



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΗΠΑΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ"

υπό

ΙΑΣΟΝΑ Κ. ΜΩΡΑΙΤΙΔΗ

Ειδικευόμενου Παθολογίας-Ηπατολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

Γρηγόριος Γιαμούζης, *Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Γρηγόριος Γιαμούζης, *Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
2. Ιωάννης Σκουλαρίγκης, *Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική
Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. Μιλτιάδης Ματσάγκας, *Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Αναπληρωματικό μέλος:

Νικόλαος Ρούσας, *Επιμελητής Αγγειοχειρουργικής,
Αγγειοχειρουργική Κλινική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

*“Use of anticoagulants in patients with atrial fibrillation and
concomitant hepatic impairment”*

*Αφιερωμένο στη γυναίκα μου Ευαγγελία,
για την πολύτιμη συνδρομή της
καθώς και στους γιους μου,
Κυριάκο-Ευφραίμ και Κωνσταντίνο,
που καθημερινά με κάνουν υπερήφανο.*

«Ο βίος βραχύς,

ή δέ τέχνη μακρή, ό δέ καιρός όζύς,

ή δέ πείρα σφαλερή, ή δέ κρίσις χαλεπή»

Ιπποκράτους Αφορισμοί, Τμήμα Πρώτο

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Κολπική μαρμαρυγή και χρόνια ηπατική νόσος αποτελούν δυο εξαιρετικά σοβαρά και συχνά προβλήματα δημόσιας υγείας, που συνδέονται μεταξύ τους με σχέση αλληλεξάρτησης. Ωστόσο χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ηπατοπαθείς με συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή αποτελεί κλινική πρόκληση, καθώς η εύθραυστη αιμοστατική τους ισορροπία μπορεί εύκολα να εκτραπεί. Για να διερευνηθεί το ζήτημα αυτό πραγματοποιήθηκε η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Στόχος: Σκοπός της συγκεκριμένης διατριβής είναι η αξιολόγηση των θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών συμβαμάτων σε ασθενείς με συννοσηρότητα κολπικής μαρμαρυγής και χρόνιας ηπατικής νόσου, που έλαβαν θεραπεία με κουμαρινικά ή νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά.

Μεθοδολογία: Διερευνήθηκαν οι ηλεκτρονικές ακαδημαϊκές βιβλιοθήκες και οι διεθνείς βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων (Medline, Embase, Cochrane Library και Scopus) από τον Ιανουάριο του 1980 ως και τον Μάιο του 2021, με σκοπό την ανεύρεση μελετών σχετικών με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των από του στόματος αντιπηκτικών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και συνυπάρχουσα έκπτωση ηπατικής λειτουργίας. Δύο ανεξάρτητοι συγγραφείς εξέτασαν τους τίτλους, τις περιλήψεις και τα πλήρη κείμενα των άρθρων και αξιολόγησαν τον κίνδυνο συστηματικών σφαλμάτων στις μελέτες.

Αποτελέσματα: Εντοπίστηκαν δώδεκα μελέτες με συνολικό αριθμό 55.050 ασθενών. Τέσσερις εξ αυτών αξιολόγησαν μόνο τα VKAs, ενώ οι υπόλοιπες συνέκριναν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νεότερων σε σχέση με τα παραδοσιακά αντιπηκτικά. Χρήση των VKAs, συγκρινόμενη με το control group, συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου και της ολικής θνησιμότητας, παράλληλα όμως διαπιστώθηκε αξιοσημείωτη αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου. Όσον αφορά τη σύγκριση NOACs και VKAs διαπιστώθηκε ότι τα πρώτα πλεονεκτούν, καθώς η χορήγηση τους συνοδεύτηκε από μείωση ολικής θνησιμότητας και συγκρίσιμη ή/και καλύτερη αποτελεσματικότητα, με παράλληλη σαφή μείωση ενδοεγκεφαλικών και μειζόνων αιμορραγιών και πιθανή τάση αύξησης των γαστρεντερικών σε σχέση με τα δεύτερα.

Συμπέρασμα: Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και συνυπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, το θεραπευτικό προφίλ των NOACs δεν φαίνεται να διαφέρει σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και συνεπώς μπορεί να αποτελέσει ελκυστική θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς αυτούς.

Λέξεις-Κλειδιά: Κολπική μαρμαρυγή, Χρόνια ηπατική νόσος, Κίρρωση, Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, Κουμαρινικά αντιπηκτικά, Νεότερα από του στόματος δρώντα αντιπηκτικά, Αμέσως από του στόματος δρώντα αντιπηκτικά.

ABSTRACT

Introduction: Atrial fibrillation and chronic liver disease are two extremely serious and common, interrelated, public health problems. However, anticoagulant treatment in patients with liver impairment and concomitant atrial fibrillation is challenging, as their fragile hemostatic balance can easily be diverted. To address this issue, the present literature review was performed.

Objective: Aim of the specific dissertation is to evaluate thromboembolic and bleeding outcomes in patients with coexisting atrial fibrillation and chronic liver disease who were treated with VKAs or NOACs.

Materials and methods: A systematic search was carried out in the electronic academic libraries and the international bibliographic databases (Medline, Embase, Cochrane Library and Scopus) from January 1980 to May 2021, in order to retrieve studies related to the efficacy and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and concomitant hepatic impairment. Two authors independently screened titles, abstracts and full-text articles, and assessed the risk of bias in the studies.

Results: Twelve studies including 55.050 patients were identified. Four of them evaluated VKA treatment only, while the other eight evaluated the efficacy and safety of novel compared to traditional anticoagulants. Use of VKAs, compared with the control group, was accompanied by a significant reduction in thromboembolic risk and overall mortality, but at the same time a noteworthy increase in bleeding risk was recorded. With regard to the comparison of NOACs and VKAs, the former were found to have advantages, as their administration was accompanied by a reduction in overall mortality and comparable or even better effectiveness, with a clear reduction in intracerebral hemorrhages and major bleeding events and a possible tendency to increase gastrointestinal bleeding when compared to the latter.

Conclusion: In patients with chronic liver disease and coexisting atrial fibrillation, the therapeutic profile of NOACs does not appear to differ from the general population and can therefore be an attractive therapeutic option for these patients.

Key-Words: *Atrial Fibrillation, Chronic liver disease, Cirrhosis, Oral anticoagulants, Vitamin-K Antagonists (VKAs), Novel Oral AntiCoagulants (NOACs), Direct Oral AntiCoagulants (DOACs).*

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	8.
1.1 Κολπική μαρμαρυγή.....	8.
1.2 Χρόνια ηπατική νόσος.....	11.
1.3 Ρόλος ήπατος στον μεταβολισμό των φαρμάκων και την αιμόσταση.....	12.
1.4 Συννοσηρότητα κολπικής μαρμαρυγής και χρόνιας ηπατικής νόσου.....	14.
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	17.
2.1 Σκοπός μελέτης.....	17.
2.2 Στρατηγική αναζήτησης.....	17.
2.3 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών.....	18.
2.4 Εξαγωγή δεδομένων.....	19.
2.5 Ορισμοί μελέτης.....	19.
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα.....	21.
3.1 Χαρακτηριστικά μελετών.....	21.
3.2 Σύνθεση ευρημάτων μελετών.....	26.
3.3 Αναλυτική παρουσίαση ευρημάτων μελετών.....	27.
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....	33.
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	44.
Βιβλιογραφία.....	46.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Κολπική μαρμαρυγή

1.1.1 Επιδημιολογία

Η κολπική μαρμαρυγή (Atrial Fibrillation, AF) αντιπροσωπεύει τη συχνότερη διαταραχή του καρδιακού ρυθμού και παράλληλα μια από τις κυριότερες αιτίες οικονομικής επιβάρυνσης των συστημάτων υγείας του ανεπτυγμένου κόσμου, καθώς ευθύνεται για το 1/3 των σχετιζόμενων με αρρυθμίες νοσηλειών της καθημερινής κλινικής πρακτικής [1]. Ο επιπολασμός της, σε παγκόσμιο επίπεδο, κυμαίνεται μεταξύ 2-3% του πληθυσμού των ενηλίκων, με το ποσοστό αυτό να βαίνει αυξανόμενο προϋούσης της ηλικίας, ξεκινώντας από 0.7% σε άτομα κάτω των 55 ετών και υπερβαίνοντας το 17.5% σε υπερήλικες άνω των 85 ετών [2]. Με βάση πρόσφατα δεδομένα ο συνολικός αριθμός πασχόντων ανέρχεται σε 43.000.000 ανά την υφήλιο, ενώ στον Ευρωπαϊκό χώρο ο αντίστοιχος αριθμός υπολογίζεται σε 14.000.000-17.000.000 ασθενείς, με 120.000-250.000 νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις κατ' έτος [3]. Το ποσοστό αυτό, με τους πλέον συντηρητικούς υπολογισμούς, αναμένεται να υπερδιπλασιαστεί μέσα στην επόμενη εικοσαετία, ως αποτέλεσμα αύξησης του μέσου όρου ηλικίας, που αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου της συγκεκριμένης αρρυθμίας, αλλά και εκσυγχρονισμού των διαθέσιμων διαγνωστικών μεθόδων [4-5]. Ενώ παλαιότερες μελέτες εκτιμούσαν ότι σε Ευρωπαίους μεσήλικες ο δια βίου κίνδυνος εκδήλωσης της ήταν 25% [6-7], δηλαδή 1 στους 4 πολίτες, νεότερες αναθεώρησαν επί τα χείρω τις προβλέψεις ανεβάζοντας το ποσοστό σε 33%, δηλαδή σε 1 στους 3 πολίτες [8-9].

1.1.2 Κλινικές και οικονομικές επιπτώσεις

Οι κλινικές της επιπτώσεις είναι τεράστιες, καθώς πενταπλασιάζει τον κίνδυνο εκδήλωσης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), προκαλώντας άνω του 33% του συνόλου των εγκεφαλικών εμφράκτων [2]. Η βαρύτητα των καρδιοεμβολικών είναι μεγαλύτερη εκείνης των υπολοίπων ισχαιμικών ΑΕΕ [10], με συνέπεια σοβαρές γνωστικές διαταραχές [11] και υψηλό ποσοστό κινητικής αναπηρίας, σχεδόν στο 50% των περιπτώσεων [12]. Παράλληλα η συγκεκριμένη υπερκοιλιακή αρρυθμία

διπλασιάζει σχεδόν τον κίνδυνο ολικής θνητότητας των πασχόντων [13-14]. Άξιο αναφοράς είναι και το γεγονός ότι η ανάγκη συχνής ιατρικής παρακολούθησης των ασθενών, καθώς 30% αυτών χρήζουν μιας ή και περισσότερων ετήσιων νοσηλειών [15-17], οδηγεί τα ασφαλιστικά συστήματα σε δυσβάσταχτο κόστος, υποχρεώνοντας τα να διαθέτουν πέραν του 1% των συνολικών τους κονδυλίων για τη διαχείριση της [18].

1.1.3 Θεραπευτική προσέγγιση

Βασικός της πυλώνας αποτελεί η εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου των ασθενών, σύμφωνα με τον αλγόριθμο Atrial Fibrillation Better Care pathway (ABC, όπου A:Anticoagulation/Avoid stroke, B:Better symptom management και C:Cardiovascular/Comorbidity optimization) [19], ο οποίος ενσωματώθηκε στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (European Society of Cardiology, ESC) [20]. Για τον σκοπό αυτό συστήνεται η χρήση του προγνωστικού μοντέλου CHA₂DS₂-VASc, το οποίο πλεονεκτεί έναντι του παλαιότερου CHADS στο συγκεκριμένο ζήτημα [21]. Σε αυτό η παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας, αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και αγγειακής πάθησης (στεφανιαίας νόσου ή οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, περιφερικής αρτηριοπάθειας, κλπ), η ηλικία μεταξύ 65-74 ετών και το θήλυ φύλο λαμβάνουν από 1 βαθμό, ενώ το ιστορικό παροδικού ή εγκατεστημένου ισχαιμικού ΑΕΕ και η ηλικία άνω των 75 ετών βαθμολογούνται με 2 πόντους [22] (**εικόνα 1**).

CHA₂DS₂ – VASc Score		
C	Congestive Heart Failure	1
H	Hypertension (>140/90 mmHg)	1
A	Age \geq 75	2
D	Diabetes Mellitus	1
S₂	Prior TIA or stroke	2
V	Vascular disease (MI, aortic plaque etc)	1
A	Age 65-74	1
Sc	Sex category (Female = 1 pt)	1

Εικόνα 1. CHA₂DS₂-VASc Score

Σύμφωνα με τις οδηγίες, άντρες ασθενείς με CHA₂DS₂-VASc score ίσο ή μεγαλύτερο του 2 και γυναίκες με CHA₂DS₂-VASc score ίσο ή μεγαλύτερο του 3 πρέπει να λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική (Oral AntiCoagulation, OAC) αγωγή (σύσταση IA), ενώ σε άντρες με score ίσο με 1 και σε γυναίκες με score ίσο με 2 η απόφαση έναρξης αγωγής λαμβάνεται συνεκτιμώντας τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και την προτίμηση τους (σύσταση IIaB) [20].

Για περισσότερο από μισό αιώνα, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά ή αλλιώς οι ανταγωνιστές της βιταμίνης-K (Vitamin-K Antagonists, VKAs), συνιστούσαν τον ακρογωνιαίο λίθο της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης [23]. Ωστόσο η αργή έναρξη δράσης τους, ο στενός θεραπευτικός τους δείκτης, η ανάγκη τακτικής παρακολούθησης του INR, οι διακυμάνσεις της ημερήσιας δοσολογίας τους, η επιρροή γενετικών πολυμορφισμών και οι πολλαπλές τροφικές και φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις τους αποτελούσαν ουσιαστική τροχοπέδη στη χρήση τους [24].

Την τελευταία δεκαετία το τοπίο άλλαξε δραματικά με την εισαγωγή στη θεραπευτική φαρέτρα των αμέσως δρώντων (Direct Oral AntiCoagulants, DOACs) ή αλλιώς νεότερων (Novel Oral AntiCoagulants, NOACs) ή μη ανταγωνιστικών αναστολέων της βιταμίνης K OACs (Non Vitamin-K Antagonists Oral AntiCoagulants, NOACs), που ο μηχανισμός δράσης τους έγκειται σε άμεση αναστολή της θρομβίνης (Factor II-activated, FIIa) ή του ενεργοποιημένου παράγοντα X (Factor X-activated, FXa) του καταρράκτη της πήξης [25]. Οι πιλοτικές τους μελέτες (RELY [26], ROCKET-AF [27], ARISTOTLE [28], ENGAGE-AF/TIMI-48 [29]), σε συνδυασμό με τα ευρήματα μετα-αναλύσεων [30-31], ανέδειξαν τη θεραπευτική τους ανωτερότητα σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας AF (Non Valvular Atrial Fibrillation, NVAF), καθώς απέδειξαν ότι διαθέτουν εφάμιλλη αποτελεσματικότητα, με σαφώς όμως βελτιωμένο προφίλ ασφαλείας έναντι των VKAs, υστερώντας μόνο στον κίνδυνο πρόκλησης γαστρεντερικών αιμορραγιών [32]. Παράλληλα τα πολλαπλά τους πλεονεκτήματα, όπως η άμεση έναρξη δράσης, το προβλέψιμο θεραπευτικό αποτέλεσμα, που εκμηδενίζει την ανάγκη συνεχούς εργαστηριακής παρακολούθησης, το απλό δοσολογικό σχήμα, οι μειωμένες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις και η μη εξάρτηση της δοσολογίας από την τροφή, οδήγησαν τα NOACs στο να υποσκελίσουν τη θέση των VKAs ως θεραπεία εκλογής για την προστασία από τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο της AF [33-34].

Ως συνέπεια αυτών, οι μεγαλύτερες καρδιολογικές εταιρείες διεθνώς, αναδιαμόρφωσαν τις κατευθυντήριες οδηγίες τους, υιοθετώντας τα NOACs ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τη NVAf, εφόσον δεν αντενδείκνυται η χορήγηση τους (σύσταση IA), με τα VKAs να αποτελούν μονόδρομο στις περιπτώσεις Af επί εδάφους μέτριας ή σοβαρού βαθμού στένωσης μιτροειδούς ή επί συνύπαρξης προσθετικής μηχανικής βαλβίδας (σύσταση IA) [20, 35-37].

