 36, 37, 38].

Рекомендовано применение бета-блокаторов или перевязка варикозно расширенных вен до назначения антикоагулянтов для профилактики кровотечения [21].

F. Cerini et al. оценивали влияние антикоагулянтов на кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с циррозом и не обнаружили различий по смертности, необходимости трансфузий, длительности пребывания в стационаре в сравнении с больными без антикоагулянтов при одинаковой тяжести цирроза [39].

Варфарин замедляет развитие фиброза у прецирротических больных без увеличения риска кровотечений [40]. Профиль безопасности варфарина у прецирротических больных сравним с больными без хронических заболеваний печени [41]. Антифибротический эффект варфарина у пациентов с трансплантацией печени в связи с циррозом в исходе гепатита С показан в многоцентровом исследовании WAFIT-C. Влияние варфарина на фиброз и портальную гипертензию способствует профилактике декомпенсации цирроза [41].

Прямые оральные антикоагулянты ингибируют один коагуляционный фактор (Ха или тромбин) [42]. Быстрое начало действия и отсутствие необходимости мониторинга являются преимуществами препаратов [42]. Клинические данные по применению прямых оральных антикоагулянтов у больных с циррозом ограничены, так как такие больные не включались в рандомизированные клинические исследования. Имеются лишь описания случаев и небольшие ретроспективные когортные исследования [43].

Дабигатран – прямой ингибитор тромбина, не выявлено различий по коагуляционным маркерам при его применении у больных с циррозом класса В по Чайлду – Пью и здоровыми контрольной группы [44]. Антикоагулянтный эффект *in vitro* увеличивался с увеличением тяжести заболевания печени [29, 45]. Ривароксабан – ингибитор Ха фактора. D. Kubitz et al. выявили увеличение уровня препарата и удлинение протромбинового времени у пациентов с циррозом класса В по Чайлду – Пью после приёма единственной дозы [46]. Описан случай успешного лечения острого тромбоза воротной вены ривароксабаном [47]. N.M. Intagliata et al. сообщают о лечении 20 больных с циррозом классов А и В по Чайлду – Пью прямыми оральными антикоагулянтами. Основным показанием был тромбоз воротной вены. Больные получали ривароксабан или аписабан. Не отмечалось увеличения риска кровотечений в сравнении с больными с циррозом, получавшими традиционные антикоагулянты. Не наблюдалось гепатотоксичности [48]. Для оценки безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов при хронических заболеваниях печени необходимы большие проспективные исследования.

Профилактика тромбоэмболических осложнений оральными антикоагулянтами показана при наличии ≥ 1 баллов для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин по шкале CHA₂DS₂-VASc при неклапанной фибрилляции предсердий и независимо от других факторов риска при клапанной. Однако больные с циррозом печени исключались из многоцентровых исследований, доказавших эффективность оральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий [49].

В Тайваньском исследовании показано, что больные с фибрилляцией предсердий и заболеваниями печени имеют больший риск тромбоэмболических осложнений, чем без них. Исследование выявило, что антитромбоцитарные препараты и антагонисты витамина К не снижают риск эмболических осложнений фибрилляции предсердий у больных с тяжёлыми заболеваниями печени

вне зависимости от риска по шкале CHA₂DS₂-VASc. Это позволяет предполагать, что склонность таких больных к тромбоэмболиям может быть связана с другими механизмами, чем количество тромбоцитов и уровень коагуляционных факторов. Возможен вклад снижения синтеза фибринолитических факторов, нарушения деградации тромботических факторов [50].

В ретроспективном анализе частоты инсульта и кровотечений у 321 больного, получавших варфарин, оказалось, что препарат увеличивал частоту больших кровотечений у больных с выраженным циррозом (класс В по Чайлду – Пью) и фибрилляцией предсердий и снижал частоту кардиоэмболических инсультов без увеличения риска кровотечений при циррозе класса А по Чайлду – Пью [51].

Опубликованы данные анализа проспективного observationalного многоцентрового исследования применения прямых оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий и фиброзом печени [52]. Исследование включало 2330 пациентов с фибрилляцией предсердий, получавших антагонисты витамина К (1297 больных) или прямые оральные антикоагулянты (1033 больных) [52]. Поражение печени определялось в соответствии с FIB-4 score. Высокий FIB-4 был у 129 (5,5 %) пациентов, 77 (5,9 %) из них получали антагонисты витамина К, 52 (5 %) – прямые оральные антикоагулянты ($p = 0,344$). Регрессионная модель Кокса показала, что FIB-4 ассоциирован с большими кровотечениями только у больных на антагонистах витамина К (ОР: 3,075, 95% ДИ 1,626–5,818, $p = 0,001$) [52]. В группе прямых оральных антикоагулянтов не было различий частоты кровотечений и сердечно-сосудистых событий в зависимости от фиброза печени [52].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о сложных нарушениях в системе гемостаза у больных с циррозом печени, риске венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий у данной категории больных, необходимости антикоагулянтной терапии с возможностью применения различных препаратов, таких как НМГ и прямые оральные антикоагулянты.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzani M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*. 2005; 41(3): 553-558. doi: 10.1002/hep.20569
2. Ponziani FR, De Stefano V, Gasbarr A. Viral Cirrhosis: an Overview of Haemostatic Alterations and Clinical Consequences. *Medit J Hemat Infect Dis*. 2009; 1(3): e2009033. doi: 10.4048/mjhid.2009.033
3. Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(9): 1064-1074. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.026
4. Borensztajn K, von der Thüsen JH, Peppelenbosch MP, Spek CA. The coagulation factor Xa/protease activated receptor-2 axis in the progression of liver fibrosis: a multifaceted paradigm. *J Cell Mol Med*. 2010; 14(1-2): 143-153. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00980.x
5. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Dell'Era A, Iannuzzi F, et al. Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. *Hepatology*. 2010; 52(1): 249-255. doi: 10.1002/hep.23653

