

УДК 616.12-008.313+616.36-004+616-005.3-08
[https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(19\).2022.02](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(19).2022.02)

ЕФЕКТ ВПЛИВУ АНТИКОАГУЛЯНТНИХ ПРЕПАРАТІВ ДАБІГАТРАНУ ТА ВАРФАРИНУ НА ПОКАЗНИКИ СТАНУ ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ ТА ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

А.Є. Байло¹, Т.О. Максимець², В.П. Шипулін¹, В.В. Чернявський¹, Л.М. Парунян¹

¹НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²МЦ «Мати та дитина», м. Київ, Україна.

Резюме.

Мета дослідження. Оцінити та порівняти показники стандартних коагуляційних параметрів та параметрів тесту глобальної оцінки гемостазу низькочастотної п'єзотромбоеластографії (НПТЕГ) у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь до та після лікування варфарином та дабігатраном, а також визначити різницю показників між пацієнтами обох груп.

Матеріал і методи. І етап дослідження був проспективним, крос-секційним, ІІ – рандомізованим експериментальним із залученням 70 пацієнтів (46 чоловіків та 22 жінки, віком від 42 до 83р.), які на ІІ етапі були розподілені на групу ІА, що отримували дабігатран у дозі 110 мг 2р/д, ІВ отримували варфарин у початковій дозі 5 мг протягом 3 місяців. Проводилась оцінка стандартних коагуляційних параметрів та даних низькочастотної п'єзотромбоеластографії порівняно з початком лікування та між групами. Статистичний аналіз проведено за допомогою пакета програм Excel for Windows та IBM SPSS Statistics.

Результати. Після лікування антикоагулянтними препаратами було виявлено статистично значуще збільшення показнику МНВ на 48,5% ($p=0,035$), подовження ПЧ на 5,4% ($p=0,027$) та тромбінового часу на 19,7% ($p<0,001$) порівняно з початком лікування. У групі ІА спостерігалось достовірне подовження показників АЧТЧ та ТЧ порівняно з групою ІВ ($p<0,01$), а у групі ІВ подовжені показники МНВ, ПТІ, ПЧ та знижені рівні фібриногену ($p<0,05$). За даними НПТЕГ у всіх пацієнтів час $t1$ був подовжений на 33,3%, показник ІКК зменшений на 8% ($p<0,05$), КТА зменшений на 46% ($p<0,001$), час згортання $t3$ подовжений ($p<0,001$), значно зменшені показники ІКД, ІПЗ, МА на 26,7%, ІТЗ, подовжений $t5$ ($p<0,001$), ІЛРЗ знижений ($p<0,001$) та КСПА зменшений на 10,3% ($p<0,001$) порівняно з початком лікування. При порівняльному аналізі ІА та ІВ групи пацієнтів спостерігалась статистично значуща різниця за всіма показниками НПТЕГ на рівні $p<0,001$.

Висновки. Лікування антикоагулянтними препаратами більше вплинуло на лабораторні значення показників зовнішнього та загального шляху коагуляції та майже не мало впливу на тромбоцитарно-судинну ланку гемостазу, внутрішній шлях коагуляції та систему фібринолізу. За даними НПТЕГ, гемостатичний потенціал (ГП) пацієнтів групи ІВ характеризувався статистично значущим зсувом у бік гіпокоагуляції після проведеного лікування. Детальний аналіз показників НПТЕГ групи ІА пацієнтів показав зниження агрегаційної активності ФЕК та нормокоагуляційний ГП.

Ключові слова: цироз печінки, фібриляція передсердь, гемостаз, НПТЕГ

ВСТУП

Проблема цирозу печінки (ЦП) є однією з найбільш актуальних в сучасній внутрішній медицині, оскільки вона супроводжується значною захворю-

ваністю, поширеністю, суттєвим зниженням якості життя та серйозними соціально-економічними збитками [1]. За даними ВООЗ, поширеність ЦП в світі становить 4,5-9,5% від загальної кількості населення та продовжує збільшуватись з кожним роком, а ле-

тальність досягає 2,4% від загальної кількості смертей за даними 2017р [2,3]. На перебіг, частоту ускладнень та летальності внаслідок ЦП поряд із традиційними факторами ризику значним чином впливають супутні захворювання серцево-судинної системи, серед яких провідне місце займає фібриляція передсердь (ФП). Поширеність ФП складає 1-2% (35 млн.) населення і має тенденцію до збільшення [4].

Протягом останніх років все частіше зустрічаються переконливі докази високої поширеності ФП у хворих з цирозом печінки. Мета-аналіз, присвячений проблемі поєднаної патології ФП та ЦП, що включав дані 385 тис. пацієнтів, свідчив, що поширеність ФП у пацієнтів з цирозом становить 5-7,4%, що вище ніж поширеність ФП у загальній популяції [5]. Поєднана патологія ФП та ЦП супроводжується більш високим рівнем госпіталізації, лікарняної смертності та частішим виникненням таких важких ускладнень, як ішемічний інсульт та гостра ниркова недостатність, в порівнянні з ізольованим перебігом цирозу печінки [6,7].

Причиною такого стану може бути відсутність належного лікування та відсутність або недоступність в клінічній практиці методів діагностики, які можуть дати повну картину складних процесів, які мають місце у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь. Традиційно вважається, що усі хворі з цирозом печінки мають схильність до гіпокоагуляції та високий ризик кровотеч за даними МНВ, АЧТЧ та протромбінового часу. Але, усі дослідження, проведені з цієї проблематики за останні 10 років, стверджують, що стан гемостазу у хворих з цирозом печінки знаходиться у ребалансованому динамічному стані за рахунок зниження антикоагулянтних та прокоагулянтних факторів [8,9,10]. Цей баланс зміщується в бік гіперкоагуляції або гіпокоагуляції в залежності від супутніх клінічних факторів (ниркова недостатність, інфекція та інш.) [11]. Існують дані щодо високої частоти венозних тромбозів та ТЕЛА у хворих з цирозом печінки, які виявляються навіть частіше при декомпенсації захворювання [12]. Фібриляція передсердь — це відомий клінічний фактор, який підвищує рівень тромбоемболічних ускладнень та теоретично може зміщувати стан гемостазу у хворих з цирозом печінки у бік гіперкоагуляції.