1.2 Χρόνια ηπατική νόσος

1.2.1 Ορισμός

Η χρόνια ηπατική νόσος (Chronic Liver Disease, CLD) περιλαμβάνει ευρύ φάσμα παθήσεων που εκτείνεται από τις χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες, τις στεατοηπατίτιδες (μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, αλκοολική ηπατοπάθεια) και τις αυτοάνοσες ηπατο-χολαγγειοπάθειες (αυτοάνοση ηπατίτιδα, πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα) μέχρι τη νόσο Wilson, την αιμοχρωμάτωση, την ανεπάρκεια αι-αντιθρυσίνης, τη συμφορητική καρδιακή ηπατοπάθεια (απόρροια ισχαιμικής καρδιοπάθειας, πνευμονικής καρδιάς, διατατικής μυοκαρδιοπάθειας ή περιοριστικής περικαρδίτιδας) και την απόφραξη της ηπατικής φλεβικής εκροής (σύνδρομο Budd-Chiari).

1.2.2 Επιδημιολογία

Η CLD αποτελεί εξαιρετικά σοβαρό αλλά και συχνό πρόβλημα της δημόσιας υγείας, καθώς το σύνολο των περιπτώσεων της υπερβαίνει το 1.500.000.000 παγκοσμίως [38]. Η επιδημιολογία της μεταβλήθηκε ριζικά τις τελευταίες δεκαετίες, με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) να αποτελεί πλέον το συχνότερο αίτιο της, εκτοπίζοντας στη δεύτερη θέση τις χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες [39]. Αυτό οφείλεται αφενός στα επιτυχή εμβολιαστικά προγράμματα έναντι του ιού της ηπατίτιδας B και την ανακάλυψη εξαιρετικά αποτελεσματικών αντιϊκών παραγόντων έναντι του ιού της ηπατίτιδας C και αφετέρου στην παγκόσμια έξαρση, στα όρια επιδημίας, του μεταβολικού συνδρόμου, του οποίου η NAFLD αποτελεί την ηπατική συνιστώσα [40]. Πρόσφατη μετα-ανάλυση εκτιμά τον επιπολασμό της στο 25% της παγκόσμιας κοινότητας [41], ενώ δεδομένης της γεωμετρικής αύξησης του ποσοστού της παχυσαρκίας, η τιμή αυτή αναμένεται να εκτοξευθεί κατά 20% μέσα στην επόμενη δεκαετία [42].

1.2.3 Κίρρωση ήπατος

Κοινό κλινικό και παθολογοανατομικό επακόλουθο όλων των χρόνιων ηπατοπαθειών συνιστά η κίρρωση [43]. Αποτελεί τη 15^η συχνότερη αιτία νοσηρότητας και την 11^η θνησιμότητας παγκοσμίως, προκαλώντας περισσότερους από 1.000.000 θανάτους ετησίως [44], ενώ στον Ευρωπαϊκό χώρο ευθύνεται για 170.000 θανάτους κατ' έτος [45]. Για την εκτίμηση της βαρύτητας της χρησιμοποιούνται 2 ταξινομικά συστήματα, παρόμοιας προγνωστικής αξίας [46]. Το πρώτο είναι το Child-Turcotte-Pugh (CTP), το οποίο συνεκτιμώντας 3 βιοχημικές (λευκωματίνη, ολική χολερυθρίνη και INR) και 2 κλινικές παραμέτρους (παρουσία ή όχι ασκίτη, παρουσία ή όχι ηπατικής εγκεφαλοπάθειας), κατατάσσει τους κίρρωτικούς ασθενείς σε 3 κατηγορίες (class A, B και C) προοδευτικά επιδεινούμενης πρόγνωσης [47] (**εικόνα 2**).

Child-Turcotte-Pugh Classification for Severity of Cirrhosis			
Clinical and Lab Criteria	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time Seconds prolonged or International normalized ratio	<4 <1.7	4-6 1.7-2.3	>6 >2.3
*Child-Turcotte-Pugh Class obtained by adding score for each parameter (total points)			
Class A = 5 to 6 points			
Class B = 7 to 9 points			
Class C = 10 to 15 points			

Εικόνα 2. Child-Turcotte-Pugh Score

Το δεύτερο είναι το λογαριθμικό μοντέλο Model for End Liver Disease (MELD), το οποίο χρησιμοποιώντας τις ίδιες εργαστηριακές παραμέτρους με το CTP, χρησιμεύει στην προτεραιοποίηση κίρρωτικών για ενδεχόμενη μεταμόσχευση ήπατος [48].

1.3 Ρόλος ήπατος στον μεταβολισμό φαρμάκων και την αιμόσταση

1.3.1 Ρόλος ήπατος στον φυσιολογικό μεταβολισμό φαρμάκων

Το ήπαρ είναι ο ενορχηστρωτής της ομοιόστασης του ανθρώπινου οργανισμού, πραγματοποιώντας περισσότερες από 500 λειτουργίες [49], ενώ η λειτουργική διαμερισματοποίηση του παρεγχύματος του, η αμφίδρομη αιματική του παροχή και οι ανεξάντλητες δυνατότητες των κυττάρων του εξυπηρετούν τους μεταβολικούς του σκοπούς [50]. Ο βιομετασχηματισμός των περισσοτέρων φαρμάκων (βιομετατροπή) με σκοπό την αύξηση της υδροφιλικότητας και τη διευκόλυνση του μεταβολισμού και της απέκκρισής τους πραγματοποιείται στα ηπατικά μικροσωμάτια, όπου εντοπίζονται τα ισοένζυμα του μεικτού οξειδωτικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 [51-52]. Παράλληλα το ήπαρ αποτελεί έδρα σύνθεσης της λευκωματίνης (ή αλβουμίνης), της βασικής μεταφορικής πρωτεΐνης του σώματος, καθώς και την κύρια θέση αποδόμησης της [53].

1.3.2 Ρόλος ήπατος στον φυσιολογικό μηχανισμό αιμόστασης

Κατέχει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση του αιμοστατικού μηχανισμού, καθώς αποτελεί τόπο σύνθεσης όλων των προπηκτικών παραγόντων, εκτός του VIII που παράγεται από το ενδοθήλιο των αγγείων, καθώς και των ανασταλτών τους, όπως είναι οι πρωτεΐνες C, S και Z και η αντιθρομβίνη III [54]. Επίσης σε αυτό παράγονται οι περισσότερες πρωτεΐνες του ινωδολυτικού μηχανισμού, όπως το πλασμινογόνο, καθώς και αρκετοί από τους ενεργοποιητές και τους αναστολείς τους, όπως η α2-αντιπλασμίνη και ο αναστολέας ινωδόλυσης μέσω ενεργοποίησης της θρομβίνης (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor, TAFI), ενώ ταυτοχρόνως είναι ο τόπος κάθαρσης κάποιων άλλων ενεργοποιητών, όπως ο ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου (tissue Plasminogen Activator, t-PA) και αναστολέων της οδού, όπως ο αδρανοποιητής πλασμινογόνου-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1) [55].

1.3.3 Διαταραχές μεταβολισμού και αιμόστασης σε χρόνια ηπατική νόσο

Δυο σημαντικές παθοφυσιολογικές παράμετροι που συνοδεύουν την εκδήλωση CLD είναι η δυσλειτουργία των ηπατικών μεταβολικών συστημάτων και η εμφάνιση υπολευκωματιναιμίας, λόγω μειωμένης ηπατικής σύνθεσης της αλβουμίνης [56]. Από αυτές η πρώτη έχει ως συνέπεια την διαταραχή της βιομετατροπής και της κάθαρσης των φαρμάκων, ενώ η δεύτερη την αύξηση του ελεύθερου (μη συνδεδεμένου με λευκωματίνη) δραστικού κλάσματός τους, δεδομένα που λειτουργώντας αθροιστικά μπορούν να οδηγήσουν σε συσσωρευτική δράση και ενδεχόμενη τοξικότητα των φαρμάκων [57].

Παράλληλα ο αιμοστατικός μηχανισμός της CLD χαρακτηρίζονταν διαχρονικά ως η επιτομή της επίκτητης αιμορραγικής διάθεσης. Ωστόσο, νεότερα κλινικο-εργαστηριακά δεδομένα οδήγησαν σε αναθεώρηση αυτής της αντίληψης, καθώς κατέδειξαν ότι σε ηπατοπαθείς και δη κίρρωτικούς ο συγκεκριμένος μηχανισμός ισορροπεί με εξαιρετικά εύθραυστο τρόπο μεταξύ θρόμβωσης και αιμορραγίας, ενώ κάτω από ειδικές συνθήκες, μπορεί να εκτραπεί προς τη μία ή την άλλη πλευρά [58].

1.4 Συννοσηρότητα κολπικής μαρμαρυγής-χρόνιας ηπατικής νόσου

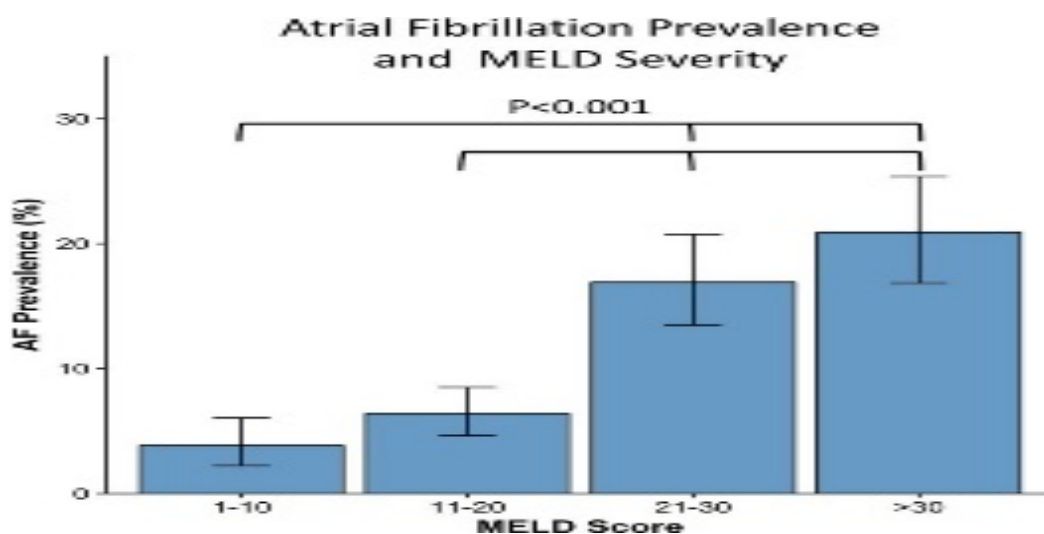
1.4.1 Συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής-μη αλκοολικής ηπατικής λίπωσης

Η παρουσία NAFLD σχεδόν διπλασιάζει τον κίνδυνο εκδήλωσης AF [59-61], αυξάνοντας τον επιπολασμό της συγκεκριμένης αρρυθμίας περίπου στο 5%, ιδίως στην υποομάδα ασθενών με υψηλό ποσοστό ηπατοκυτταρικής στεάτωσης ή ιστολογικά τεκμηριωμένη στεατοηπατίτιδα [62]. Επίσης σε περιπτώσεις συννοσηρότητας τους, η NAFLD επιπροσθέτει, στον ήδη γνωστό θρομβοεμβολικό κίνδυνο της AF, μια σημαντική επιβάρυνση του καρδιαγγειακού συστήματος, καθώς συσχετίζεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αθηροσκλήρυνση [63-64]. Η αυξημένη έκλυση ιστικού παράγοντα (Tissue Factor, TF), PAI-1 και θρομβοξάνης, που χαρακτηρίζουν τη νόσο, οδηγούν σε ενεργοποίηση πηκτικού μηχανισμού, αναστολή ινωδόλυσης και συσσώρευση αιμοπεταλίων (platelets, PLTs) αντιστοίχως, με συνέπεια αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, μεταξύ των οποίων και εγκεφαλικών εμφράκτων [65-66], η βαρύτητα των οποίων συμβαδίζει με τον βαθμό εξέλιξης της NAFLD [67].

1.4.2 Συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής-κίρρωσης

Επίσης και στην ευρύτερη ομάδα της κίρρωσης ο επιπολασμός της AF είναι διπλάσιος του γενικού πληθυσμού, υπερβαίνοντας το 5% [68], με το ποσοστό αυτό να αυξάνει παράλληλα με τη βαρύτητα της νόσου, όπως εκφράζεται με το MELD score [69] (**εικόνα 3**). Πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν την κίρρωση σε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης AF [70], αντίθετα από την παλαιότερη άποψη σύμφωνα με την οποία δεν αποτελούσε προδιαθεσικό παράγοντα [71] ή ακόμη και ότι μπορούσε να λειτουργεί αποτρεπτικά στην ανάπτυξη της [72]. Από την άλλη πλευρά η ανάπτυξη της συγκεκριμένης αρρυθμίας επί εδάφους κίρρωσης μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης

των ασθενών, αυξάνοντας τη νοσηρότητα αλλά και τη θνητότητα τους ως και 44% [68, 73-74].



Εικόνα 3. Συσχέτιση επιπολασμού AF-βαρύτητας κίρρωσης

1.4.3 Αντιπηξία σε συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής-γρόνιας ηπατοπάθειας

Παρά το γεγονός ότι τα δεδομένα πάνω στο θέμα χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με NVAf είναι ξεκάθαρα για τον γενικό πληθυσμό, δεν ισχύει το ίδιο για την περίπτωση των ηπατοπαθών, καθώς εξαιρέθηκαν από όλες τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (Randomized Control Trials, RCTs), ακόμη και από τις πρωτοποριακές μελέτες των NOACs [26-29] (**εικόνα 4**).

	ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Edoxaban)	RE-LY Trial (Dabigatran)	ROCKET AF Trial (Rivaroxaban)	ARISTOTLE Trial (Apixaban)
Diagnosis	Active liver disease	Active liver disease, including active hepatitis C, active hepatitis B, or active hepatitis A	Significant liver disease (e.g., acute clinical hepatitis, chronic active hepatitis, cirrhosis)	
Laboratory findings				
AST/ALT	≥2x ULN*	>2x ULN†		>2x ULN
ALP	≥2x ULN*	>2x ULN†	>3x ULN	
Total bilirubin	≥1.5x ULN*			≥1.5x ULN

Εικόνα 4. Κριτήρια εξαίρεσης ηπατικής δυσλειτουργίας από μελέτες NOACs

Οι λόγοι αποκλεισμού τους ήταν δυο. Ο πρώτος ήταν ο άλλοτε άλλος βαθμός ηπατικού μεταβολισμού και βιομετατροπής των OACs, ο οποίος σε συνδυασμό με την

έκπτωση της μεταβολικής ικανότητας της CLD, θα μπορούσε δυνητικά να εκτρέψει την εύθραυστη αιμοστατική ισορροπία προς την κατεύθυνση της αιμορραγίας [75]. Ο δεύτερος ήταν η φαρμακευτικά επαγόμενη ηπατοτοξικότητα της ξιμελαγκατράνης, του αρχέτυπου άμεσου αναστολέα FIIa, που οδήγησε σε ταχεία απόσυρση της το 2006, γεγονός το οποίο αύξησε την ανησυχία για ενδεχόμενη πρόκληση ηπατικής βλάβης (drug induced liver injury, DILI) από τη χρήση NOACs [76-77].

Ακόμη και από τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των περισσότερων καρδιολογικών εταιρειών, απουσιάζει η οποιασδήποτε αναφορά σχετικά με την απαιτούμενη θρομβοπροφύλαξη ασθενών με AF και συνυπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία [35-37], με μόνη εξαίρεση αυτές της ESC [20] και της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association, EHRA), οι οποίες αναφέρονται ακροθιγώς στο θέμα [78]. Επίσης όλες οι σύγχρονες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που ασχολήθηκαν με το αντικείμενο, αυτές των Chokesuwattanaskul [79], Fu [80], Huang [81] και Violi [82], περιόρισαν το πληθυσμιακό τους δείγμα μόνο σε κίρρωτικούς ασθενείς.

Για όλους τους παραπάνω λόγους η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών αποτελεί πρόκληση για τον σύγχρονο κλινικό γιατρό. Προκειμένου να διερευνηθεί το ζήτημα, πραγματοποιήθηκε η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή, με σκοπό να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των OACs σε ηπατοπαθείς με συνυπάρχουσα NVAf. Ωστόσο η συγκεκριμένη μελέτη υπερτερεί, καθώς σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες, συμπεριέλαβε όλες τις σχετικές έρευνες των μεγαλύτερων ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων και προσπάθησε, αξιολογώντας και συγκεράζοντας τα ευρήματά τους, να καταλήξει σε ασφαλή συμπεράσματα πάνω στο θέμα που πραγματεύεται.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Σκοπός μελέτης

Στόχος του πονήματος αποτελεί η αξιολόγηση του θεραπευτικού προφίλ των δυο κατηγοριών OACs σε ασθενείς με NVAf και συνυπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία και ει δυνατόν ο καθορισμός του ποια είναι η καταλληλότερη επιλογή για αυτούς.