6. Leonardi F, Maria N, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? *Clin Mol Hepatol*. 2017; 23(1): 13-21. doi: 10.3350/cmh.2016.0110
7. Hugenholtz GCG, Northup PG, Porte RJ, Lisman T. Is there a rationale for treatment of chronic liver disease with antithrombotic therapy? *Blood Reviews*. 2015; 29(2): 127-136. doi: 10.1016/j.blre.2014.10.002
8. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365 (2): 147-156. doi: 10.1056/NEJMra1011170
9. Gatt A, Riddell A, Calvaruso V, Tuddenham EG, Makris M, Burroughs AK. Enhanced thrombin generation in patients with cirrhosis-induced coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(9): 1994-2000. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03937.x
10. Anstee QM, Dhar A, Thursz MR. The role of hypercoagulability in liver fibrogenesis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011; 35(8-9): 526-533. doi: 10.1016/j.clinre.2011.03.011
11. Gulley D, Teal E, Suvannasanka A, Chalasani N, Liang-punsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci*. 2008; 53(11): 3012-3017. doi: 10.1155/2013/807526
12. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest*. 2010; 137(5): 1145-49. doi: 10.1378/chest.09-2177
13. Bogari H, Patanwala AE, Cosgrove R, Katz M. Risk assessment and pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Thromb Res*. 2014; 134(6): 1220-1223. doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.031
14. Søgaard KK, Horváth-Puho E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen H. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(1): 96-101. doi: 10.1038/ajg.2008.34
15. Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8(9): 800-805. doi: 10.1016/j.cgh.2010.05.014
16. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(7): 1524-1528. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00588.x
17. Dhar A, Mullish BH, Thursz MR. Grand Round: anticoagulation in chronic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2017; 66(6): 1313-1326. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.006
18. Turon F, Hernández-Gea V, García-Pagán JC. Portal vein thrombosis: yes or no on anticoagulation therapy. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018; 23(2): 250-256. doi: 10.1097/MOT.0000000000000506
19. Nery F, Chevret S, Condat B de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: Results of a longitudinal study. *Hepatology*. 2015; 61(2): 660-667. doi: 10.1002/hep.27546
20. Plompen EP, Murad SD, Hansen BE, Loth DW, Schouten JN, Taimr P, et al. Prothrombotic genetic risk factors are associated with an increased risk of liver fibrosis in the general population: The Rotterdam Study. *J Hepatol*. 2015; 63(6): 1459-1465. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.026
21. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016; 64(1): 179-202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040
22. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008; 371(9610): 387-394. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60202-0
23. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest*. 2010; 137(5): 1145-1149. doi: 10.1378/chest.09-2177
24. Smith CB, Hurdle AC, Kemp LO, Sands C, Twilla JD. Evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in patients with chronic liver disease. *J Hosp Med*. 2013; 8(10): 569-573. doi: 10.1002/jhm.2086
25. Barclay SM, Jeffres MN, Nguyen K, Nguyen T. Evaluation of pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in patients with chronic liver disease. *Pharmacotherapy*. 2013; 33(4): 375-382. doi: 10.1002/phar.1218
26. Pincus KJ, Tata AL, Watson K. Risk of venous thromboembolism in patients with chronic liver disease and the utility of venous thromboembolism prophylaxis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012; 46(6): 873-878. doi: 10.1345/aph.1Q726
27. Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, Porte RJ. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis – possibilities and caveats. *J Hepatol*. 2013; 59(2): 358-366. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.027
28. Tripodi A, Primignani M, Braham S, Chantarangkul V, Clerici M, Moia M, et al. Coagulation parameters in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis treated sequentially with low molecular weight heparin and vitamin K antagonists. *Dig Liver Dis*. 2016; 48(10): 1208-1213. doi: 10.1016/j.dld.2016.06.027
29. Potte W, Arshad F, Adelmeijer J, Blokzijl H, van den Berg AP, Porte RJ, et al. Routine coagulation assays underestimate levels of antithrombin-dependent drugs but not of direct anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *Br J Haematol*. 2013; 163(5): 666-673. doi: 10.1111/bjh.12593
30. Huard G, Bilodeau M. Management of anticoagulation for portal vein thrombosis in individuals with cirrhosis: a systematic review. *International Journal of Hepatology*. 2012; 2012: 672986. doi: 10.1155/2012/672986
31. Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Lisman T, Caldwell SH, Northup PG. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver Int*. 2014; 34(1): 26-32. doi: 10.1111/liv.12211
32. Reichert JA, Hlavinka PF, Stolz JC. Risk of hemorrhage in patients with chronic liver disease and coagulopathy receiving pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis. *Pharmacotherapy*. 2014; 34(10): 1043-1049. doi: 10.1002/phar.1464
33. Villa E, Camma C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012; 143(5): 1253-1260. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.018
34. Fuentes A, Gordon-Burroughs S, Hall JB, Putney DR, Monsour HP Jr. Comparison of anti-Xa and activated partial thromboplastin time monitoring for heparin dosing in patients with cirrhosis. *Ther Drug Monit*. 2015; 37(1): 40-44. doi: 10.1097/FTD.0000000000000105
35. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44(6): 448-451. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181b3ab44
36. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado Á, et al. Efficacy and safety of anticoagulation of patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(7): 776-783. doi: 10.1016/j.cgh.2012.01.012
37. Maruyama H, Takahashi M, Shimada T, Yokosuka O. Emergency anticoagulation treatment for cirrhosis patients with portal vein thrombosis and acute variceal bleeding. *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47(6): 686-691. doi: 10.3109/00365521.2012.674972
38. Werner KT, Sando S, Carey EJ, Vargas HE, Byrne TJ, Douglas DD, et al. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. *Dig Dis Sci*. 2013; 58(6): 1776-1780. doi: 10.1007/s10620-012-2548-y
39. Cerini F, Gonzalez JM, Torres F, Puente Á, Casas M, Vinaixa C, et al. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis: a retrospective multicenter study. *Hepatology*. 2015; 62(2): 575-583. doi: 10.1002/hep.27783
40. Dhar A, Anstee Q, Sadiq S, Levene A, Goldin R, Thursz M. A role for anticoagulation in fibrogenesis: suppression of human