Отже, важливою науковою проблемою на теперішній час є пошук діагностичних методів, які здатні точно та коректно оцінювати складні зміни системи гемостазу у пацієнтів з поєднаною патологією ЦП та ФП, оскільки існуючі на даний час є некоректними, невалідованими або недостатньо чутливими. Також, серед важливих наукових питань залишається лікування антикоагулянтними препаратами пацієнтів з поєднаною патологією цирозу печінки та ФП. Необхідність антикоагулянтної профілактики у пацієнтів з ФП для зниження ризику тромботичних ускладнень

не має жодних сумнівів, у той час як для поєднаної патології не має чітких офіційних рекомендацій з тромбoproфілактики, заснованих на клінічних випробуваннях. Пацієнти з погіршеною функцією печінки вилучались з досліджень антикоагулянтів, оскільки деякі з них викликали її пошкодження [13]. Але, стосовно інших антикоагулянтів, за даними мета-аналізу, не було виявлено суттєвого впливу цих препаратів на стан печінки [14]. Дані масштабних когортних ретроспективних досліджень пацієнтів з ЦП та ФП підтверджують ефективність антикоагулянтів порівняно з антиагрегантами та плацебо — після лікування значно знижувався ризик тромботичних ускладнень без істотного збільшення ризику кровотеч [15]. Однак, потрібно більше інформації з приводу ефективності та безпеки антикоагулянтів порівняно один з одним та їх впливу на стан системи гемостазу та функціональний стан печінки у даної категорії хворих.

Мета дослідження. Оцінити та порівняти показники стандартних коагуляційних параметрів та параметрів тесту глобальної оцінки низькочастотної п'єзотромбоеластографії (НПТЕГ) у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь до та після лікування варфарином та дабігатраном, а також визначити різницю показників між пацієнтами обох груп.

Матеріал і методи. Дослідження проводилось на базі КМЛ № 1,15,18 м. Києва. За дизайном дослідження складалось з двох етапів. І етап був проспективним, крос-секційним. На цьому етапі в групу дослідження ввійшли 70 пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь віком від 42 до 83 років, що в середньому складав $68,3 \pm 7,0$, серед яких співвідношення чоловіків та жінок було 46 (65,7%) та 24 (34,3%) відповідно. Діагноз цирозу печінки підтверджували інструментально за даними зсувнхвильової еластографії печінки або УЗД ОЧП. Діагноз ФП встановлювали за протоколом лікування «Фібриляція передсердь» (Наказ МОЗ України № 597 від 15.06.2016) [16]. Критеріями виключення були наявність спадкових або набутих коагулопатій іншого генезу, системні захворювання сполучної тканини, активні онкологічні захворювання. У всіх пацієнтів збирали скарги, анамнез, проводили фізикальний огляд, лабораторні (біохімічний аналіз крові, стандартні коагуляційні параметри) та інструментальні дослідження (НПТЕГ). На II етапі дослідження усі пацієнти I групи з ЦП та ФП були рандомізовано розподілені на дві групи IA та IB. IA група пацієнтів отримувала лікування дабігатраном етексилатом у дозуванні 110 мг 2 рази на день, а IB група отримувала варфарин в початковій дозі 5 мг, яка динамічно змінювалась в залежності від показника МНВ протягом 3 місяців. Після проведеного лікування проводилась оцінка динаміки показників біохімічного аналізу крові, стандартних коагуляційних параметрів та показників НПТЕГ порівняно з початком лікування та один з одним. При

проведенні дослідження автори дотримувались принципів Гельсінської декларації, конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), відповідних положень ВООЗ, міжнародної ради медична наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законів України. Усі включені пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усім хворим, які увійшли у дослідження, лабораторні аналізи виконувались у Клініко-діагностичній лабораторії КНП «Академія здоров'я людини» на базі КМКЛ № 1. Коагулологічні дослідження крові проводились на автоматичному коагулометрі Steellex M200 фірми-виробника Steellex Biotech (Китай). Вимірювали стандартні параметри гемостазу — тромбоцити, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), МНВ, протромбіновий індекс (ПТІ), фібриноген, D-димер за допомогою реагентів Steellex фірми Steellex Biotech (Китай).

Дослідження інтегративного гемостатичного потенціалу хворих виконувалось за допомогою низькочастотної п'єзотромбелоастографії (НПТЕГ) на програмно-апаратному комплексі АРП-01М «Меднорд» на базі медичного центру «Мати та дитина» м. Києва. НПТЕГ — це один з методів глобальної оцінки стану гемостазу, який дає оцінку змін в'язкопружних властивостей крові під час первинного, вторинного етапу коагуляції, а також на етапі лізису згортка. В основу аналізу НПТЕГ покладені зміни відносних значень в'язкопружних властивостей крові (A_i), що відбуваються під час коагуляції за певний час у хвилинах (t_i). Динаміка досліджуваного процесу — перехід крові в ході коагуляції з рідкого стану у в'язкоеластичне — визначається числовими параметрами і реєструється у вигляді інтегрованої кривої гемостатичного потенціалу (ГП) [17]. Визначались наступні параметри:

1. Параметри первинного етапу коагуляції: t_1 , хв. — період реакції (час у хвилинах від початку дослідження до досягнення мінімальної амплітуди НПТЕГ — A_1 , референтні значення $t_1=0,8$ [0,6-1,3]); Інтенсивність контактної коагуляції (ІКК), у.о. — відображає переважно агрегаційну активність тромбоцитів та інших формених елементів крові (референтні значення ІКК = 26 [16-36]);