2.2 Στρατηγική αναζήτησης

Η συγκεκριμένη διατριβή αποτελεί ενδελεχή ανασκόπηση της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας. Για τη διατύπωση των κατάλληλων ερευνητικών ερωτημάτων και τον καθορισμό των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού μελετών από την παρούσα μεταπτυχιακή εργασία χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο PICO (**πίνακας 1**).

P (patient or population)	Ηπατοπαθείς με συνυπάρχουσα NVAf
I (intervention)	Που λαμβάνουν OACs
C (comparison)	Σε σχέση με αυτούς που δεν λαμβάνουν (control group) ή λαμβάνουν την άλλη κατηγορία OACs
O (outcome)	Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των OACs
Ερωτήματα έρευνας	Χορήγηση OACs σε ηπατοπαθείς με συνυπάρχουσα NVAf είναι αποτελεσματική (δηλαδή μειώνει τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο και την ολική θνησιμότητα) και ασφαλής (δηλαδή δεν αυξάνει σημαντικά τον αιμορραγικό κίνδυνο)? Μεταξύ VKAs και NOACs ποια είναι η προτιμότερη επιλογή?

Πίνακας 1. Μοντέλο PICO

Προκειμένου να ανευρεθούν οι σχετικές έρευνες πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση στις ηλεκτρονικές ακαδημαϊκές βιβλιοθήκες και τις διεθνείς βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων **Medline**, **Embase**, **Cochrane Library** και **Scopus** από τον Ιανουάριο του 1980 ως και τον Μάιο του 2021. Η ακολουθία των όρων που χρησιμοποιήθηκε περιελάμβανε τον κάτωθι συνδυασμό λέξεων-κλειδιών: (“Liver disease” OR “Chronic liver disease” OR “Liver fibrosis” OR “Liver cirrhosis” OR

“Cirrhosis” OR “Liver dysfunction” OR “Liver impairment” OR “Liver failure” OR “Hepatic failure”) AND (“Atrial fibrillation” OR “AF”) AND (“Anticoagul*” OR “Oral anticoagulants” OR “ OAC” OR “Vitamin K antagonists” OR “VKA” OR “Direct oral anticoagulants” OR “DOAC” OR “Novel oral anticoagulants” OR “Non Vitamin K oral anticoagulants” OR “NOAC”).

2.3 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών

Δυνητικά επιλέξιμες μελέτες ήταν όσες πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια:

- Αποτελούσαν πειραματικές έρευνες (RCTs) ή μελέτες παρατήρησης (προοπτικές, αναδρομικές ή συγχρονικές).
- Αφορούσαν σε ανθρώπινο πληθυσμό και δη πληθυσμό ενηλίκων.
- Αναφέρονταν στη χορήγηση OACs σε ηπατοπαθείς με συνυπάρχουσα NVAf.
- Συνέκριναν την αποτελεσματικότητα (δηλαδή το ποσοστό εμβολικών επεισοδίων και την θνησιμότητα) και την ασφάλεια (δηλαδή το ποσοστό αιμορραγικών συμβαμάτων) των OACs σε σχέση με τη μη χορήγηση αγωγής (control group) ή συνέκριναν το θεραπευτικό προφίλ των VKAs και NOACs.
- Ήταν γραμμένες στην αγγλική γλώσσα.
- Διέθεταν περίληψη και πλήρως προσβάσιμο κείμενο.

Αντιθέτως από την παρούσα διπλωματική αποκλείστηκαν όλες εκείνες οι έρευνες που διέθεταν ένα ή/και περισσότερα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- Αποτελούσαν μετα-αναλύσεις, ανασκοπήσεις, μελέτες χωρίς σχεδιασμό ή ομάδα σύγκρισης, γνώμες ειδικών, σχολιασμούς συντακτικών ομάδων περιοδικών και επιστολές.
- Αφορούσαν σε πληθυσμό πειραματοζώων ή ήταν εργαστηριακές.
- Αναφέρονταν στη χορήγηση OACs σε ηπατοπαθείς για άλλη αιτία πλην της AF (πχ. DVT, ΠΕ, PVT, κλπ).
- Δεν παρείχαν συγκριτικά αποτελέσματα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.
- Ήταν γραμμένες σε γλώσσα άλλη πλην της αγγλικής.
- Δεν διέθεταν περίληψη ή/και πλήρως προσβάσιμο κείμενο.

Το μέγεθος του μελετηθέντος δείγματος δεν αποτέλεσε κριτήριο αποκλεισμού. Η όλη διαδικασία αναζήτησης πραγματοποιήθηκε σε τρεις διαδοχικές φάσεις. Αρχικά εξαιρέθηκαν οι διπλοκαταγραφείσες μελέτες. Στη συνέχεια δυο ανεξάρτητοι ερευνητές (I.M. και A.K.) αξιολόγησαν τα υπόλοιπα αποτελέσματα, βάσει τίτλου και περίληψης, ως προς τη συνάφεια με τα προαναφερθέντα κριτήρια επιλογής, ενώ οι οποίες διαφωνίες επιλυθήκαν με συναινετική παρέμβαση ενός εμπειρότερου ερευνητή (M.Π.). Παράλληλα στο στάδιο αυτό έγινε διερεύνηση των επισυναπτόμενων βιβλιογραφικών αναφορών, με στόχο τον εντοπισμό τυχόν σχετικών ερευνών που διέφυγαν της αναζήτησης. Τέλος ακολούθησε διεξοδικότερη επισκόπηση του πλήρους κειμένου των μελετών που απέμειναν, με στόχο την τελική επιλογή εκείνων, που τα χαρακτηριστικά τους ανταποκρίνονταν στον σκοπό και το θέμα της διατριβής. Ο σχεδιασμός και η διαδικασία επιλογής και καταγραφής των δεδομένων βασίστηκαν στη μέθοδο PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [83].

2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Όλα τα δεδομένα αντλήθηκαν μέσα από τα κείμενα και τους πίνακες των μελετών. Από καθεμία καταγράφηκαν στοιχεία που αφορούσαν:

- Στη συγγραφή και τη δημοσίευση της (όνομα πρώτου συγγραφέα, έτος και περιοδικό δημοσίευσης, χώρα ή χώρες διεξαγωγής).
- Στα χαρακτηριστικά της (είδος μελέτης, μέγεθος δείγματος, καθορισμός χαρακτήρων ηπατικής δυσλειτουργίας συμμετεχόντων).
- Σε δημογραφικά δεδομένα (μέσος όρος ηλικίας, ποσοστό ανδρών) και στη μέση χρονική διάρκεια παρακολούθησης των συμμετεχόντων.
- Στο είδος της χορηγούμενης αντιπηκτικής αγωγής καθώς και στους δείκτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της.

2.5 Ορισμοί μελέτης

Στην παρούσα διπλωματική ως ηπατική δυσλειτουργία ορίστηκε η:

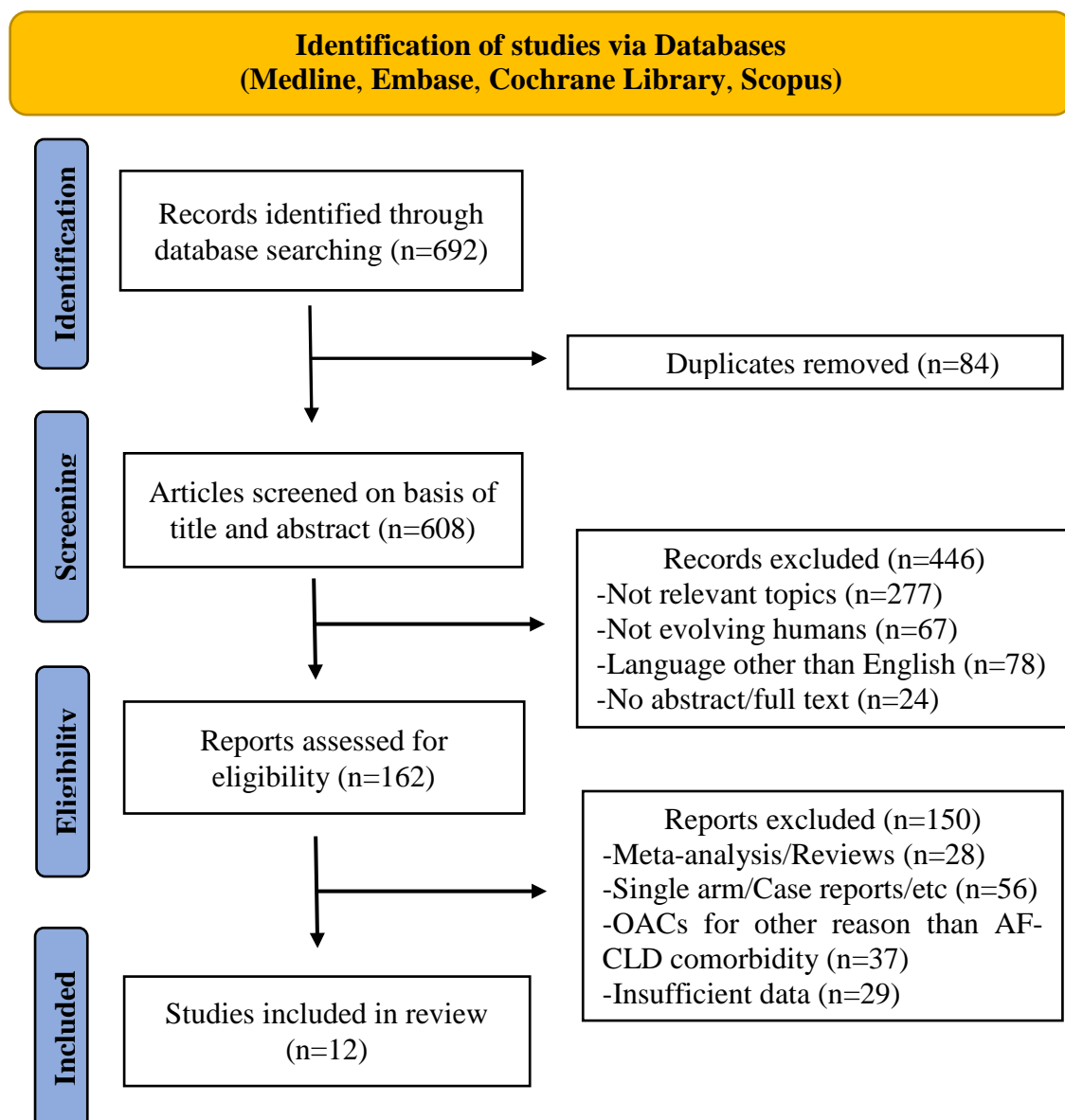
-Εμμένουσα διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας και πιο συγκεκριμένα η αύξηση των αμινοτρανσφερασών πάνω από το διπλάσιο των ανώτερων φυσιολογικών τους τιμών ή/και της χολερυθρίνης τουλάχιστον κατά 50% πάνω από τα ανώτερα όρια της.

-Παρουσία CLD οποιασδήποτε αιτιολογίας.

-Παρουσία προχωρημένης ηπατικής ίνωσης, αποδεδειγμένης με ορολογικούς βιοδείκτες (FIB-4), απεικονιστικές μεθόδους (ελαστογραφία) ή βιοψία, καθώς συνοδεύει όλες τις χρόνιες ηπατοπάθειες, ενώ ο βαθμός και ο ρυθμός προόδου της είναι συυφασμένος με τη βαρύτητα και την πρόγνωση της CLD.

-Ανάπτυξη κίρρωσης, αποδεδειγμένης απεικονιστικά (US, CT, MRI) ή με βιοψία.

Στη συνέχεια παρατίθεται το διάγραμμα ροής (Flow Diagram) της διατριβής (πίνακας 2).



Πίνακας 2. Διάγραμμα ροής (Flow Diagram) διατριβής

Κεφάλαιο 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Χαρακτηριστικά μελετών

Αρχικά, μέσω ηλεκτρονικής αναζήτησης, εντοπίστηκαν 692 εγγραφές. Μετά την αφαίρεση των 84 διπλοκαταγεγραμμένων, ακολούθησε η εξαίρεση 596 ακόμη μελετών, που δεν πληρούσαν τα προαναφερθέντα κριτήρια ένταξης, με αποτέλεσμα να απομείνουν τελικά 12.

Το έτος και το περιοδικό δημοσίευσης τους παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα (**πίνακας 3**). Από αυτές, 8 πραγματοποιήθηκαν σε χώρες της Νοτιοανατολικής Ασίας [84-87, 90-92, 95], 2 στις ΗΠΑ [88, 94], 1 στην Ευρώπη [89], ενώ η 12^η ήταν διηπειρωτική με συμμετοχή χωρών της Βόρειας και της Λατινικής Αμερικής, της Ευρώπης, της Ασίας και της Βόρειας Αφρικής [93] (**πίνακας 3**).

Πρώτος συγγραφέας	Περιοδικό και έτος δημοσίευσης	Χώρα διεξαγωγής
Lee S.J. [84]	International Journal of Cardiology (2015)	N. Κορέα
Lai H.C. [85]	International Journal of Cardiology (2016)	Ταϊβάν
Kuo L. [86]	Journal of American Heart Association (2017)	Ταϊβάν
Choi J. [87]	Journal of Cardiovascular Pharmacology (2017)	N. Κορέα
Goriacko P. [88]	European Journal of Hematology (2018)	ΗΠΑ
Pastori D. [89]	International Journal of Cardiology (2018)	Ιταλία
Wang C.L. [90]	Journal of American Heart Association (2018)	Ταϊβάν
Lee H.F. [91]	Journal of American Heart Association (2019)	Ταϊβάν
Lee S.R. [92]	Journal of American College of Cardiology (2019)	N. Κορέα
Qamar A. [93]	Journal of American College of Cardiology (2019)	Διηπειρωτική
Serper M. [94]	Hepatology (2021)	ΗΠΑ
Yoo S.Y. [95]	Korean Journal of Internal Medicine (2021)	N. Κορέα

Πίνακας 3. Έτος, περιοδικό δημοσίευσης και χώρα διεξαγωγής μελετών

Εξ αυτών 10 ήταν αναδρομικές μελέτες [84-88, 90-92, 94-95], 1 post-hoc ανάλυση προοπτικής μελέτης [89] και 1 post-hoc ανάλυση RCT [93] (**πίνακας 4**). Ο συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων ανήλθε σε 55.050 άτομα (**πίνακας 4**). Από τις μελέτες 2 είχαν ευρύτερο σχεδιασμό συμπεριλαμβάνοντας ασθενείς με εμμένουσα διαταραχή ηπατικής βιοχημείας ή με CLD οποιασδήποτε αιτιολογίας ή/και με κίρρωση

[92-93], 2 αφορούσαν σε ασθενείς με CLD οποιασδήποτε αιτιολογίας [85, 88], 6 περιόρισαν τον δείγμα τους μόνο σε κίρρωτικούς [84, 86-87, 91, 94-95], 1 χρησιμοποίησε ως πληθυσμό μελέτης ασθενείς με προχωρημένο στάδιο ηπατικής ίνωσης, καθορισμένο μέσω του ορολογικού δείκτη FIB-4 [89] και 1 ασθενείς με εμμένουσα διαταραχή ηπατικής βιοχημείας [90] (πίνακας 4).