hepatic stellate cell contractility and liver fibrosis in vitro and vivo. *J Hepatol*. 2012; 56(2): S35-S36. doi: 10.1016/S0168-8278(12)60095-6

41. Dhar A, Tschotzakis E, Brown R, Manousou P, Millson C, Aldersley M, et al. Warfarin anticoagulation for liver fibrosis in patients transplanted for hepatitis C (WAFT-C): results at one year. *J Hepatol*. 2015; 62:s268-s269. doi: 10.1016/S0168-8278(15)30165-3

42. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35(5): 1056-1065. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.303397

43. Intagliata NM, Maitland H, Caldwell SH. Direct oral anticoagulants in cirrhosis. *Curr Treat Options Gastro*. 2016; 14(2): 247-256. doi: 10.1007/s11938-016-0092-0

44. Stangier J, Stahle H, Rathgen J, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48(12): 1411-1419. doi: 10.1177/0091270008324179

45. Potze W, Arshad F, Adelmeijer J, Blokzijl H, van den Berg A, Meijers JCM, et al. Differential in vitro inhibition of thrombin generation by anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *PLoS One*. 2014; 9(2): e88390. doi: 10.1371/journal.pone.0088390

46. Kubitz D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76(1): 89-98. doi: 10.1111/bcp.12054

47. Martinez M, Tandra A, Vuppalaanchi R. Treatment of acute portal vein thrombosis by non-traditional anticoagulation. *Hepatology*. 2014; 60(1): 425-426. doi: 10.1002/hep.26998

48. 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. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(6): 1721-1727. doi: 10.1007/s10620-015-4012-2

49. Seung-Jun Lee, Jae-Sun Uhm, Jong-Youn Kim, Hui-Nam Pak, Moon-Hyoung Lee, Boyoung Joung. The safety and efficacy of vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *International Journal of Cardiology*. 2015; 180(1): 185-191. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.183

50. Lai H-C, Chien W-C, Chung C-H, Lee W-L, Wu T-J, Wang K-Y, et al. Atrial fibrillation, liver disease, antithrombotics and risk of cerebrovascular events: A population-based cohort study. *International Journal of Cardiology*. 2016; 223: 829-837. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.297

51. Pastori D, Lip GYH, Farcomeni A, Del Sole F, Sciacqua A, Perticone F, et al. Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *International Journal of Cardiology*. 2018; 264: 58-63. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.097

52. Kuo L, Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, 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; 6(6): e005307. doi: 10.1161/JAHA.116.005307

Сведения об авторах

Енисеева Елена Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9069-3570>

Information about the author

Elena S. Eniseeva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Associate Professor at the Department of Hospital Therapy, Irkutsk State Medical University, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9069-3570>

Статья получена: 05.07.18. Статья принята: 09.10.18. Статья опубликована: 26.04.19.
Received: 05.07.18. Accepted: 09.10.18. Published: 26.04.19.