2. Параметри вторинного коагуляційного етапу коагуляції: t_3 , хв. — час початку згортання крові (точка желювання, референтні значення $t_3=7,4$ [5,9-9,0]), константа тромбінової активності (КТА), у.о. — визначає швидкість генерації тромбіну, універсальний критерій оцінки інтенсивності протеолітичного етапу фібриноутворення (референтні значення КТА=30 [25-40]), інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД), у.о. — відображає початкові етапи процесу полімеризації фібрину на II етапі коагуляції (референтні значення ІКД=38 [28-46]), інтенсивність полімеризації згортка (ІПЗ), у.о. — оцінює динаміку полімеризації фібрину під час II фази коагуляції протягом 10 хвилин від моменту реєстрації точки желювання t_3 (референтні значення ІПЗ=18,5 [15,4-22,5]), максимальна амплітуда згортка (МА), у.о. — характеризує максимальну щільність згортка, обумовлену активністю тромбоцитів, і кількісну/якісну характеристику полімеризації фібрину (референтні значення МА=510 [450-650]), t_5 , хв. — час досягнення максимальної амплітуди НПТЕГ (референтні значення $t_5=30,7$ [23,3-39]), інтенсивність тотального згортання (ІТЗ), у.о. — характеризує загальну тенденцію коагуляції за рахунок агрегаційної здатності тромбоцитів, активності протеолітичної стадії згортання та максимальної амплітуди згустку (референтні значення ІТЗ = 17,04 [14,68-20,12]).

3. Параметри фібринолітичної активності крові: інтенсивність ретракції та лізису згортка (ІЛРЗ), у.о. — інтегративна фібринолітична активність плазміну, лейкоцитарних протеаз, еритроцитарних кіназ (референтні значення ІЛРЗ=0,29 [0,27-2,3%]).

4. Сумарна антикоагулянтна активність крові визначається параметром КСПА, у.о. — коефіцієнт сумарної протизгортальної активності крові (референтні значення КСПА=2,2 [1,8-2,5]).

Статистичний аналіз проведено за допомогою пакета програм Excel for Windows та IBM SPSS Statistics. Були використані методи параметричної та непараметричної статистики. Нормальність розподілу кількісних показників оцінювали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Числові параметри з нормальним законом розподілу були представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення $X \pm SD$ або у вигляді медіани та 1,3 квартилю Me [25%;75%], якщо закон розподілу був відмінним від нормального. Для порівняння середніх значень параметрів для 2 залежних або пов'язаних вибірок з нормальним розподілом розподілу використовувався t-критерій Стюдента для незалежних або пов'язаних вибірок. Критичний рівень значимості p приймався рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Дані стандартних коагуляційних параметрів, отримані в ході дослідження представлені в таблиці 1.

У пацієнтів з ЦП та ФП на початку лікування було виявлено порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу внаслідок зниження кількості тромбоцитів. На коагуляційному етапі гемостазу визначено порушення початкових етапів тромбоутворення за зовнішнім та внутрішнім механізмом, що характеризується подовженням показників АЧТЧ, ПЧ, МНВ, ТЧ, зниженням ПТІ, збільшену інтенсивність генерації фібриногену та високу активність фібринолітичної ланки гемостазу за рахунок підвищення D-димеру порівняно з нормальними значеннями.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика стандартних коагуляційних параметрів у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь до та після лікування антикоагулянтами протягом 3 місяців, а також між пацієнтами групи ІА та ІВ. $X \pm SD$ або Me [25%;75%].

Показники, одиниці	До лікування (N=70)	Після лікування (N=70)	Група ІА (N=35) Дабігатран	Група ІВ (N=35) Варфарин	Достовірність різниці, p
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	200[140;230]	198 $\pm$ 6,54	205 $\pm$ 5,67	190 $\pm$ 7,12	p1>0,05 p2>0,05
АЧТЧ, сек	44,35[42;48,2]	45,5 [43;49,2]	47,8 [44,9;62]	43,3 [42;45,7]	p1=0,276 p2<0,001
МНВ	1,38 [1,28;1,52]	2,68 $\pm$ 0,12	1,76 $\pm$ 1,12	2,84 $\pm$ 0,17	p1=0,034 p2<0,001
ПТІ, %	74,5 $\pm$ 12,54	70,63 $\pm$ 10,0	75,4 [71,6;79,2]	69,2 [61,6;72,5]	p1=0,064 p2<0,001
ПЧ, сек	19,4 [16,7;27,2]	20,5 $\pm$ 2,28	19,83 $\pm$ 2,19	21,25 $\pm$ 2,15	p1=0,027 p2=0,014
ТЧ, сек	25,7 [21,8;32,5]	32,9 $\pm$ 7,77	35,36 $\pm$ 6,4	30,41 $\pm$ 8,31	p1<0,001 p2=0,007
Фібриноген, г/л	4,17 [3;4,7]	3,74 [3,1;4,28]	3,84 $\pm$ 0,9	3,35 $\pm$ 1,0	p1=0,142 p2=0,036
D-димер, нг/мл	675 $\pm$ 186,5	610 [524;680]	630 [535;760]	572,6 $\pm$ 108,6	p1=0,236 p2=0,052

Примітка: p₁ – достовірність статистичної різниці між показниками до та після лікування антикоагулянтними препаратами; p₂ – достовірність статистичної різниці між показниками групи ІА та ІВ після 3 місяців лікування.

На підставі отриманих даних було з'ясовано, що лікування антикоагулянтними препаратами більше вплинуло на лабораторні значення показників зовнішнього та загального шляху коагуляції та майже не мало впливу на тромбоцитарно-судинну ланку гемостазу, внутрішній шлях коагуляції та систему фібринолізу. Було виявлено статистично значуще збільшення показника МНВ на 48,5%, подовження ПЧ на 5,4% та тромбінового часу на 19,7% порівняно з початком лікування (p<0,05). Показник ПТІ на тлі лікування несуттєво збільшився на 5,4% (p=0,064). Статистично значущого впливу антикоагулянтної терапії на рівень тромбоцитів, АЧТЧ, фібриногену та D-димеру виявлено не було (p>0,05).