Μελέτη	Είδος	Αριθμός συμμετεχόντων	Χαρακτήρες ηπατικής δυσλειτουργίας
Lee S.J. [84]	Αναδρομική κοορτής	321 VKAs (53.9%) vs no-AC (46.1%)	Κίρρωση
Lai H.C. [85]	Αναδρομική κοορτής	433 VKAs (37.7%) vs Antiplatelets (36.7%) vs no-AC (25.6%)	CLD
Kuo L. [86]	Αναδρομική κοορτής	9.056 VKAs (8.3%) vs Antiplatelets (30.6%) vs no-AC (61.1%)	Κίρρωση
Choi J. [87]	Αναδρομική κοορτής	465 VKAs (24.3%) vs no-AC (75.7%)	Κίρρωση
Goriacko P. [88]	Αναδρομική κοορτής	233 VKAs (67.8%) vs NOACs (32.2%)	CLD
Wang C.L. [90]	Αναδρομική κοορτής	633 VKAs (53.5%) vs NOACs (46.5%)	Διαταραχή ηπατικής βιοχημείας
Lee H.F. [91]	Αναδρομική κοορτής	2.343 VKAs (40.8%) vs NOACs (59.2%)	Κίρρωση

Lee S.R. [92]	Αναδρομική κοορτής	37.353 VKAs (34.2%) vs NOACs (65.8%)	Διαταραχή ηπατικής βιοχημείας ή CLD ή κίρρωση
Serper M. [94]	Αναδρομική κοορτής	2.398 VKAs (25.6%) vs NOACs (8.4%) vs no-AC (66%)	Κίρρωση
Yoo S.Y. [95]	Αναδρομική κοορτής	238 VKAs (46.2%) vs NOACs (53.8%)	Κίρρωση
Pastori D. [89]	Post-hoc ανάλυση προοπτικής	129 VKAs (59.7%) vs NOACs (40.3%)	Προχωρημένη ηπατική ίνωση (FIB-4)
Qamar A. [93]	Post-hoc ανάλυση RCT	1.448 VKAs (50.4%) vs NOACs (49.6%)	Διαταραχή ηπατικής βιοχημείας ή CLD
Σύνολο		55.050	

Πίνακας 4. Είδος, αριθμός συμμετεχόντων και χαρακτήρες ηπατικής δυσλειτουργίας μελετών

Ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν 69.7 έτη, με τους άνδρες να αποτελούν το 64.8% του συνόλου (**πίνακας 5**). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των συμμετεχόντων (follow up) υπολογίσθηκε σε 35.5 μήνες (**πίνακας 5**).

Μελέτη	Μέσος όρος ηλικίας	Ποσοστό ανδρών (%)	Μέση διάρκεια παρακολούθησης
Lee S.J. [84]	62.3	49.3	40.3 μήνες
Lai H.C. [85]	72.8	55.4	30 μήνες
Kuo L. [86]	73.1	60.8	Δεν αναφέρεται
Choi J. [87]	63.5	74.6	37.6 μήνες
Goriacko P. [88]	65.3	58.8	Δεν αναφέρεται
Pastori D. [89]	78.9	60.5	27.1 μήνες

Wang C.L. [90]	77.3	51.0	Δεν αναφέρεται
Lee H.F. [91]	72.6	63.7	14.4 μήνες
Lee S.R. [92]	69.1	59.4	14.4 μήνες
Qamar A. [93]	68.3	67.4	33.6 μήνες
Serper M. [94]	64.3	98.6	55.2 μήνες
Yoo S.Y. [95]	68.8	78.2	67.2 μήνες
Σύνολο	69.7	64.8	35.5 μήνες

Πίνακας 5. Μέσος όρος ηλικίας, ποσοστό ανδρών και μέση διάρκεια παρακολούθησης μελετών

Τέλος από τις μελέτες, 4 συνέκριναν τα VKAs έναντι μη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής (control group) σε ασθενείς με CLD ή κίρρωτικούς και συννοσηρότητα NVAF [84-87], με 2 εξ αυτών να αξιολογούν και τα αντιαιμοπεταλιακά ως δυνητική θεραπευτική επιλογή [85-86], 7 συνέκριναν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των NOACs έναντι των VKAs σε ηπατοπαθείς με συνυπάρχουσα NVAF [88-93, 95], ενώ 1 αξιολόγησε τις δυο κατηγορίες τόσο μεταξύ τους όσο και έναντι του control group σε κίρρωτικούς με συννοσηρότητα AF [94] (**πίνακας 6**).

Μελέτη	Συγκριτικά αποτελέσματα OACs
Lee S.J. [84]	VKAs vs no-AC IS/SE risk (aHR=0.30, 95% CI 0.14-0.63, p=0.001) TB risk (aHR=1.87, 95% CI 1.13-3.09, p=0.02)
Lai H.C. [85]	VKAs vs no-AC IS/SE risk (aHR=1.09, 95% CI 0.15-7.86, p=0.93) Antiplatelets vs no-AC IS/SE risk (aHR=0.93, 95% CI 0.13%-6.80, p=0.94)
Kuo L. [86]	VKAs vs no-AC IS/SE risk (aHR=0.71, 95% CI 0.51-0.99, p=0.04) ICH risk (aHR=1.10, 95% CI 0.62-1.94, p=0.76) Antiplatelets vs no-AC IS/SE risk (aHR=1.00, 95% CI 0.85-1.18, p=0.97) ICH risk (aHR=0.99, 95% CI 0.70-1.39, p=0.94)
Choi J. [87]	VKAs vs no-AC IS/SE risk (aHR=0.75, 95% CI 0.21-2.78, p=0.665)

	MJB risk (aHR=2.40, 95% CI 1.29-4.48, p=0.006)
Goriacko P. [88]	NOACs vs VKAs MJB risk (aHR=1.19, 95% CI 0.31-2.49, p=0.92) TB risk (aHR=1.00, 95% CI 0.43%-2.29, p=0.91)
Pastori D. [89]	NOACs vs VKAs ICH risk (aHR=0.36, 95% CI 0.14-0.91, p=0.004) GIB risk (aHR=1.26, 95% CI 0.52-3.04, p=0.008) MJB risk (aHR=0.62, 95% CI 0.43-0.89, p<0.001) TB risk (aHR=0.43, 95% CI 0.35-0.53, p<0.05)
Wang C.L. [90]	NOACs vs VKAs IS/SE risk (aHR=0.77, 95% CI 0.49-1.22, p=0.27) GIB risk (aHR=1.68, 95% CI 0.86-3.29, p=0.13) MJB risk (aHR=1.31, 95% CI 0.70-2.48, p=0.4) TM rate (aHR=0.64, 95% CI 0.49-0.83, p<0.001)
Lee H.F. [91]	NOACs vs VKAs IS/SE risk (aHR=0.85, 95% CI 0.58-1.26, p=0.43) ICH risk (aHR=0.58, 95% CI 0.30-1.11, p=0.102) GIB risk (aHR=0.51, 95% CI 0.32-0.79, p=0.003) MJB risk (aHR=0.51, 95% CI 0.32-0.74, p=0.0003)
Lee S.R. [92]	NOACs vs VKAs IS/SE risk (aHR=0.55, 95% CI 0.49-0.62, p<0.001) ICH risk (aHR=0.48, 95% CI 0.39-0.58, p<0.001) GIB risk (aHR=0.82, 95% CI 0.69-0.95, p=0.009) MJB risk (aHR=0.65, 95% CI 0.58-0.74, p<0.001) TM rate (aHR=0.70, 95% CI 0.64-0.77, p<0.001)
Qamar A. [93]	NOACs vs VKAs IS/SE risk (aHR=1.11, 95% CI 0.54-2.29, p=0.08) ICH risk (aHR=0.52, 95% CI 0.16-1.73, p<0.001) GIB risk (aHR=1.76, 95% CI 0.76-4.05, p=0.03) MJB risk (aHR=0.91, 95% CI 0.56-1.47, p<0.001) TB risk (aHR=0.97, 95% CI 0.75-1.25, p<0.001)
Serper M. [94]	VKAs vs no-AC IS/SE risk (aHR=0.29, 95% CI 0.09-0.90, p<0.05)

	TB risk (aHR=1.29, 95% CI 0.74-2.26, p>0.05)
	TM rate (aHR=0.54, 95% CI 0.40-0.73, p<0.001)
	NOACs vs no-AC
	IS/SE risk (aHR=0.23, 95% CI 0.07-0.79, p<0.05)
	TB risk (aHR=0.37, 95% CI 0.13-1.07, p>0.05)
	TM rate (aHR=0.50, 95% CI 0.31-0.81, p<0.05)
	NOACs vs VKAs
	TB risk (aHR=0.49, 95% CI 0.26-0.94, p<0.03)
Yoo S.Y. [95]	NOACs vs VKAs
	IS/SE risk (aHR=0.89, 95% CI 0.62-1.48, p=0.93)
	MJB risk (aHR=0.78, 95% CI 0.35-1.77, p=0.55)
aHR: adjusted Hazard Ratio, CI: Confidence Interval	
IS/SE: Ισχαιμικά ΑΕΕ/Συστηματικές εμβολές, ICH: Ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες	
GIB: Αιμορραγίες γαστρεντερικού, MJB: Μειζόνες αιμορραγίες	
TB: Ολικά Αιμορραγικά συμβάματα, TM: Ολική θνησιμότητα	

Πίνακας 6. Συγκριτικά αποτελέσματα μελετών

3.2 Σύνθεση ευρημάτων μελετών

3.2.1 Μελέτες σύγκρισης VKAs έναντι control group

Στο σκέλος της αποτελεσματικότητας, τα VKAs, συγκρινόμενα με το control group, σε 3 μελέτες συσχετίστηκαν με στατιστικά σημαντική μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου από 29% ως 71% [84, 86, 94], σε 1 με μη σημαντική μείωση της συχνότητας των καρδιοεμβολικών ΑΕΕ κατά 25% [87], ενώ σε 1 άλλη ανεδείχθη ότι δεν είχαν ουσιαστική επίδραση επί του κινδύνου αυτού [85]. Επίσης σε 1 μελέτη συσχετίστηκαν με στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής θνησιμότητας κατά 46% [94].

Στο σκέλος της ασφάλειας, τα VKAs, συγκρινόμενα με το control group, σε 2 μελέτες συσχετίστηκαν με στατιστικά σημαντική αύξηση του ολικού αιμορραγικού κινδύνου και των μειζόνων αιμορραγικών συμβαμάτων αντιστοίχως [84, 87], σε 1 με μη σημαντική αύξηση της συχνότητας των αιμορραγικών επεισοδίων κατά 29% [94], ενώ σε 1 άλλη ανεδείχθη ότι δεν είχαν ουσιαστική επίδραση επί του κινδύνου αυτού [86].

Σε ότι αφορά τα αντιαιμοπεταλιακά, ανεδείχθη ότι συγκρινόμενα με το control group, δεν είχαν καμία ουσιαστική επίδραση τόσο επί του θρομβοεμβολικού [85-86] όσο και επί του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς με NVAF και συνυπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία [86].

3.2.2 Μελέτες σύγκρισης NOACs έναντι VKAs

Στο σκέλος της αποτελεσματικότητας, τα NOACs, συγκρινόμενα με τα VKAs, σε 1 μελέτη συσχετίστηκαν με στατιστικά σημαντική μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου κατά 45% [92], σε 2 με μη σημαντική μείωση της συχνότητας των εμβολικών επεισοδίων από 15% ως 27% [90-91], ενώ σε άλλες 2 ανεδείχθησαν ισοδύναμης αποτελεσματικότητας [93, 95]. Επίσης σε 2 μελέτες συσχετίστηκαν με στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής θνησιμότητας από 30% ως 36% [90, 92].

Στο σκέλος της ασφάλειας, τα NOACs, συγκρινόμενα με τα VKAs, σε 3 μελέτες συσχετίστηκαν με στατιστικά σημαντική μείωση των εγκεφαλικών αιμορραγιών από 48% ως 74% [89, 92-93], ενώ σε 1 άλλη με μη σημαντική μείωση της συχνότητας τους κατά 42% [91]. Στο θέμα των γαστρεντερικών αιμορραγιών υπήρξε διχασμός ευρημάτων, καθώς σε 2 μελέτες συσχετίστηκαν με στατιστικά σημαντική μείωση τους από 18% ως 49% [91-92], σε άλλες 2 με σημαντική αύξηση τους από 26% ως 76% [89, 93], ενώ σε 1 άλλη με μη σημαντική αύξηση τους κατά 68% [90]. Και στο θέμα των μειζόνων αιμορραγιών υπήρξε μικρότερου βαθμού ετερογένεια ευρημάτων, καθώς σε 4 μελέτες συσχετίστηκαν με στατιστικά σημαντική μείωση τους από 9% ως 49% [89, 91-93], σε 1 άλλη με μη σημαντική μείωση τους κατά 22% [95], ενώ σε άλλες 2 με μη σημαντική αύξηση τους από 19% ως 31% [88, 90]. Τέλος στο θέμα του συνολικού αιμορραγικού κινδύνου σε 2 μελέτες συσχετίστηκαν με στατιστικά σημαντική μείωση του από 51% ως 57% [89, 94], ενώ σε άλλες 2 ανευρέθησαν παραπλήσια ποσοστά ολικών αιμορραγικών συμβαμάτων μεταξύ των συγκρινόμενων κατηγοριών OACs [88, 93].

3.3 Αναλυτική παρουσίαση ευρημάτων μελετών

3.3.1 Μελέτες σύγκρισης VKAs έναντι control group

Ο Lee S.J. και οι συνεργάτες του, στην αναδρομική τους μελέτη [84], επί 321 κίρρωτικών (CTP-A=215, CTP-B/C=106), κατέληξαν, μετά από μέση διάρκεια παρακολούθησης 40 μηνών, ότι η χορήγηση των VKAs ήταν επωφελής μόνο σε

εκείνους με αντιρροπούμενη κίρρωση (CTP-A), καθώς μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την εκδήλωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων (aHR=0.23, 95% CI 0.09-0.58, p=0.002), χωρίς παράλληλη αύξηση των αιμορραγικών (aHR=0.89, 95% CI 0.48-1.66, p=0.82). Αντιθέτως σε προχωρημένου σταδίου κίρρωτικούς (CTP-B/C) η χορήγηση τους ήταν επιβλαβής, καθώς η δραματική αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου (aHR=2.98, 95% CI 1.23-7.19, p=0.02), υπερκέρασε την καταγραφόμενη μη σημαντική μείωση των ισχαιμικών ΑΕΕ και των εμβολικών επεισοδίων (aHR=0.60, 95% CI 0.15-2.42, p=0.47). Το αθροιστικό συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι τα VKAs δεν φάνηκε να προσφέρουν ουσιαστικό κλινικό όφελος στους κίρρωτικούς, καθώς η στατιστικά σημαντική μείωση του συνολικού θρομβοεμβολικού κινδύνου (aHR=0.30, 95% CI 0.14-0.63, p=0.001) που επετεύχθη, αντισταθμίστηκε πλήρως από την ταυτόχρονη στατιστικά σημαντική αύξηση του συνολικού αιμορραγικού κινδύνου (aHR=1.87, 95% CI 1.13-3.09, p=0.02).

Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα της αναδρομικής μελέτης κοορτής των Choi και συνεργατών [87], επί 465 Νοτιοκορεατών κίρρωτικών (CTP-A=241, CTP-B/C=224) και με μέση διάρκεια παρακολούθησης 37.6 μήνες. Σύμφωνα με αυτή, η χορήγηση VKAs συνοδεύτηκε από μη σημαντική μείωση της συχνότητας των καρδιοεμβολικών ΑΕΕ κατά 25% (aHR=0.75, 95% CI 0.21-2.78, p=0.665), ενώ την ίδια στιγμή οδήγησε σε υπερδιπλασιασμό των μειζόνων αιμορραγικών συμβαμάτων, οριζόμενων σύμφωνα με τα κριτήρια του ISTH [91] (aHR=2.40, 95% CI 1.29-4.48, p=0.006), με την παρατήρηση ότι η συγκεκριμένη αύξηση αφορούσε κατά βάση κίρρωτικούς αρχικού σταδίου (CTP-A, p=0.001) και όχι εκείνους με μη αντιρροπούμενη νόσο (CTP-B/C, p=0.395).

Στο ίδιο μήκος κύματος ήταν και η αναδρομική μελέτη κοορτής των Lai και συνεργατών [85], η οποία χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων του εθνικού ασφαλιστικού φορέα της Ταϊβάν, αξιολόγησε μόνο το σκέλος της αποτελεσματικότητας των VKAs και των αντιαμοπεταλιακών σε ηπατοπαθείς με συνυπάρχουσα NVAf. Μετά από 30μήνη παρακολούθηση, 433 ασθενών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα VKAs δεν παρέχουν ουσιαστικό όφελος στη συγκεκριμένη ομάδα, ενώ ανάλογη ήταν η διαπίστωση και για την αντιαμοπεταλιακή αγωγή, καθώς η χορήγηση τόσο των πρώτων (aHR=1.09, 95% CI 0.15-7.86, p=0.93) όσο και των δεύτερων (aHR=0.93, 95% CI 0.13-6.80, p=0.94) δεν οδήγησε σε μείωση θρομβοεμβολικού κινδύνου. Επιπρόσθετα η μελέτη οδηγήθηκε στη διαπίστωση ότι η

συννοσηρότητα CLD και NVAF χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ισχαιμικών AEE (aHR=1.50, 95% CI 1.21-1.87, p<0.001) και γενικά εμβολικών επεισοδίων (aHR=2.55, 95% CI 1.33-4.90, p=0.005), σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Στον αντίποδα βρίσκεται η αναδρομική μελέτη των Kuo και συνεργατών [86], η οποία με σχεδόν εικοσαπλάσιο δείγμα ασθενών από την ίδια πληθυσμιακή βάση με αυτή της μελέτης του Lai [80], αξιολόγησε το θεραπευτικό προφίλ τόσο των VKAs όσο και των αντιαιμοπεταλιακών. Βάσει των ευρημάτων της, η χορήγηση VKAs συνοδεύτηκε από σαφές κλινικό όφελος, καθώς κατεγράφη στατιστικά σημαντική μείωση των καρδιοεμβολικών εμφράκτων κατά 29% (aHR=0.71, 95% CI 0.51-0.99, p=0.04), χωρίς παράλληλη αύξηση των εγκεφαλικών αιμορραγιών (aHR=1.10, 95% CI 0.62-1.94, p=0.76). Αντιθέτως η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών δεν πρέπει να θεωρείται εναλλακτική θεραπευτική επιλογή, καθώς ο κίνδυνος εκδήλωσης τόσο ισχαιμικών (aHR=1.00, 95% CI 0.85-1.18, p=0.97) όσο και αιμορραγικών AEE (adjusted HR=0.99, 95% CI 0.70-1.39, p=0.94) ήταν ταυτόσημος με αυτόν του control group. Επίσης και αυτή η μελέτη επιβεβαίωσε την κλινική επιβάρυνση που το κίρρωτικό υπόβαθρο επιπροσθέτει σε ασθενείς με NVAF, καθώς ανεδείχθη στατιστικά σημαντική αύξηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου (aHR=1.10, 95% CI 1.00-1.20, p=0.046) σε σχέση με τους μη κίρρωτικούς.

3.3.2 Μελέτες σύγκρισης NOACs έναντι VKAs

Η αναδρομική μελέτη κοορτής των Lee H.F. και συνεργατών [91], επίσης βασισμένη στα ηλεκτρονικά αρχεία του εθνικού ασφαλιστικού φορέα της Ταϊβάν, συνέκρινε τις δυο κατηγορίες OACs σε 2.343 κίρρωτικούς (CTP-A=1799, CTP-B/C=544). Μετά από περίοδο παρακολούθησης 14 περίπου μηνών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα NOACs διαθέτουν συγκριτικό πλεονέκτημα έναντι των VKAs στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Πιο συγκεκριμένα η χορήγηση τους οδήγησε σε παραπλήσιο θρομβοεμβολικό κίνδυνο (aHR=0.85, 95% CI 0.58-1.26, p=0.43), ωστόσο τα NOACs υπερέτησαν στο σκέλος της ασφάλειας. Αυτό ήταν απόρροια του σε μειωμένου, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, ποσοστού των γαστρεντερικών (aHR=0.51, 95% CI 0.32-0.79, p=0.003) και μειζόνων αιμορραγιών (aHR=0.51, 95% CI 0.32-0.74, p=0.0003), ιδίως επί εδάφους αντιρροπούμενης κίρρωσης (CTP-A), ενώ

μείωση, αλλά μη σημαντική, κατεγράφη και στο ποσοστό ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών (aHR=0.58, 95% CI 0.30-1.11, p=0.102).

Στον ίδιο γεωγραφικό χώρο της Νοτιοανατολικής Ασίας διεξήχθη και η αναδρομική μελέτη κοορτής των Lee S.R. και συνεργατών [92], η οποία μετά από 15μηνη περίοδο παρακολούθησης ήρθε να ενισχύσει τα ευρήματα της προηγούμενης [91]. Η συγκεκριμένη δομήθηκε πάνω στα αρχεία του εθνικού ασφαλιστικού συστήματος της Νοτίου Κορέας και συμπεριέλαβε δείγμα 37.353 ατόμων, τόσο κίρρωτικών, όσο και ασθενών με εμμένουσα απορρύθμιση βιοχημικών ηπατικών παραμέτρων αλλά και με CLD οποιαδήποτε αιτιολογίας. Σύμφωνα με αυτή η χρήση των NOACs συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής θνησιμότητας (aHR=0.70, 95% CI 0.64-0.77, p<0.001), καθώς και του ποσοστού τόσο των καρδιοεμβολικών ΑΕΕ (aHR=0.55%, 95% CI 0.49-0.62, p<0.001), όσο και των γαστρεντερικών (aHR=0.82, 95% CI 0.69-0.95, p=0.009) και μειζόνων αιμορραγιών (aHR=0.65, 95% CI 0.58-0.74, p<0.001). Ειδοποιός διαφορά από την προηγούμενη ήταν η καταγραφή σημαντικά μειωμένου ποσοστού και των ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών (aHR=0.48, 95% CI 0.39-0.58, p<0.001) έναντι των VKAs.

Μια ακόμη αναδρομική μελέτης από τη Βόρειο Αμερική, αυτή των Serper και συνεργατών [94], ήρθε να επιβεβαιώσει τα ευρήματα περί υπεροχής των NOACs στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Χρησιμοποιώντας τα ιατρικά αρχεία των βετεράνων του αμερικάνικου στρατού, αξιολόγησε το θεραπευτικό προφίλ των δυο κατηγοριών OACs, τόσο έναντι control group, όσο και μεταξύ τους. Μετά από παρακολούθηση 55 περίπου μηνών, 2.398 κίρρωτικών (CTP-A=1856, CTP-B=526, CTP-C=16) οδηγήθηκε στο συμπέρασμα, ότι και οι δυο κατηγορίες πλεονεκτούν έναντι του control group. Πιο συγκεκριμένα για τα VKAs ανεδείχθη ότι υπερτέρησαν στο σκέλος της αποτελεσματικότητας, καθώς οδήγησαν σε στατιστικά σημαντική μείωση των εμβολικών συμβαμάτων (aHR=0.29, 95% CI 0.09-0.90, p<0.05) και της ολικής θνησιμότητας (aHR=0.54, 95% CI 0.40-0.73, p<0.001), ενώ από την άλλη προκάλεσαν μη σημαντική αύξηση των αιμορραγικών επεισοδίων (aHR=1.29, 95% CI 0.74-2.26, p>0.05). Σε ότι αφορά τα NOACs, ανεδείχθη ότι ευθύνονταν επίσης για σημαντική μείωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων (aHR=0.23, 95% CI 0.07-0.79, p<0.05) και της ολικής θνησιμότητας (aHR=0.50, 95% CI 0.31-0.81, p<0.05), με παράλληλη όμως μη σημαντική μείωση και των αιμορραγικών συμβαμάτων έναντι του control group (aHR=0.37, 95% CI 0.13-1.07, p>0.05). Στο σκέλος της συγκριτικής

αξιολόγησης μεταξύ των δυο κατηγοριών, τα NOACs απέδειξαν ότι διαθέτουν βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας, καθώς υποδιπλασίασαν τη συχνότητα εκδήλωσης αιμορραγικών συμβαμάτων (aHR=0.49, 95% CI 0.26-0.94, p<0.03).

Προς την ίδια κατεύθυνση κινούνται και τα ευρήματα 2 post-hoc αναλύσεων. Η πρώτη πραγματοποιήθηκε από τους Qamar και συνεργάτες [93], χρησιμοποιώντας τα δεδομένα της μελέτης ENGAGE-AF/TIMI-48 [28], με την οποία αποδείχθηκε η μη κατωτερότητα της εντοξαμπάνης έναντι της βαρφαρίνης, ανοίγοντας τον δρόμο για την ένταξη της στην ομάδα των NOACs. Σκοπός της ήταν η συγκριτική αξιολόγηση του προφίλ των προαναφερθέντων αντιπηκτικών στον υποπληθυσμό των ασθενών με NVAF και συνυπάρχουσα CLD οποιασδήποτε αιτιολογίας ή εμμένουσα αύξηση αμινοτρανσφερασών ή/και χολερυθρίνης. Η ανάλυση κατέγραψε σχετική ισοδυναμία αποτελεσματικότητας μεταξύ των αντιπηκτικών (aHR=1.11, 95% CI 0.54-2.29, p=0.08), αναδεικνύοντας ταυτοχρόνως το ασφαλέστερο προφίλ της εντοξαμπάνης. Πιο συγκεκριμένα η χορήγηση της συνοδεύτηκε από σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ενδοεγκεφαλικών (aHR=0.52, 95% CI 0.16-1.73, p<0.001), μειζόνων (aHR=0.91, 95% CI 0.56-1.47, p<0.001) και ολικών αιμορραγικών συμβαμάτων (aHR=0.97, 95% CI 0.75-1.25, p<0.001), υστερώντας μόνο στο υψηλότερο ποσοστό εκδήλωσης γαστρεντερικών αιμορραγιών (aHR=1.76, 95% CI 0.76-4.05, p=0.03).

Η δεύτερη πραγματοποιήθηκε από τον Pastori και τους συνεργάτες του [89], επί των δεδομένων Ιταλικής πολυκεντρικής προοπτικής μελέτης, και περιορίστηκε στην αποτίμηση μόνο του αιμορραγικού κινδύνου των OACs επί ασθενών με προχωρημένο στάδιο ηπατικής ίνωσης, η οποία αποτελεί πρόδρομο μετεξέλιξης της CLD προς κίρρωση. Τα ευρήματα της βρίσκονται σε συμφωνία με αυτά της προηγούμενης [93], καθώς επιβεβαίωσαν το βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας των NOACs έναντι των VKAs στους ασθενείς αυτούς. Πιο συγκεκριμένα η χορήγηση NOACs οδήγησε σε σημαντική μείωση των ενδοεγκεφαλικών (aHR=0.36, 95% CI 0.14-0.91, p=0.004), των μειζόνων (aHR=0.62, 95% CI 0.43-0.89, p<0.001) και των συνολικών αιμορραγικών επεισοδίων (aHR=0.43, 95% CI 0.35-0.53, p<0.05), μειονεκτώντας και πάλι στο ποσοστό των γαστρεντερικών αιμορραγιών (aHR=1.26, 95% CI 0.52-3.04, p=0.008).

Σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες, οι επόμενες μελέτες κατέληξαν στη διαπίστωση περί εφάμιλλου θεραπευτικού προφίλ μεταξύ των δυο κατηγοριών OACs στους ηπατοπαθείς με συνυπάρχουσα NVAF. Η πρώτη είναι η αναδρομική μελέτη των

Wang και συνεργατών [90], η οποία αντλώντας δεδομένα από τα αρχεία τριτοβάθμιων και πανεπιστημιακών νοσηλευτικών ιδρυμάτων της Ταιβάν, αξιολόγησε τη χρήση OACs σε 465 ασθενείς με εμμένουσα διαταραχή ηπατικής βιοχημείας. Σύμφωνα με αυτή, αν και η χρήση NOACs συνοδεύτηκε από σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ολικής θνησιμότητας (aHR=0.64, 95% CI 0.49-0.83, p<0.001), εντούτοις παραδοσιακά και νεότερα αντιπηκτικά ανεδείχθησαν ισοδύναμα στον συγκεκριμένο πληθυσμό, καθώς η μείωση θρομβοεμβολικών συμβαμάτων (aHR=0.77, 95% CI 0.49-1.22, p=0.27) αλλά και η αύξηση γαστρεντερικών (aHR=1.68, 95% CI 0.86-3.29, p=0.13) και μειζόνων αιμορραγιών (aHR=1.31, 95% CI 0.70-2.48, p=0.4) που καταγράφηκε, δεν έφθασαν σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας.

Η επόμενη είναι η αναδρομική μελέτη κοορτής των Yoo και συνεργατών [95], η οποία βασισμένη στα ηλεκτρονικά αρχεία του μεγαλύτερου ασφαλιστικού φορέα της Νοτίου Κορέας, επικεντρώθηκε στη συγκριτική εκτίμηση NOACs και VKAs επί 238 κιρρωτικών (CTP-A=179, CTP-B=59, CTP-C=0). Μετά από παρακολούθηση 67 μηνών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι δυο κατηγορίες παρουσίασαν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και παρόμοιο θρομβοεμβολικό κίνδυνο (aHR=0.89, 95% CI 0.62-1.48, p=0.93), ενώ η χρήση τους συνοδεύτηκε παράλληλα από μη σημαντική διαφορά στο ποσοστό μειζόνων αιμορραγιών, οριζόμενων σύμφωνα με τα κριτήρια του ISTH [96] (aHR=0.78, 95% CI 0.35-1.77, p=0.55).

Τελευταία είναι η αναδρομική μελέτη των Goriacko και συνεργατών [88], η οποία περιορίστηκε στην αξιολόγηση του σκέλους ασφάλειας των OACs επί 233 ηπατοπαθών. Η συγκεκριμένη κατέδειξε παραπλήσιο αιμορραγικό προφίλ NOACs και VKAs, καθώς εμφάνισαν παρεμφερή ποσοστά μειζόνων αιμορραγιών, οριζόμενων σύμφωνα με τα κριτήρια του ISTH [96] (aHR=1.19, 95% CI 0.31-2.49, p=0.92) αλλά και ολικών αιμορραγικών συμβαμάτων (aHR=1.00, 95% CI 0.43-2.29, p=0.91).

Κεφάλαιο 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, η οποία ασχολήθηκε με το ζήτημα της χρήσης των OACs σε ηπατοπαθείς με συνυπάρχουσα NVAF, προέκυψαν δυο βασικά συμπεράσματα. Πρώτον ότι CLD και AF συνδέονται με σχέση αλληλεξάρτησης, ενώ η συννοσηρότητα τους χαρακτηρίζεται από αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο, γεγονός που κάνει επιτακτική την ανάγκη χορήγησης θρομβοπροφύλαξης σε ηπατοπαθείς με CHA₂DS₂-VASc-score τουλάχιστον 1, ανεξαρτήτως φύλου. Δεύτερον ότι μεταξύ των δυο κατηγοριών OACs, τα νεότερα φαίνεται να αποτελούν την προσφορότερη επιλογή, καθώς διαθέτουν καλύτερο θεραπευτικό προφίλ, παρόμοιο με αυτό που έχουν στον γενικό πληθυσμό. Αντιθέτως η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν είναι εναλλακτική θεραπευτική λύση, καθώς δεν προσφέρει κανένα ουσιαστικό κλινικό όφελος.

Η NAFLD, το κυριότερο αίτιο CLD και η AF είναι αλληλένδετες κλινικές οντότητες, καθώς μοιράζονται πολλούς παράγοντες κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και παχυσαρκία [97]. Επίσης η πρώτη προκαλεί εκσεσημασμένη συσσώρευση λίπους σε έκτοπες θέσεις και ιδίως στην περιοχή του περικαρδίου και του επικαρδίου, με συνέπεια αύξηση μεγέθους και όγκου του αριστερού κόλπου, πάχυνση τοιχωμάτων και διόγκωση της αριστερής κοιλίας και συνολική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου [98], που με τη σειρά τους οδηγούν σε διαστολική δυσλειτουργία, η οποία πυροδοτεί την ανάπτυξη της δεύτερης [99-100]. Επιπρόσθετα ο έκτοπος λιπώδης ιστός, δρώντας αυτοκρινώς και παρακρινώς εκκρίνει αδιποκίνες με προφλεγμονώδη και αθηρογόνο δράση, όπως λεπτίνη, TNF-α και IL-6, επιτείνοντας το συνολικό φλεγμονώδες φορτίο και το οξειδωτικό stress του οργανισμού [101], ενώ οι κυτοκίνες αυτές, σε συνδυασμό με την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, συμβάλλουν στην πρόκληση δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η οποία διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην εγκατάσταση και τη διατήρηση της AF [102-103].