При детальному аналізі впливу лікування на коагуляційні параметри ІА та ІВ групи були виявлені суттєві статистично значущі відмінності. Рівень тромбоцитів у пацієнтів обох груп не мав суттєвої різниці (p>0,05). Показник внутрішнього шляху коагуляції АЧТЧ був статистично значуще збільшений у пацієнтів, що лікувались дабігатраном порівняно з варфарином (p<0,001). Крім цього, у ІА групи спостерігалось значне подовження тромбінового часу на відміну від ІВ групи (p=0,007). Показники зовнішнього шляху коагуляції МНВ, ПТІ та ПЧ були суттєво збільшені у пацієнтів після курсу лікування варфарином (p>0,05). Лабораторні зміни показників системи фібринолізу більшою мірою були змінені на тлі лікування варфарином. Зокрема, спостерігалось статистично значуще зниження рівнів фібриногену та D-димеру у пацієнтів ІВ групи (p>0,05), порівняно з ІА групою.

Отримані наукові дані збігаються із загальноприйнятими поглядами на вплив лікування варфарину та дабі-

гатрану на лабораторні показники коагуляції. Дабігатран потенційно може вплинути на АЧТЧ, МНВ, ПЧ, але ці показники не слід використовувати для моніторингу ефективності антикоагулянта, оскільки ці тести низькочутливі і не мають прямої кореляції із концентрацією препарату в крові. Дабігатран має максимальний ефект через 1-3 години після перорального прийому, і якщо тестування буде зроблено протягом цього часу, це може призвести до підвищення ПЧ/МНВ та АЧТЧ. Після періоду пікового ефекту вплив дабігатрану на ці показники поступово зменшується і може бути певний залишковий ефект. Єдиний чутливий коагуляційний показник для виявлення антикоагулянтної дії дабігатрану це тромбіновий час, який має дозозалежний ефект та має пряму залежність від концентрації препарату [18]. На відміну від дабігатрану, ефективність лікування варфарином можна достовірно контролювати за допомогою МНВ та ПЧ. Збільшення цих параметрів є чутливим та свідчить про зниження синтезу факторів згортання II, VII та X на тлі лікування. Однак, ПЧ та МНВ сильно залежить від чутливості реагенту тромбопластину, що використовується у тестовій системі та може значно відрізнятися між різними лабораторіями у того ж самого пацієнта. Подовження АЧТЧ не характерно для лікування варфарином, але може спостерігатись на тлі передозування та значно збільшеного нестабільного МНВ [19].

Параметри НПТЕГ пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь на початку та після отриманого лікування антикоагулянтними препаратами, а також порівняльна характеристика показників груп ІА та ІВ наведені у таб.2.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика параметрів НПТЕГ у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь до та після лікування антикоагулянтами протягом 3 місяців, а також між пацієнтами групи ІА та ІВ. $\bar{X} \pm SD$ або Me [25%;75%].

Показники, одиниці	До лікування (N=70)	Після лікування (N=70)	Група ІА (N=35) Дабігатран	Група ІВ (N=35) Варфарин	Достовірність різниці, p
t ₁ , хв.	0,7±0,24	1,05 [0,7; 1,7]	1,7 [1,5;1,8]	0,7 [0,5;0,8]	p1<0,001 p2<0,001
ІКК, у.о.	34,58 [30,65;38,46]	31,79[26,3;35,9]	27,74 [24,1;32]	35,85[31,5;40,6]	p1=0,010 p2 <0,001
КТА, у.о.	47,53±6,57	25,65 [18,7;28,3]	28,8±5,71	19,41±2,65	p1<0,001 p2 <0,001
t ₃ , хв.	5,0±0,81	7,1 [6,2;8,6]	6,22±0,64	8,55±1,09	p1 <0,001 p2 <0,001
ІКД, у.о.	52,8 [46,2;62,4]	28,45 [25,1;32,3]	31,7±5,68	26,1 [23,8;28,5]	p1<0,001 p2 <0,001
ІПЗ, у.о.	19,66±2,3	17,82±1,74	18,4±1,73	17,25±1,57	p1 <0,001 p2=0,005
t ₅ , хв.	32,94±2,11	36±2,8	34,16±1,63	37,83±2,5	p1<0,001 p2 <0,001
МА, у.о.	655,7±76,9	480,5 [414;570]	569,8±65,8	416,5±53,38	p1<0,001 p2 <0,001
ІТЗ, у.о.	19,41 [18,2;21,4]	17,93 [16,4;18,6]	18,54 [18,1;19,5]	16,55±1,52	p1<0,001 p2 <0,001
ІЛРЗ,%	4,1±0,61	2,27±0,7	2,55±0,52	2,0±0,73	p1<0,001 p2 <0,001
КСПА, у.о.	2,81±0,43	1,65±0,33	1,74±0,06	1,56±0,27	p1<0,001 p2=0,018

Примітка: p₁ — достовірність статистичної різниці між показниками до та після лікування антикоагулянтними препаратами; p₂ — достовірність статистичної різниці між показниками групи ІА та ІВ після 3 місяців лікування.

Гемостатичний потенціал пацієнтів з ЦП та ФП за даними НПТЕГ на початку лікування був значно зміщений у бік гіперкоагуляції. Спостерігалось посилення агрегаційної активності ФЕК (за даними t₁, ІКК), виражена активація протеолітичного етапу коагуляції з посиленою генерацією тромбіну (за даними t₃, КТА), швидкою динамікою тромбоутворення та полімеризації фібрину (за даними ІКД, ІПЗ, t₅, МА), виражена активація фібринолітичної ланки гемостазу (за даними ІЛРЗ) та підвищена активність протизгортальної системи крові (за даними КСПА), порівняно з референтними значеннями.