Αλλά και το κίρρωτικό υπόβαθρο εμπλέκεται παθογενετικά στην εκδήλωση AF. Πρώτα από όλα η σπλαγχνική αγγειοδιαστολή και η υπερδυναμική κυκλοφορία που το συνοδεύουν, οδηγούν σε αυξημένη πλήρωση και διάταση του αριστερού κόλπου καθώς και σε διαταραχή χάλασης της αριστερής κοιλίας [104], δεδομένα που προδιαθέτουν στην εμφάνιση υπερκοιλιακών αρρυθμιών, προεξάρχουσας της AF [105]. Επίσης η

έκπτωση των μηχανισμών ηπατικής κάθαρσης που χαρακτηρίζουν την κίρρωση, οδηγούν σε αυξημένη συγκέντρωση κυκλοφορούντων νευροπεπτιδίων, όπως του VIP [106], της γαλεκτίνης-3 [107] και του TGF- β . Από αυτά τα πρώτα προκαλεί βράχυνση της διάρκειας του κολπικού δυναμικού ενεργείας, διαταράσσοντας την ομαλή ενδοκοιλιακή μετάδοση του ηλεκτρικού ερεθίσματος [108], ενώ τα δεύτερα εμπλέκονται στο κοινό μονοπάτι ανάπτυξης ηπατικής και καρδιακής ίνωσης, συμβάλλοντας στην πρόκληση AF [109-111]. Μια ακόμη παράμετρος της κίρρωσης που ενοχοποιείται για την εκδήλωση AF είναι οι συνθήκες έντονου οξειδωτικού stress που επικρατούν, απόρροια αυξημένης συγκέντρωσης προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως IL-6, IL-8 και TNF- α , αλλά και ελευθέρων ριζών οξυγόνου [112-114].

Όσον αφορά το ζήτημα του επιπρόσθετου κλινικού φορτίου που προκαλεί η παρουσία CLD ή/και κίρρωσης σε ασθενείς με AF, τα ευρήματα των μελετών της παρούσας διατριβής που αξιολόγησαν το συγκεκριμένο αντικείμενο [85-86], συνέκλιναν στην άποψη περί αθροιστικής κλινικής επιβάρυνσης, καθώς ανέδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου των ασθενών. Η διαπίστωση αυτή οδηγεί αβίαστα στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης αποτελεί επιτακτική ανάγκη για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Ωστόσο πρέπει να γίνει κατανοητό ότι η αντιθρομβωτική αγωγή, χορηγούμενη επί ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία, δρα επί εντελώς διαφορετικού αιμοστατικού υποστρώματος, καθώς η πλειονότητα αυτών διατηρεί μια επισφαλή και δυνητικά ασταθή αιμοστατική ισορροπία. Πιο συγκεκριμένα σε ότι αφορά τον καταρράκτη της πήξης, καθώς φθίνει η ηπατική λειτουργία και διαταράσσεται η συνθετική ικανότητα του οργάνου, μειώνεται η παραγωγή όλων των παραγόντων που μετέχουν σε αυτή, πλην του VIII, συγχρόνως όμως εκπίπτει και η σύνθεση των φυσικών τους αναστολέων [115]. Σε ότι αφορά την ινωδόλυση, όπως ακριβώς και στον πηκτικό μηχανισμό, παρατηρείται ταυτόχρονη ενεργοποίηση και καταστολή της, καθώς προΐούσης της ηπατικής νόσου ελαττώνεται η παραγωγή πλασμινογόνου, α 2-αντιπλασμίνης και TAFI, ενώ τα επίπεδα t-PA και PAI-1 είναι αυξημένα, λόγω μειωμένης ηπατικής τους κάθαρσης [116].

Σε αυτή την οριακή ισορροπία συμβάλλουν τρεις ακόμη παράγοντες. Ο πρώτος είναι η θρομβοπενία της CLD, απόρροια τόσο μειωμένης παραγωγής PLT, λόγω καταστολής θρομβοποιητίνης, όσο και αυξημένης καταστροφής τους, λόγω

υπερσπληνισμού και σπληνικού εγκλωβισμού τους [117]. Ο δεύτερος είναι τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand (von Willebrand Factor, vWF), λόγω μειωμένης ηπατικής σύνθεσης της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS-13, η οποία τον αποδομεί, γεγονός που προάγει την προσκόλληση των PLT στο υπενδοθήλιο, αντισταθμίζοντας ικανοποιητικά τη μείωση του αριθμού τους [118]. Και ο τρίτος είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, συνέπεια της στάσης στα πυλαία κολποειδή, η οποία ευνοεί την απώλεια των προστατευτικών γλυκοκαλύκων (γλυκοζαμινογλυκανών και ηπαρινοειδών) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα να ευοδώνεται η προσκόλληση και η συσσώρευση των PLT [119] (**εικόνα 5**).



↑ Thrombosis	↑ Bleeding
Increased Platelet-Vessel Wall Interaction	Reduced Platelet-Vessel Wall Interaction
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ von Willebrand factor • ↑ ADAMTS 13 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Platelet count • ↓ Platelet function
High Thrombin Generation	Low Thrombin Generation
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Factor VIII • ↓ Protein C, Protein S • ↓ Antithrombin • ↓ TFPI 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Fibrinogen • ↓ Factor II, V, VII, IX, X, XI
Low Fibrinolysis	High Fibrinolysis
<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Plasminogen • ↑ PAI 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Tissue-plasminogen activator • ↓ Plasmin inhibitor • ↓ TAFI

Εικόνα 5. Αιμοστατική ισορροπία σε ηπατοπαθείς και κίρρωτικούς

Συναθροίζοντας λοιπόν τα δεδομένα, γίνεται αντιληπτό ότι το παλαιότερο δόγμα περί φυσικής αντιπηκτικής ικανότητας (auto-anticoagulation) των ηπατοπαθών έχει πλέον καταρριφθεί. Μάλιστα η έκπτωση των φυσικών ανασταλτών της πήξης, η αύξηση των FVIII και vWF και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με τη συνοδό διαταραχή των υποδοχέων θρομβομοντουλίνης, οδηγούν σε μειωμένη αδρανοποίηση του FIIa, με

συνέπεια υπερπηκτικότητα και συνακόλουθη θρομβοφιλική διάθεση των ηπατοπαθών [120]. Απόδειξη αυτού άλλωστε αποτελεί και ο σχεδόν διπλάσιος κίνδυνος εκδήλωσης θρομβοεμβολικής νόσου σε κίρρωτικούς σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [121], όπως και η συσχέτιση της κίρρωσης με τη θρόμβωση σπλαγχνικών αγγείων και δη της πυλαίας, η οποία αποτελεί τη συχνότερη θρομβωτική επιπλοκή της, σε ποσοστό που αγγίζει ακόμη και το 20% επί εδάφους μη αντιρροπούμενης νόσου [122].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει και η θεωρία ότι μία από τις κύριες αιτίες που προάγουν παθογενετικά την εξελικτική πορεία της κίρρωσης είναι η υπερπηκτικότητα της CLD. Η συγκεκριμένη βασίστηκε σε πειραματικά μοντέλα που κατέδειξαν ότι οι FIIa και FXa συνδέονται με υποδοχείς πρωτεασών των αστεροειδών ηπατοκυττάρων (Protease Activated Receptor-1/2, PAR-1/2), ενεργοποιώντας τα και επάγοντας την ινογένεση [123-124]. Σύμφωνα με αυτή, λοιπόν, η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής θα μπορούσε μελλοντικά να αποτελέσει καινοτόμο στρατηγική αντιμετώπισης της πυλαίας υπέρτασης, οδηγώντας έτσι σε αύξηση του ποσοστού των ηπατοπαθών, που θα ήταν δυνατόν να ωφεληθεί από αυτή, πέρα των κλασικών ενδείξεων (πχ. AF, VTE).

Όσον αφορά τη χορήγηση VKAs σε ασθενείς με NVAf και συνυπάρχουσα CLD, από την παρούσα ανασκόπηση γίνεται αντιληπτό ότι αποτελεί αμφιλεγόμενη θεραπευτική επιλογή για τον πληθυσμό αυτό. Η συγκεκριμένη διαπίστωση απορρέει από το γεγονός ότι η χρήση τους συνοδεύτηκε αφενός μεν από σημαντική μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου και της ολικής θνησιμότητας, σε ποσοστά συγκρίσιμα με εκείνα του γενικού πληθυσμού [125], αφετέρου δε διαπιστώθηκε αξιοσημείωτη αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου, μεγαλύτερη εκείνης του γενικού πληθυσμού [125], η οποία όμως, λόγω διαφορετικού τρόπου καταγραφής των αιμορραγικών συμβαμάτων στις συμπεριληφθείσες μελέτες, δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί επακριβώς. Μάλιστα τα ευρήματα της συγκεκριμένης διατριβής ως προς το σκέλος της ασφάλειας των VKAs σε ηπατοπαθείς βρίσκονται σε απόλυτη αρμονία με εκείνα της μελέτης των Efirid και συνεργατών, η οποία ανέδειξε διπλασιασμό αιμορραγικών συμβαμάτων σε ηπατοπαθείς που έλαβαν VKAs σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [126].

Η ερμηνεία των προαναφερθέντων ευρημάτων θα ήταν δυνατή μέσα από τη συνεκτίμηση των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων των VKAs

[127]. Τα συγκεκριμένα αντιπηκτικά επηρεάζουν την σύνθεση των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη-K παραγόντων πήξης, δηλαδή των FII, FVII, FIX και FX, καθώς και των φυσικών ανασταλτών τους, δηλαδή των πρωτεϊνών C, S και Z, μέσω αναστολής του ένζυμου αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης K (Vitamin-K EpOxide Reductase, VKOR). Μετά τη χορήγηση τους ακολουθεί ταχεία απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα, επιτυγχάνοντας σχεδόν πλήρη βιοδιαθεσιμότητα. Τα VKAs μεταβολίζονται καθ' ολοκληρία στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450, και πιο συγκεκριμένα από τα ισοένζυμα CYP_{1A1/2}, CYP_{2C9} και CYP_{3A4}, ενώ οι νεφροί δεν μετέχουν στη διαδικασία κάθαρσης τους [128]. Συνδέονται σχεδόν στο σύνολό τους με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, ενώ ο χρόνος ημιζωής τους κυμαίνεται μεταξύ 15-58 ωρών για τη βαρφαρίνη και 3-10 για την ασενοκουμαρόλη [127]. Συνεπώς σε περιπτώσεις ηπατικής δυσπραγίας, η έκπτωση της δραστηριότητας του κυτοχρώματος P450, σε συνδυασμό με τη συνυπάρχουσα υπολευκωματιναιμία θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αύξηση του ελεύθερου (δραστικού) κλάσματός τους και συσσωρευτική δράση, η οποία θα ήταν δυνατόν να δικαιολογήσει τον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο επί του πληθυσμού των ηπατοπαθών [129].

Ένα ακόμη, άξιο αναφοράς, στοιχείο σχετικό με τη χορήγηση VKAs σε ηπατοπαθείς είναι η αδυναμία ελέγχου της αντιπηκτικής τους δράσης και η δυσκολία καθορισμού της ακριβούς δοσολογίας που απαιτείται για την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων, καθώς το INR δεν έχει καμία αξιοπιστία. Ο συγκεκριμένος εργαστηριακός δείκτης αποτελεί μέτρο του χρόνου ενεργοποίησης του εξωγενούς μονοπατιού του πήκτικού μηχανισμού, αφού αξιολογεί τη δραστηριότητα των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη-K παραγόντων πήξης, χωρίς όμως να λαμβάνει υπόψη του τα επίπεδα των φυσικών ανασταλτών τους. Ωστόσο σε CLD η παράταση του συμβαδίζει μόνο με τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου, αδυνατώντας να αποτυπώσει τη διακύμανση του θεραπευτικού εύρους των VKAs και συνακόλουθα να διακρίνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή θρόμβωσης [130]. Μόνη κατάλληλη μέθοδος σφαιρικής εκτίμησης της αιμόστασης για τους συγκεκριμένους ασθενείς αποτελεί το θρομβοελαστογράφημα, που καταγράφει τον σχηματισμό, τη δυναμική, τη σταθερότητα και τη λύση του θρόμβου και συνεπώς προσφέρεται για την αξιολόγηση της εύθραυστης αιμοστατικής ισορροπίας [131].

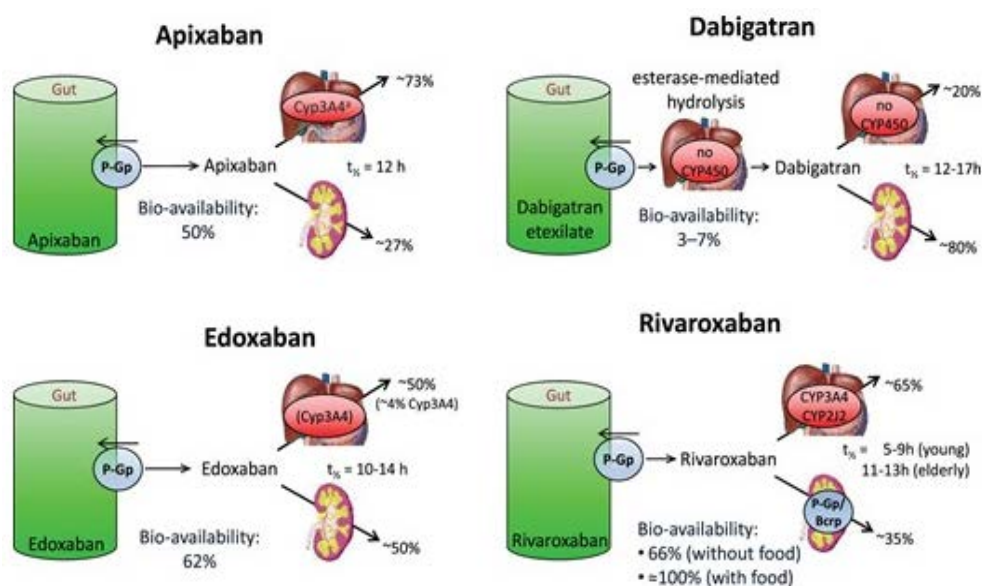
Όσον αφορά τη χρήση NOACs σε ασθενείς με συννοσηρότητα CLD και NVAf, από την παρούσα ανασκόπηση γίνεται αντιληπτό ότι πλεονεκτούν έναντι των

παραδοσιακών στον συγκεκριμένο πληθυσμό, καθώς διαθέτουν καλύτερο θεραπευτικό προφίλ. Αυτή η διαπίστωση απορρέει από το γεγονός ότι η χορήγηση τους συνοδεύτηκε αφενός από μείωση ολικής θνησιμότητας και εφάμιλλη ή/και καλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι των VKAs, αφετέρου από σαφή μείωση ενδοεγκεφαλικών και μικρότερη μείωση μειζόνων αιμορραγιών, με παράλληλη πιθανή τάση αύξησης των γαστρεντερικών, ευρήματα πλήρως συμβατά με το προφίλ των συγκεκριμένων αντιπηκτικών και στον γενικό πληθυσμό [30-31].

Τα προαναφερθέντα συμπεράσματα συμφωνούν με εκείνα των προγενέστερων ανασκοπήσεων [80-82], οι οποίες μετανέλυσαν 6, από τις συμπεριληφθείσες και σε αυτή τη διατριβή, μελέτες [88-93], με μια όμως εξαίρεση. Οι προηγούμενες κατέγραψαν στατιστικά σημαντική [82] ή και μη μείωση των γαστρεντερικών αιμορραγιών [80-81], σε αντίθεση με την παρούσα, η οποία ανέδειξε πιθανή τάση αύξησης τους. Η διαφοροποίηση αυτή οφείλεται πιθανότατα στην αξιολόγηση περισσότερων μελετών και μεγαλύτερου πληθυσμιακού δείγματος από την τρέχουσα διπλωματική σε σχέση με τις πρώτες.