У всіх пацієнтів після отриманого лікування були виявлені статистично значущі зміни у агрегаційній активності ФЕК, оскільки параметри t₁ та ІКК статистично відрізнялись від початкових даних (p<0,05). Спостерігалось подовження t₁ на 33,3% та зменшення ІКК на 8%, що свідчить про зниження агрегаційної активності ФЕК на тлі антикоагуляції.

Час згортання t₃, що характеризує початок коагуляційного етапу гемостазу, був статистично значуще подовжений (p <0,001) і знаходився у межі референтних значень, але простежувалась загальна тенденція до хро-

нометричної гіпокоагуляції. Інтенсивність генерації тромбіну була значно знижена порівняно з початком лікування, що супроводжувалось зменшенням показнику КТА на 46% (p <0,001). Зниження рівня інтенсивності генерації тромбіну є однією з основ формування гіпокоагуляційного ГП. З отриманих даних можна зробити висновок, що зниження генерації тромбіну на тлі лікування спричинило більш довгий старт переходу крові з рідкого стану у в'язкий.

На протеолітичному етапі фібриногенезу виявлено зниження його інтенсивності, що характеризувалось показником ІКД, значення якого знизилось у 2 рази порівняно з початком лікування (p<0,001), а також була виявлена статистично значуще зниження в інтенсивності полімеризації згортка (ІПЗ), p<0,001.

Результуючою гемостатичного потенціалу є утворення фібринового згортка, що характеризується достатньою щільністю і необхідною пружністю. Середній рівень часу досягнення максимальної щільності згортка t₅ був більше 35 хвилин, а максимальна щільність згортка зменшилась на 26,7% (p<0,001), що свідчить про структурну гіпокоагуляцію на етапі формування фібрин-

тромбоцитарної структури. Загальний тренд коагуляції був зміщений у бік гіпокоагуляції за рахунок статистично значущого зменшення показнику ІТЗ порівняно з початковим рівнем ($p < 0,001$).

Оцінка фібринолітичної активності крові, що характеризується показником ІЛРЗ, показала, що активність фібринолізу у пацієнтів після проведеного лікування була значно знижена ($p < 0,001$) порівняно з початком лікування. При оцінці сумарної протизгортальної активності крові (КСПА) було виявлено достовірне зниження показнику на 10,3% ($p < 0,001$).

Пацієнти, які отримували лікування дабігатраном етексилатом на етапі тромбоцитарно-судинного гемостазу, демонстрували зниження агрегаційної активності ФЕК, що характеризується подовженням часу t_1 та зниженням ІКК ($p < 0,001$), порівняно з референтними значеннями. Раніше проведені дослідження впливу дабігатрану та інших НОАК на стан агрегації тромбоцитів збігаються з отриманими даними. Як відомо, тромбін є ключовим елементом на коагуляційному етапі гемостазу, але він також є найсильнішим ендогенним агоністом тромбоцитів. Вплив тромбіну на тромбоцити в основному відбувається через Gq-опосередковані рецептори, активованими протеазами PAR1 та PAR4. Таким чином, тромбін опосередковує агрегацію тромбоцитів, мобілізацію кальцію та зміну форми тромбоцитів, що в результаті призводить до активації рецептора GPIIb/IIIa тромбоцитів. Тому стає зрозумілим, чому дабігатран, як прямий інгібітор тромбіну, впливає не тільки на вторинний (коагуляційний), але і на первинний етап гемостазу [20].

Загальний тренд коагуляції у пацієнтів ІА групи відповідав нормі за даними показнику ІТЗ. На протеолітичному етапі фібриногенезу ГП характеризується хронометричною нормокоагуляцією: точка желування t_3 знаходиться в межах референтних величин, тромбінова активність також знаходилась в межах норми. На етапі пропagaції фібриногенезу ГП також має нормокоагуляційний тренд – ІКД та ІПЗ в межах нормальних показників. На етапі формування фібрин-тромбоцитарної структури ГП характеризується структурною нормокоагуляцією за рахунок нормальних показників МА та t_5 . Активність фібринолітичної системи за даними показнику ІЛРЗ була дещо підвищена порівняно з референтними значеннями, а протизгортальна активність крові була у межах норми.

На відміну від пацієнтів ІА групи, у пацієнтів, що лікувались варфарином не було виявлено впливу лікування на стан первинного етапу гемостазу. Показники t_1 та ІКК статистично не відрізнялись від референтних значень та початкових даних, отриманих до початку лікування. Відсутність ефекту лікування варфарином у пацієнтів на агрегаційну активність крові було досліджено у літературних джерелах [21]. Загальний тренд коагуляції у пацієнтів ІВ групи характеризувався зсувом у бік гіпокоагуляції. На початковому етапі фібриногенезу ГП

характеризується хронометричною гіпокоагуляцією, оскільки показник t_3 був подовжений та спостерігався на верхній межі норми, а тромбінова активність за даними КТА була суттєво пригнічена. На подальшому етапі фібриногенезу ГП також має тенденцію до гіпокоагуляції – показники ІКД та ІПЗ знижені, а формування фібрин-тромбоцитарної структури характеризувався структурною гіпокоагуляцією за даними МА та t_5 . Активність фібринолітичної системи не була порушена, а загальна протизгортальна активність була знижена внаслідок лікування.

Підсумовуючи вище наведені результати дослідження, можна сказати, що параметри НПТЕГ у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь характеризувалась статистично значущим зсувом гемостатичного потенціалу у бік гіпокоагуляції після проведеного лікування. Детальний аналіз показників НПТЕГ групи пацієнтів, що лікувались дабігатраном показав зниження агрегаційної активності ФЕК та нормокоагуляційний ГП, а пацієнти, що лікувались варфарином – гіпокоагуляційний ГП.

ВИСНОВКИ

1. В результаті порівняльного аналізу отриманих показників стандартних коагуляційних параметрів після лікування антикоагулянтними препаратами було виявлено статистично значуще збільшення показнику МНВ на 48,5% ($p = 0,035$), подовження ПЧ на 5,4% ($p = 0,027$) та тромбінового часу на 19,7% ($p < 0,001$) порівняно з початком лікування.

2. У пацієнтів, що лікувались дабігатраном спостерігалось достовірне подовження показників АЧТЧ та ТЧ порівняно з пацієнтами, що лікувались варфарином ($p < 0,01$). Натомість, у пацієнтів ІВ групи показники зовнішнього шляху коагуляції МНВ, ПТІ та ПЧ були суттєво збільшені у пацієнтів після курсу лікування варфарином ($p < 0,05$). Спостерігалось статистично значуще зниження рівнів фібриногену у пацієнтів ІВ групи порівняно з ІА групою ($p < 0,05$).

3. У всіх пацієнтів після отриманого лікування спостерігалось зниження агрегаційної активності ФЕК на тлі антикоагуляції (за даними t_1 та ІКК, $p < 0,05$), значне подовження часу згортання t_3 ($p < 0,001$), зменшення показнику КТА на 46% ($p < 0,001$), значне зниження показників ІКД, ІПЗ, МА на 26,7%, ІТЗ, подовження t_5 ($p < 0,001$), що свідчить про хронометричну та структурну гіпокоагуляцію на етапі формування фібрин-тромбоцитарної структури. Активність фібринолізу у пацієнтів після проведеного лікування була значно знижена ($p < 0,001$) порівняно з початком лікування.

4. Гемостатичний потенціал пацієнтів групи ІВ після лікування варфарином за даними НПТЕГ характеризувався статистично значущим зсувом у бік

гіпокогуляції після проведеного лікування. Детальний аналіз показників НПТЕГ групи ІА пацієнтів, що лікувались дабігатраном показав зниження агрегаційної активності ФЕК та нормокоагуляційний ГП. При порівняльному аналізі ІА та ІВ групи пацієнтів спостерігалась статистично значуща різниця за всіма показниками НПТЕГ на рівні $p < 0,001$.

Перспективи подальшого дослідження. Оцінка та порівняльний аналіз показників функціонального стану печінки, нирок у пацієнтів до та після лікування дабігатраном та варфарином, а також оцінка частоти, структури тромботичних та геморагічних ускладнень у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь на тлі лікування.

Інформація про фінансування. Дана науково-дослідна робота виконується в рамках комплексної НДР кафедри внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О.О. Богомольця «Оптимізація діагностики та лікування захворювань органів травної системи в умовах коморбідності». Номер держреєстрації: № 0119U100576. Дослідження проводилось без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів. Автори зазначають про відсутність конфлікту інтересів.

Схвалення комітету з етики. Клінічне дослідження схвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Asrani S.K., Devarbhavi H. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019. Vol.70(1). 151-171. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
2. Roth G.A., Abate D., Abate K. H et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018. Vol.392(10159). 1736-1788. URL: DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
3. Sarin S. K., Maiwall R. Global Burden Of Liver Disease: A True Burden on Health Sciences and Economies. *World Gastroenterology Organisation.*
4. Chung M. K., Eckhardt L. L., Chen L. Y. et al. Life-style and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020. Vol.141(16). 750-772. URL: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000748>
5. Chokesuwattanaskul R., Thongprayoon C., Bathini T. Epidemiology of atrial fibrillation in patients with cirrhosis and clinical significance: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019. Vol.31(4). 514-519. URL: doi: 10.1097/MEG.0000000000001315
6. Han H., Qin Y., Yu Y. et al. Atrial fibrillation in hospitalized patients with end-stage liver disease: temporal trends in prevalence and outcomes. *Liv Int.* 2019. Vol.40(3). 674-684 URL: <https://doi.org/10.1111/liv.14291>
7. Darrat Y.H., Smer A., Elayi C.S. et al. Mortality and morbidity in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *World J Cardiol.* 2020. Vol.12(7). 342-350. URL: doi: 10.4330/wjc.v12.i7.342
8. Khoury T., Ayman A.R., Cohen J. et al. The Complex Role of Anticoagulation in Cirrhosis: An Updated Review of Where We Are and Where We Are Going. *Digestion.* 2016 Vol. 93. 149-159. URL: <https://doi.org/10.1159/000442877>
9. Tripodi A., Mannuccio P. The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *N Engl J Med.* 2011. Vol. 365. 147-156. URL: DOI: 10.1056/NEJMra1011170
10. Northup P.G., Caldwell S.H. Coagulation in Liver Disease: A Guide for the Clinician. *Clin Gastroenterol and Hepatol.* 2013. Vol. 11(9). 1064-1074. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.02.026>
11. Harrison M. F. The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. *West J Emerg Med.* 2018. Vol.19(5). 863-871. URL: <https://doi.org/10.5811/westjem.2018.7.37893>
12. Wu H., Nguyen G.C. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010. Vol.8(9). 800-5. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.05.014>
13. Ainscow E., Pilling J.E., Brown N. et al. Investigations into the liver effects of ximelagatran using high content screening of primary human hepatocyte cultures. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2008. Vol.7(4).351-365. URL: <https://doi.org/10.1517/14740338.7.4.351>
14. Caldeira D., Barra M., Santos A. T. et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2014. Vol. 100. 550-556. URL: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305288>
15. Chokesuwattanasku R., Thongprayoon C., Bathini T. Efficacy and safety of anticoagulation for atrial fibrillation in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease.* 2018. Vol.51(4). 489-495. URL: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.12.001>
16. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги «Фібриляція передсердь»: Наказ МОЗ України № 597 від