Τα NOACs είναι άμεσοι, εκλεκτικοί, συναγωνιστικοί και αναστρέψιμοι αναστολείς συγκεκριμένων ενεργοποιημένων παραγόντων του πήκτικού μηχανισμού και πιο συγκεκριμένα είτε του FIIa (δαμπιγκατράνη) είτε του FXa (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη) [25]. Το βελτιωμένο θεραπευτικό τους προφίλ στον πληθυσμό των ηπατοπαθών θα μπορούσε να ερμηνευθεί με βάση τις ουσιώδεις διαφορές των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών τους ιδιοτήτων έναντι των παραδοσιακών αντιπηκτικών [132-135]. Μετά τη χορήγηση τους ακολουθεί ταχεία απορρόφηση από τον πεπτικό σωλήνα, με τους αντι-Χα παράγοντες να επιτυγχάνουν αρκετά υψηλή βιοδιαθεσιμότητα, η οποία κυμαίνεται από 50% για την απιξαμπάνη ως και 65% για τους άλλους δυο. Αντιθέτως η δαμπιγκατράνη, η οποία αποτελεί προ-φάρμακο (dabigatran etexilate), αφού μετατραπεί στη δραστική ουσία από τις ηπατικές μικροσωμικές καρβοξυλεστεράσες, εμφανίζει μικρή βιοδιαθεσιμότητα της τάξεως του 5-7%. Ειδοποιός όμως διαφορά μεταξύ των δυο κατηγοριών OACs είναι το γεγονός ότι ο μεταβολισμός των νεότερων δεν βασίζεται αποκλειστικά στην ηπατική βιομετατροπή, αλλά συμμετέχουν σε άλλοτε άλλο ποσοστό και οι νεφροί. Πιο συγκεκριμένα μόνο 20% της δαμπιγκατράνης μεταβολίζεται στο ήπαρ, μέσω γλυκουρονιδίωσης, μηχανισμού ανεξάρτητου του κυτοχρώματος P450, ενώ το υπόλοιπο 80% αποβάλλεται από τους νεφρούς [132]. Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται

στο ήπαρ σε ποσοστό 66% με οξειδωτική αποικοδόμηση από τα ισοένζυμα CYP_{2J2} και CYP_{3A4} του κυτοχρώματος P450, ενώ το υπόλοιπο 33% αποβάλλεται από τους νεφρούς [133]. Η απιξαμπάνη υφίσταται οξειδωτική αποικοδόμηση από τα ισοένζυμα CYP_{3A4} του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε ποσοστό 75%, ενώ το υπόλοιπο 25% αποβάλλεται από τους νεφρούς [134]. Τέλος η εντοξαμπάνη μεταβολίζεται κατά το ήμισυ στο ήπαρ, με ένα ελάχιστο ποσοστό (περίπου 4%) να υφίσταται οξείδωση από τα ισοένζυμα CYP_{3A4} του κυτοχρώματος P450, ενώ το υπόλοιπο 50% αποβάλλεται από τους νεφρούς [135]. Τα NOACs δεσμεύονται από τη λευκωματίνη και τις άλλες μεταφορικές πρωτεΐνες του πλάσματος σε μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με τα VKAs, με τα ποσοστά τους να ξεκινούν από 35% για τον αντι-FIIa παράγοντα και να αγγίζουν το 95% για τη ριβαραξαμπάνη, ενώ ο χρόνος υποδιπλασιασμού τους κυμαίνεται μεταξύ 12-17 ωρών για τη δαμπιγκατράνη, 5-13 για τη ριβαραξαμπάνη, 12 για την απιξαμπάνη και 10-14 για την εντοξαμπάνη (εικόνα 6). Επομένως σε περιπτώσεις CLD, η δυσλειτουργία των ηπατικών μικροσωμικών μηχανισμών, σε συνδυασμό με τη συνυπάρχουσα υπολευκωματιναιμία, θα έχουν ως συνέπεια μικρότερη αύξηση του ελεύθερου (δραστικού) κλάσματος των NOACs έναντι των VKAs, γεγονός ικανό να δικαιολογήσει το βελτιωμένο αιμορραγικό τους προφίλ επί του συγκεκριμένου πληθυσμού.



Εικόνα 6. Μεταβολισμός NOACs

Όσον αφορά τη χορήγηση αντιαμοπεταλιακής αγωγής σε ηπατοπαθείς με συνυπάρχουσα NVAf, από την παρούσα ανασκόπηση διαφαίνεται ότι δεν αποτελεί

εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για τον συγκεκριμένο πληθυσμό, καθώς οδηγώντας σε σχεδόν ταυτόσημο θρομβοεμβολικό και αιμορραγικό κίνδυνο με το control group, δεν προσφέρει κανένα ουσιαστικό κλινικό όφελος. Μάλιστα η συγκεκριμένη διαπίστωση βρίσκεται σε απόλυτη αρμονία με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC σχετικά με τη θρομβοπροφύλαξη του γενικού πληθυσμού με AF, όπου υπάρχει ισχυρή σύσταση αποφυγής των αντιαμοπεταλιακών (σύσταση IIIA) [20].

Η ESC και η EHRA, είναι οι μόνες καρδιολογικές εταιρείες διεθνώς, οι οποίες στις πρόσφατες οδηγίες τους [20, 78] κάνουν μνεία στο ζήτημα της θρομβοπροφύλαξης επί ασθενών με NVAF και συνυπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, αποφεύγοντας όμως να δώσουν σαφείς κατευθυντήριες γραμμές. Ουσιαστικά οι συστάσεις τους αποτελούν έναν οδικό χάρτη χρήσης των NOACs στα διάφορα στάδια της κίρρωσης, βασισμένο σε μελέτες φαρμακοκινητικής [136-139], καθώς από τη διεθνή βιβλιογραφία απουσιάζουν οι μελέτες εκείνες, προοπτικές και RCTs, που θα μπορούσαν να αποτελέσουν αξιόπιστα εργαλεία διερεύνησης του θέματος. Πιο συγκεκριμένα στη αντιρροπούμενη (CTP-A) και την προχωρημένου σταδίου κίρρωση (CTP-C) οι οδηγίες είναι ενιαίες για τους τέσσερις παράγοντες, προτείνοντας χορήγηση τους χωρίς καμία τροποποίηση δοσολογίας στην πρώτη περίπτωση και συστήνοντας πλήρη αποφυγή τους στη δεύτερη. Σε αντιδιαστολή, στη μέτριας βαρύτητας νόσο (CTP-B) διαπιστώνεται διαφορετική αντιμετώπιση των συγκεκριμένων φαρμάκων, καθώς συστήνεται προσεκτική χορήγηση όλων, χωρίς όμως σαφή καθορισμό δοσολογίας, πλην της ριβαροξαμπάνης η οποία εξαιρείται εντελώς. Η διαφοροποίηση αυτή οφείλεται στη δυσμενέστερη συμπεριφορά που επέδειξε το συγκεκριμένο NOAC έναντι των υπολοίπων στη συγκριτική φαρμακοκινητική τους μελέτη επί ασθενών με μέτρια βαρύτητα κίρρωσης (CTP-B) [140]. Οι οδηγίες ολοκληρώνονται με την επισήμανση ότι οι ιδανικές συνθήκες έναρξης και χρήσης των NOACs στον συγκεκριμένο πληθυσμό προϋποθέτουν παρακολούθηση του (follow-up) από εξειδικευμένα κέντρα με δυνατότητα διεπιστημονικής προσέγγισης από ομάδες διαφορετικών ειδικοτήτων, όπως καρδιολόγων, ηπατολόγων και αιματολόγων [78].

Όσον αφορά το ενδεχόμενο πρόκλησης DILI από τη χρήση OACs, για τα VKAs, η πολυετής χρήση τους στην κλινική πρακτική έχει αποκλείσει οποιαδήποτε τέτοια πιθανότητα. Αλλά και στην ομάδα των NOACs, με μόνη εξαίρεση αυτή της φαρμακευτικά επαγόμενης ηπατοτοξικότητας της ξιμελαγκατράνης, του αρχέτυπου άμεσου αναστολέα FIIa [76-77], το σύνολο των δεδομένων συνέκλιναν στο

συμπέρασμα περί εξαιρετικού προφίλ ηπατικής ασφάλειας. Όλες οι πιλοτικές τους μελέτες πάνω στο αντικείμενο της θρομβοπροφύλαξης τόσο επί ασθενών με NVAF [26-29] όσο και με VTE [141-144], ανέδειξαν χαμηλότερα ποσοστά ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τα VKAs (**εικόνα 7**). Το συμπέρασμα αυτό επιβεβαιώθηκε και από σειρά μεταγενέστερων ερευνών. Οι Caldeira και συνεργάτες στη μετανάλυση τους διαπίστωσαν ότι τα NOACs ως σύνολο, αλλά και καθένας από τους επιμέρους παράγοντες, δεν αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης DILI σε σχέση με τα παραδοσιακά αντιπηκτικά [145], ενώ παρόμοια ήταν τα συμπεράσματα τόσο της Καναδικής αναδρομικής μελέτης των Douros και συνεργατών [146], όσο και της Γαλλικής των Maura και συνεργατών [147]. Ακόμη 2 μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση NOACs συνοδεύεται από χαμηλότερο ποσοστό DILI σε σχέση με τα VKAs, με την επισήμανση ότι η δαμπικατράνη φαίνεται να συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας σε σχέση με τους αντι-Χα παράγοντες. Η πρώτη ήταν η προοπτική μελέτη των Alonso και συνεργατών, η οποία βασισμένη στα ηλεκτρονικά αρχεία ενός μεγάλου ασφαλιστικού φορέα των ΗΠΑ, παρακολούθησε 113.717 ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα NVAF [148], ενώ η δεύτερη η αναδρομική μελέτη των Zhao και συνεργατών, η οποία, χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων του εθνικού ασφαλιστικού συστήματος του Χονγκ-Κονγκ, συνέκρινε τον κίνδυνο πρόκλησης DILI από τις δυο κατηγορίες OACs επί 13.698 ασθενών με NVAF [149].




Trial	NOAC	NOAC	Warfarin	Odds Ratio (95% CI)*
AF trials				
RE-LY†	Dabigatran	13/6,076 (0.2)	21/6,022 (0.3)	0.61 (0.30-1.22)
ROCKET-AF	Rivaroxaban	33/7,111 (0.5)	35/7,125 (0.5)	0.94 (0.58-1.52)
ARISTOTLE	Apixaban	30/8,788 (0.3)	31/8,756 (0.4)	0.96 (0.58-1.59)
ENGAGE AF-TIMI 48‡	Edoxaban	15/7,012 (0.2)	10/7,012 (0.1)	1.50 (0.67-3.34)
VTE trials				
RE-COVER	Dabigatran	2/1,055 (0.2)	4/1,106 (0.4)	0.52 (0.09-2.86)
RE-MEDY	Dabigatran	2/1,430 (0.1)	1/1,426 (0.1)	1.99 (0.18-22.03)
EINSTEIN DVT	Rivaroxaban	2/1,682 (0.1)	4/1,648 (0.2)	0.48 (0.08-2.67)
HOKUSAI-VTE	Edoxaban	0/3,878	2/3,865 (0.05)	0.19 (0.009-4.15)

Εικόνα 7. Καταγραφή συμβαμάτων DILI στις πιλοτικές μελέτες των NOACs

Συγκεράζοντας λοιπόν τα δεδομένα της παρούσας διατριβής με αυτά των προγενέστερων μετα-αναλύσεων [80-82] και τις κατευθυντήριες οδηγίες των ESC και EHRA [20, 78], θα μπορούσαμε να καταλήξουμε στον παρακάτω αλγόριθμο:

- Σε ασθενείς με ήπια CLD και αντιρροπούμενη κίρρωση (CTP-A), τα NOACs (χωρίς τροποποίηση δοσολογίας) αποτελούν την ασφαλέστερη θεραπευτική επιλογή.
- Σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας κίρρωση (CTP-B), τα NOACs (πλην της ριβαροξαμπάνης) εξακολουθούν να πλεονεκτούν έναντι των VKAs.
- Σε κίρρωτικούς τελικού σταδίου (CTP-C) και υπό την προϋπόθεση ότι τα οφέλη από τη χορήγηση OACs υπερκεράζουν τον κίνδυνο εκτροπής της εύθραυστης αιμοστατικής ισορροπίας προς την κατεύθυνση της αιμορραγίας, τα VKAs αποτελούν μέχρι σήμερα τη μόνη λύση (**εικόνα 8**).

Assess Severity of Liver Disease (Child-Pugh Score)			
Measure	1 Point	2 Points	3 Points
Total bilirubin, mg/dL	<2	2-3	>3
Serum albumin, g/dL	>3.5	2.8-3.5	<2.8
International normalized ratio	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ascites	None	Mild	Mod/Severe
Encephalopathy	None	Grade I-II	Grade III-IV

 Child-Pugh A (5-6) All NOACs Warfarin (INR 2-3)	 Child-Pugh B (7-9) NOACs with caution [§] Warfarin (INR 2-3)	 Child-Pugh C (10-15) No NOACs Warfarin (INR 2-3)
---	---	---

Εικόνα 8. Προτεινόμενος αλγόριθμος σε ηπατοπαθείς με συνυπάρχουσα NVAF

Στην παρούσα ανασκόπηση υπάρχουν όμως και κάποιοι αξιοσημείωτοι περιορισμοί (limitations). Πρώτον οι περισσότερες μελέτες χαρακτηρίζονταν από μικρού μεγέθους πληθυσμιακά δείγματα (small-scale studies), με συνέπεια τον κίνδυνο πιθανής εισαγωγής συστηματικών σφαλμάτων. Δεύτερον το σύνολο σχεδόν των δεδομένων προήλθε από αναδρομικές μελέτες, λόγω απουσίας προοπτικών και RCTs, γεγονός που επίσης προδιέθεσε σε πιθανή δημιουργία συστηματικών σφαλμάτων (selection and confounding bias). Τρίτον στις μελέτες δεν υπήρχε ενιαίος καθορισμός της έννοιας της ηπατικής δυσλειτουργίας, με συνέπεια σημαντική ανομοιογένεια των αξιολογηθέντων πληθυσμών. Τέταρτον το σύνολο σχεδόν των συμπεριληφθέντων ηπατοπαθών (92%) προέρχονταν από τον γεωγραφικό χώρο της Νοτιοανατολικής Ασίας, όπου οι κάτοικοι έχουν διαφορετικά βιομετρικά χαρακτηριστικά, υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών συμβαμάτων [150] και διαφορετική ανταπόκριση στη δράση τόσο των παραδοσιακών [151] όσο και των

νεότερων αντιπηκτικών [152] σε σχέση με τους μη Ασιάτες, γεγονός που κάνει επισφαλή τη γενίκευση των συμπερασμάτων στον Καυκάσιο πληθυσμό. Πέμπτον στις μελέτες υπήρξε διαφορετικός ορισμός των ελασσόνων και μειζόνων αιμορραγικών συμβαμάτων, με ορισμένες από αυτές να χρησιμοποιούν τα κριτήρια του ISTH και άλλες να χρησιμοποιούν διαφορετικά κριτήρια, με συνέπεια την ετερογένεια και τη δυσχερή συγκριτική αξιολόγηση των ευρημάτων τους. Έκτον στις μελέτες συμπεριελήφθησαν ελάχιστοι ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο και μη αντιρροπούμενη κίρρωση (CTP-C), γεγονός που δεν επιτρέπει τη γενίκευση των συμπερασμάτων σε αυτή την ιδιαίτερος ευπαθή ομάδα.

Κεφάλαιο 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

AF και CLD αποτελούν δυο εξαιρετικά σοβαρά και συχνά προβλήματα δημόσιας υγείας, ενώ ο επιπολασμός της δεύτερης αναμένεται να εκτοξευθεί μέσα στην επόμενη δεκαετία, λόγω αύξησης του ποσοστού της παχυσαρκίας και συνακόλουθα της NAFLD. Οι συγκεκριμένες κλινικές οντότητες συνδέονται μεταξύ τους με σχέση αλληλεξάρτησης, ενώ όταν η CLD συνυπάρχει με την συγκεκριμένη υπερκοιλιακή αρρυθμία επιπροσθέτει, στον ήδη γνωστό θρομβοεμβολικό κίνδυνο της AF, μια σημαντική επιβάρυνση του καρδιαγγειακού συστήματος. Συνεπώς η θρομβοπροφύλαξη σε ηπατοπαθείς με CHA₂DS₂-VASc score τουλάχιστον 1, ανεξαρτήτως φύλου, αποτελεί επιτακτική ανάγκη, καθώς το παλαιότερο δόγμα περί φυσικής αντιπηκτικής τους ικανότητας έχει πλέον καταρριφθεί.

Ωστόσο η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ηπατοπαθείς με συνυπάρχουσα AF αποτελεί κλινική πρόκληση, καθώς η εύθραυστη αιμοστατική τους ισορροπία μπορεί εύκολα να εκτραπεί. Όλα τα δεδομένα σχετικά με το θεραπευτικό προφίλ των OACs σε αυτόν τον πληθυσμό προέρχονται από φαρμακοκινητικές μελέτες και αναδρομικές έρευνες μικρού πληθυσμιακού δείγματος. Οι κατευθυντήριες γραμμές των περισσότερων καρδιολογικών εταιρειών δεν αναφέρονται στο ζήτημα, ενώ όσες λίγες ασχολούνται με αυτό, το αντιμετωπίζουν ακροθιγώς, αποφεύγοντας να δώσουν σαφείς οδηγίες.