- 15.06.2016. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_597_ykpmf_fibrpreds.pdf
 17. Тютрин И.И., Удут В.В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2016. 170 с.
 18. Samuelson B.T., Cuker A., Siegal D.M. et al. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest*. 2017.151(1). 127-138. URL: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1462>
 19. Patel S., Singh R., Preuss C.V., et al. Warfarin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021 Jan-. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/\[Updated 2021 Aug 31\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/[Updated 2021 Aug 31]).
 20. Nehaj F., Sokol J., Mogan M., Ivankova J., Mogan M. Thrombin Receptor Agonist Peptide-Induced Platelet Aggregation Is Reduced in Patients Receiving Dabigatran. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018. Vol. 24(2). 268-272. URL: <https://doi.org/10.1177/1076029617713871>
 21. Chylova M., Motovska Z., Fialova A., Stetkarova I., Peisker T., Kalvach P. The effect of warfarin administration on platelet aggregation. *Bratisl Lek Listy*. 2021.122(5). 320-324. URL: doi: 10.4149/BLL_2021_054. PMID: 33848181.
- ### REFERENCES
1. Asrani, S. K., Devarbhavi, H. (2019). Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.*, 70(1). 151-171. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
 2. Roth, G. A., Abate, D., Abate, K. H et al. (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.*, 392(10159), 1736-1788. Retrieved from: DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
 3. Sarin, S. K., Maiwall, R. Global Burden Of Liver Disease: A True Burden on Health Sciences and Economies. *World Gastroenterology Organisation*.
 4. Chung M. K., Eckhardt, L. L., Chen, L. Y. et al. (2020). Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 141(16), 750-772. Retrieved from: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000748>
 5. Chokesuwattanaskul, R., Thongprayoon, C., Bathini, T. (2019). Epidemiology of atrial fibrillation in patients with cirrhosis and clinical significance: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 31(4), 514-519. Retrieved from: doi: 10.1097/MEG.0000000000001315
 6. Han, H., Qin, Y., Yu, Y. et al. (2019). Atrial fibrillation in hospitalized patients with end-stage liver disease: temporal trends in prevalence and outcomes. *Liv Int.*, 40(3), 674-684 Retrieved from: <https://doi.org/10.1111/liv.14291>
 7. Darrat, Y.H., Smer, A., Elayi, C.S. et al. (2020). Mortality and morbidity in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *World J Cardiol.*, 12(7), 342-350. Retrieved from: doi: 10.4330/wjc.v12.i7.342
 8. Khoury, T., Ayman, A.R., Cohen, J. et al. (2016). The Complex Role of Anticoagulation in Cirrhosis: An Updated Review of Where We Are and Where We Are Going. *Digestion.*, 93. 149-159. Retrieved from: <https://doi.org/10.1159/000442877>
 9. Tripodi, A., Mannuccio, P. (2011). The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *N Engl J Med.*, 365, 147-156. Retrieved from: DOI: 10.1056/NEJMra1011170
 10. Northup, P.G., Caldwell, S.H. (2013). Coagulation in Liver Disease: A Guide for the Clinician. *Clin Gastroenterol and Hepatol.*, 11(9), 1064-1074. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.02.026>
 11. Harrison, M.F. (2018). The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. *West J Emerg Med.*, 19(5), 863-871. Retrieved from: <https://doi.org/10.5811/westjem.2018.7.37893>
 12. Wu, H., Nguyen, G.C. (2010). Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 8(9), 800-5. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.05.014>
 13. Ainscow, E., Pilling, J.E., Brown, N. et al. (2008). Investigations into the liver effects of ximelagatran using high content screening of primary human hepatocyte cultures. *Expert Opinion on Drug Safety*, 7(4), 351-365 Retrieved from: <https://doi.org/10.1517/14740338.7.4.351>
 14. Caldeira, D., Barra, M., Santos, A.T. et al. (2014). Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart*, 100, 550-556. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305288>
 15. Chokesuwattanasku, R., Thongprayoon, C., Bathini, T. (2018). Efficacy and safety of anticoagulation for atrial fibrillation in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*, 51(4), 489-495. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.12.001>
 16. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy «Fibrylyatsiya peredserd'»: Nakaz MOZ Ukrainy № 597 vid 15.06.2016 [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Atrial fibrillation»: Order of the Min-

- istry of Health of Ukraine № 597 from 15.06.2016]. Retrieved from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_597_ykpmf_fibrpreds.pdf
17. Tyutrin, I. I., Udut, V. V. (2016). Nizkochastotnaya p'yezotromboelastografiya tsel'noy krovi: algoritmy diagnostiki i korrektsii gemostaziologicheskikh rasstroystv [Low-frequency piezothromboelastography of whole blood: algorithms for diagnosing and correcting hemostatic disorders. Tomsk: Izdatel'skiy Dom Tomskogo gosudarstvennogo universiteta.
 18. Samuelson, B. T., Cuker A, Siegal D.M. et al. (2017). Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest*, 151(1), 127-138. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1462>
 19. Patel, S., Singh, R., Preuss, C.V., et al. (2021). Warfarin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Jan-. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/>
 20. Nehaj, F., Sokol, J., Mogan, M., Ivankova, J., Mogan, M. (2018). Thrombin Receptor Agonist Peptide-Induced Platelet Aggregation Is Reduced in Patients Receiving Dabigatran. *Clin Appl Thromb Hemost*, 24(2), 268-272. Retrieved from: <https://doi.org/10.1177/1076029617713871>
 21. Chylova, M., Motovska, Z., Fialova, A., Stetkarova, I., Peisker, T., Kalvach, P. (2021). The effect of warfarin administration on platelet aggregation. *Bratisl Lek Listy*, 122(5), 320-324. Retrieved from: doi: 10.4149/BLL_2021_054. PMID: 33848181.

Резюме

ЭФФЕКТ АНТИКОАГУЛЯНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДАБИГАТРАНА И ВАРФАРИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А.Е.Байло¹, Т.А.Максимец², В.П.Шипулин¹, В.В.Чернявский¹, Л.М.Парунян¹

¹НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²МЦ «Мать и ребенок», г. Киев, Украина

Цель исследования. Оценить и сравнить показатели стандартных коагуляционных параметров и параметров теста глобальной оценки гемостаза низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) у пациентов с циррозом печени и фибрилляцией предсердий до и после лечения варфарином и дабигатраном, а также определить отличия показателей между пациентами обеих групп.

Материал и методы. I этап исследования был проспективным, кросс-секционным, II – рандомизированным экспериментальным с вовлечением 70 пациентов (46 мужчин и 22 женщины в возрасте от 42 до 83 лет), которые на II этапе были распределены на группы IA, получавших дабигатран в дозе 110 мг 2г/д, IB группа получала варфарин в начальной дозе 5 мг в течение 3 месяцев. Проводилась оценка стандартных коагуляционных параметров и данных низкочастотной пьезотромбоэластографии по сравнению с началом лечения и между группами. Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Excel for Windows и IBM SPSS Statistics.

Результаты. После лечения антикоагулянтными препаратами было выявлено статистически значимое увеличение показателя МНО на 48,5% ($p=0,035$), удлинение ПВ на 5,4% ($p=0,027$) и тромбинового времени на 19,7% ($p<0,001$) по сравнению с началом лечения. У группы IA наблюдалось достоверное удлинение показателей АЧТВ и ТВ по сравнению с группой IB ($p<0,01$), а у группы IB удлинены показатели МНО, ПТИ, ПВ и снижены уровни фибриногена ($p<0,05$). По данным НПТЭГ у всех пациентов время t1 было удлинено на 33,3%, показатель ИКК уменьшен на 8% ($p<0,05$), КТА уменьшен на 46% ($p<0,001$), время свертывания t3 удлинено ($p<0,001$), значительно уменьшены показатели ИКД, ИПЗ, МА на 26,7%, ИТС, удлинённый t5 ($p<0,001$), ИЛРС снижен ($p<0,001$) и КСПА уменьшен на 10,3% ($p<0,001$) по сравнению с началом лечения. При сравнительном анализе IA и IB группы пациентов наблюдалась статистически значимая разница по всем показателям НПТЭГ на уровне $p<0,001$.

Выводы. Лечение антикоагулянтными препаратами больше повлияло на лабораторные значения показателей внешнего и общего пути коагуляции и почти не повлияло на тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза, внутренний путь коагуляции и систему фибринолиза. По данным НПТЭГ гемостатический потенциал (ГП) пациентов группы IB характеризовался статистически значимым смещением в сторону гипокоагуляции после проведенного лечения. Подробный анализ показателей НПТЭГ группы IA пациентов показал снижение агрегационной активности ФЭК и нормокоагуляционный ГП.

Ключевые слова: цирроз печени, фибрилляция предсердий, гемостаз, НПТЭГ

Summary

EFFECT OF ANTICOAGULANT TREATMENT OF DABIGATRAN AND WARFARIN ON HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND ATRIAL FIBRILLATION

A.E.Baylo¹, T.O.Maksymets², V.P.Shypulin¹, V.V.Chernyavskiy¹, L.M.Parunyan¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Medical Center «Mother and Child», Kyiv, Ukraine

The aim of this work. To evaluate and compare standard coagulation parameters and parameters of the low-frequency piezothromboelastography (LPTEG), global test of hemostasis assessment in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation before and after treatment with warfarin and dabigatran, as well as to determine the differences in parameters between patients of both groups.

Material and methods. Stage I of the study was prospective, cross-sectional, II stage – randomized experimental study involving 70 patients (46 men and 22 women aged 42 to 83 years), who were divided at second stage into groups IA and received dabigatran at a dose of 110 mg 2g /d, and the IB group, who received warfarin at an initial dose of 5 mg for 3 months. Standard coagulation parameters and low-frequency piezothromboelastography data were assessed in comparison with treatment initiation and between groups. Statistical analysis was performed using the Excel for Windows software package and IBM SPSS Statistics.

Results. After treatment with anticoagulant drugs, a statistically significant increase in the INR was revealed by 48.5% ($p = 0.035$), PT prolongation by 5.4% ($p = 0.027$) and thrombin time by 19.7% ($p < 0.001$) compared with initiation of treatment. Group IA showed a significant prolongation of APTT and TT parameters as compared to group IB ($p < 0.01$), while group IB had prolonged INR, PTI, PT and decreased fibrinogen levels ($p < 0.05$). According to the LPTEG data, in all patients, the t1 time was prolonged by 33.3%, the ICC index was decreased by 8% ($p < 0.05$), the CTA was decreased by 46% ($p < 0.001$), the coagulation time t3 was prolonged ($p < 0.001$), parameters ICD, ICP, ITC, MA were significantly reduced by 26.7%, t5 was prolonged ($p < 0.001$), ICLR was reduced ($p < 0.001$) and CTAA was decreased by 10.3% ($p < 0.001$) compared with the beginning of treatment. Comparative analysis of IA and IB group of patients showed a statistically significant difference in all parameters of the LPTEG at the level of $p < 0.001$.

Conclusions. Treatment with anticoagulant drugs had a greater effect on the laboratory values of external and general coagulation pathways parameters and almost did not affect the platelet-vascular hemostasis initial stage, internal coagulation pathway and fibrinolysis system. According to the LPTEG data, the hemostatic potential (HP) of patients in group IB was characterized by a statistically significant shift towards hypocoagulation after the treatment. A detailed analysis of the LPTEG parameters of group IA patients showed a decrease in the aggregation activity of blood cells and normocoagulative HP.

Key words: liver cirrhosis, atrial fibrillation, hemostasis, NPTEG

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 22.11.2021