Από την παρούσα διατριβή διαφαίνεται ότι μεταξύ των δυο κατηγοριών αντιπηκτικών, τα NOACs αποτελούν την προσφορότερη επιλογή για τους ηπατοπαθείς και τους κίρρωτικούς αρχικού (CTP-A) και ενδιάμεσου σταδίου βαρύτητας (CTP-B), καθώς διαθέτουν καλύτερο θεραπευτικό προφίλ, παρόμοιο με αυτό που έχουν στον γενικό πληθυσμό. Αντιθέτως για κίρρωτικούς τελικού σταδίου (CTP-C) και υπό την προϋπόθεση ότι τα οφέλη από τη χορήγηση OACs υπερκεράζουν τον κίνδυνο εκτροπής της αιμοστατικής ισορροπίας προς την κατεύθυνση της αιμορραγίας, τα VKAs αποτελούν μέχρι σήμερα τη μόνη λύση.

Αποτελεί λοιπόν αδήριτη ανάγκη η υιοθέτηση μιας αποτελεσματικής αντιπηκτικής στρατηγικής για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της συγκεκριμένης ευπαθούς πληθυσμιακής ομάδας. Για τον σκοπό αυτό απαιτείται η διενέργεια άρτια δομημένων και οργανωμένων προοπτικών μελετών και κυρίως RCTs, για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των OACs στους

ηπατοπαθείς και ιδίως σε εκείνους με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Τέλος είναι απαραίτητη η σύγκλιση μιας διεπιστημονικής επιτροπής, η οποία μέσα από τη συνεργασία των σχετικών ειδικοτήτων, θα δημιουργήσει έναν πρακτικό οδηγό καθοδήγησης των ιατρών που θα κληθούν να συνταγογραφήσουν OACs στους συγκεκριμένους ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1]. **Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et.al.** “Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study”, *Circulation*, 2014;129(8):837-847.
- [2]. **Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., et.al.** “American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association”, *Circulation*, 2019;139(10):e56-e528.
- [3]. **Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., et.al.** “Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective”, *Clin Epidemiol*, 2014;6:213-220.
- [4]. **Colilla S., Crow A., Petkun W., et.al.** “Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population”, *Am J Cardiol*, 2013;112(8):1142-1147.
- [5]. **Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J., et.al.** “Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060”, *Eur Heart J*, 2013;34(35):2746-2751.
- [6]. **Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., et.al.** “Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study”, *Eur Heart J*, 2006;27(8):949-953.
- [7]. **Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., et.al.** “Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study”, *Circulation*, 2004;110(9):1042-1046.
- [8]. **Magnussen C., Niiranen T.J., Ojeda F.M., et.al.** “BiomarCaRE Consortium. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe)”, *Circulation*, 2017;136(17):1588-1597.
- [9]. **Staerk L., Wang B., Preis S.R., et.al.** “Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: Cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study”, *BMJ*, 2018;361:k1453.

- [10]. **Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M., et.al.** “Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study”, *Stroke*, 1996;27(10):1760-1764.
- [11]. **Kalantarian S., Stern T.A., Mansour M., et.al.** “Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: A meta-analysis”, *Ann Intern Med*, 2013;158(5):338-346.
- [12]. **Freeman J.V., Simon D.N., Go A.S., et.al.** “Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From ORBIT-AF”, *Circ Cardiovasc Qual Outc*, 2015;8(4):393-402.
- [13]. **Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson I.L., et.al.** “All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: A Swedish nationwide long-term case-control study”, *Eur Heart J*, 2013;34(14):1061-1067.
- [14]. **Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., et.al.** “Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study”, *Circulation*, 1998;98(10):946-952.
- [15]. **Kirchhof P., Schmalowsky J., Pittrow D., et.al.** “ATRIUM Study Group. Management of patients with atrial fibrillation by primary-care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry”, *Clin Cardiol*, 2014;37(5):277-284.
- [16]. **Meyre P., Blum S., Berger S., et.al.** “Risk of Hospital Admissions in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis”, *Can J Cardiol*, 2019;35(10):1332-1343.
- [17]. **Steinberg B.A., Kim S., Fonarow G.C., et.al.** “Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)”, *Am Heart J*, 2014;167(5):735-742.
- [18]. **Kim M.H., Johnston S.S., Chu B.C., et.al.** “Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States”, *Circ Cardiovasc Qual Outc*, 2011;4(3):313-320.
- [19]. **Lip G.Y.** “The ABC pathway: An integrated approach to improve AF management”, *Nat Rev Cardiol*, 2017;14(11):627-628.

- [20]. **Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et.al.** “ESC Scientific Document Group. 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”, *Eur Heart J*, 2021;42(5):373-498.
- [21]. **Zhu W.G., Xiong Q.M., Hong K.** “Meta-analysis of CHADS2 versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation”, *Tex Heart Inst J*, 2015;42(1):6-15.
- [22]. **Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., et.al.** “Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The euro heart survey on atrial fibrillation”, *Chest*, 2010;137(2):263-272.
- [23]. **Gómez-Outes A., Suárez-Gea M.L., Calvo-Rojas G., et.al.** “Discovery of anticoagulant drugs: A historical perspective”, *Curr Drug Discov Tech*, 2012;9(2):83-104.
- [24]. **Shameem R., Ansell J.** “Disadvantages of VKA and requirements for novel anticoagulants”, *Best Pract. Res. Clin Haematol*, 2013;26(2):103-114.
- [25]. **Harder S., Graff J.** “Novel oral anticoagulants: Clinical pharmacology, indications and practical considerations”, *Eur J Clin Pharmacol*, 2013;69(9):1617-1633.
- [26]. **Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et.al., RE-LY Steering Committee and Investigators.** “Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation”, *N Engl J Med*, 2009;361(12):1139-1151.
- [27]. **Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et.al., ROCKET AF Investigators.** “Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation”, *N Engl J Med*, 2011;365(10):883-891.
- [28]. **Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et.al., ARISTOTLE Committees and Investigators.** “Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation”, *N Engl J Med*, 2011;365:981-992.

- [29]. **Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et.al., ENGAGE AF-TIMI Investigators.** “Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation”, *N Engl J Med*, 2013;369:2093-2104.
- [30]. **Gómez-Outes A., Terleira-Fernández A.I., Calvo-Rojas G., et.al.** “Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups”, *Thrombosis*, 2013;2013:640723.
- [31]. **Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et.al.** “Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized trials”, *Lancet*, 2014;383(9921):955-962.
- [32]. **Almarshad F., Alaklabi A., Bakhsh E., et.al.** “Use of direct oral anticoagulants in daily practice”, *Am J Blood Res*, 2018;8(4):57-72.
- [33]. **Bauer K.A.** “Pros and cons of new oral anticoagulants”, *Hematol Am Soc*, 2013;2013:464-470.
- [34]. **Riva N., Ageno W.** “Pros and cons of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants”, *Semin Thromb Hemost*, 2015;41(2):178-187.
- [35]. **January C.T., Wann L.S., Calkins H., et.al.** “2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society”, *J Am Coll Cardiol*, 2019;74(1):104-132.
- [36]. **Andrade J.G., Aguilar M., Atzema C., et.al.** “Members of the Secondary Panel. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation”, *Can J Cardiol*, 2020;36(12):1847-1948.
- [37]. **Doost A., Alasady M., Scott P.** “National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation 2018”, *Heart Lung Circ*, 2019;28(5):e106-107.

- [38]. **Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B.** “Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis”, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020;18(12):2650-2666.
- [39]. **Kim D., Li A.A., Gadiparthi C., et.al.** “Changing Trends in Etiology-Based Annual Mortality From Chronic Liver Disease, From 2007 Through 2016”, *Gastroenterology*, 2018;155(4):1154-1163.
- [40]. **Marcellin P., Kutala B.K.** “Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening”, *Liver Int*, 2018;38 Suppl 1:2-6.
- [41]. **Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., et.al.** “Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes”, *Hepatology*, 2016;64(1):73-84.
- [42]. **Younossi Z., Tacke F., Arrese M., et.al.** “Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis”, *Hepatology*, 2019;69(6):2672-2682.
- [43]. **Pinzani M., Rosselli M., Zuckermann M.** “Liver cirrhosis”, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011;25(2):281-290.
- [44]. **Mokdad A.A., Lopez A.D., Shahrzaz S., et.al.** “Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: A systematic analysis”, *BMC Med*, 2014;12:145.
- [45]. **Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., et.al.** “The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data”, *J Hep*, 2013;58:593-608.
- [46]. **Peng Y., Qi X., Guo X.** “Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies”, *Medicine (Baltimore)*, 2016;95(8):e2877.
- [47]. **Tsoris A., Marlar C.A.** “Use of the Child Pugh score in liver disease”, *In: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2021 Jan.
- [48]. **Kamath P.S., Kim W.R.** “Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD)”, *Hepatology*, 2007;45(3):797-805.
- [49]. **Rui L.** “Energy metabolism in the liver”, *Compr Physiol*, 2014;4(1):177-197.

- [50]. **Quistorff B.** “Metabolic heterogeneity of liver parenchymal cells”, *Essays Biochem*, 1990;25:83-136.
- [51]. **Ogu C.C., Maxa J.L.** “Drug interactions due to cytochrome P450”, *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2000;13(4):421-423.
- [52]. **Lynch T., Price A.** “The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects”, *Am Fam Phys*, 2007;76(3):391-396.
- [53]. **Levitt D.G., Levitt M.D.** “Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements”, *Int J Gen Med*, 2016;9:229-255.
- [54]. **Palta S., Saroa R., Palta A.** “Overview of the coagulation system”, *Indian J Anaesth*, 2014;58(5):515-523.
- [55]. **Longstaff C., Kolev K.** “Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis”, *J Thromb Haemost*, 2015;13 Suppl 1:S98-105.
- [56]. **Spinella R., Sawhney R., Jalan R.** “Albumin in chronic liver disease: structure, functions and therapeutic implications”, *Hepatol Int*, 2016;10(1):124-132.
- [57]. **Villeneuve J.P., Pichette V.** “Cytochrome P450 and liver diseases”, *Curr Drug Metab*, 2004;5(3):273-282.
- [58]. **Tripodi A., Mannucci P.M.** “The coagulopathy of chronic liver disease”, *N Engl J Med*, 2011;365(2):147-156.
- [59]. **Wijarnprecha K., Boonpheng B., Thongprayoon C., et.al.** “The association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: A meta-analysis”, *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017;41(5):525-532.
- [60]. **Mantovani A., Dauriz M., Sandri D., et.al.** “Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: An updated meta-analysis”, *Liver Int*, 2019;39(4):758-769.
- [61]. **Roh J.H., Lee J.H., Lee H., et.al.** “Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset atrial fibrillation in healthy adults”, *Liver Int*, 2020;40(2):338-346.

- [62]. **Whitsett M., Wilcox J., Yang A., et.al.** “Atrial fibrillation is highly prevalent yet undertreated in patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis”, *Liver Int*, 2019;39(5):933-940.
- [63]. **Villanova N., Moscatiello S., Ramilli S., et.al.** “Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease”, *Hepatol*, 2005;42(2):473-480.
- [64]. **Stols-Gonçalves D., Hovingh G.K., Nieuwdorp M., et.al.** “NAFLD and Atherosclerosis: Two Sides of the Same Dysmetabolic Coin?”, *Trends Endocrinol Metab*, 2019;30(12):891-902.
- [65]. **Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., et.al.** “Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease”, *World J Gastroenterol*, 2007;13(10):1579-1584.
- [66]. **Hu J., Xu Y., He Z., et.al.** “Increased risk of cerebrovascular accident related to non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis”, *Oncotarget*, 2017;9(2):2752-2760.
- [67]. **Li H., Hu B., Wei L., et.al.** “Non-alcoholic fatty liver disease is associated with stroke severity and progression of brainstem infarctions”, *Eur J Neurol*, 2018;25(3):577-e34.
- [68]. **Chokesuwattanaskul R., Thongprayoon C., Bathini T., et.al.** “Epidemiology of atrial fibrillation in patients with cirrhosis and clinical significance: A meta-analysis”, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019;31(4):514-519.
- [69]. **Huang W.A., Dunipace E.A., Sorg J.M., et.al.** “Liver Disease as a Predictor of New-Onset Atrial Fibrillation”, *J Am Heart Assoc*, 2018;7(15):e008703.
- [70]. **Lee H., Choi E.K., Rhee T.M., et.al.** “Cirrhosis is a risk factor for atrial fibrillation: A nationwide, population-based study”, *Liver Int*, 2017;37(11):1660-1667.
- [71]. **Mwalitsa J.P., Maimone S., Filomia R., et.al.** “Atrial fibrillation in patients with cirrhosis”, *Liver Int*, 2016;36(3):395-400.
- [72]. **Zamirian M., Sarmadi T., Aghasadeghi K., et.al.** “Liver cirrhosis prevents atrial fibrillation: A reality or just an illusion?”, *J Cardiovasc Dis Res*, 2012;3(2):109-112.

- [73]. **Bhatia S., Mallam S., Singh V., et.al.** “Atrial fibrillation is associated with worse outcomes in patients with cirrhosis”, *J Am Coll Cardiol*, 2017;69(11):493-494.
- [74]. **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;12(7):342-350.
- [75]. **Julia S., James U.** “Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide”, *Eur Cardiol*, 2012;12(1):40-45.
- [76]. **Schulman S., Wåhlander K., Lundström T., et.al.** “THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran”, *N Engl J Med*, 2003;349(18):1713-1721.
- [77]. **Keisu M., Andersson T.B.** “Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran”, *Handb Exp Pharmacol*, 2010;19(6):407-418.
- [78]. **Steffel J., Collins R., Antz M., et.al.** “2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation”, *Europace*, 2021:euab065.
- [79]. **Chokesuwattanaskul R., Thongprayoon C., Bathini T., et.al.** “Efficacy and safety of anticoagulation for atrial fibrillation in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis”, *Dig Liver Dis*, 2019;51(4):489-495.
- [80]. **Fu Y., Zhu W., Zhou Y., et.al.** “Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review”, *Am J Cardiovasc Drugs*, 2020;20(2):139-147.
- [81]. **Huang Z.C., Li C.Q., Liu X.Y., et.al.** “Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review”, *In: Cardiovasc Drugs Ther*, 2020 Sep.
- [82]. **Violi F., Vestri A., Menichelli D., et.al.** “Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Liver Disease: An Exploratory Meta-Analysis”, *Hepatol Commun*, 2020;4(7):1034-1040.
- [83]. **Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., et.al.** “The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration”, *J Clin Epidemiol*, 2009;62:1-34.

- [84]. **Lee S.J., Uhm J.S., Kim J.Y., et.al.** “The safety and efficacy of vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis”, *Int J Cardiol*, 2015;180:185-191.
- [85]. **Lai H.C., Chien W.C., Chung C.H., et.al.** “Atrial fibrillation, liver disease, antithrombotics and risk of cerebrovascular events: A population-based cohort study”, *Int J Cardiol*, 2016;223:829-837.
- [86]. **Kuo L., Chao T.F., Liu C.J., 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.
- [87]. **Choi J., Kim J., Shim J.H., et.al.** “Risks Versus Benefits of Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Cirrhotic Patients”, *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017;70(4):255-262.
- [88]. **Goriacko P., Veltri K.T.** “Safety of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with chronic liver disease and atrial fibrillation”, *Eur J Haematol*, 2018;100(5):488-493.
- [89]. **Pastori D., Lip G.Y., Farcomeni A., et.al.** “ATHERO-AF study group. Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants”, *Int J Cardiol*, 2018;264:58-63.
- [90]. **Wang C.L., Wu V.C., Kuo C.F., et.al.** “Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients With Impaired Liver Function: A Retrospective Cohort Study”, *J Am Heart Assoc*, 2018;7(15):e009263.
- [91]. **Lee H.F., Chan Y.H., Chang S.H., et.al.** “Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant and Warfarin in Cirrhotic Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation”, *J Am Heart Assoc*, 2019;8(5):e011112.
- [92]. **Lee S.R., Lee H.J., Choi E.K., et.al.** “Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Liver Disease”, *J Am Coll Cardiol*, 2019;73(25):3295-3308.
- [93]. **Qamar A., Antman E.M., Ruff C.T., et.al.** “Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and History of Liver Disease”, *J Am Coll Cardiol*, 2019;74(2):179-189.

- [94]. **Serper M., Weinberg E.M., Cohen J.B., et.al.** “Mortality and Hepatic Decompensation in Patients With Cirrhosis and Atrial Fibrillation Treated With Anticoagulation”, *Hepatology*, 2021;73(1):219-232.
- [95]. **Yoo S.Y., Kim E., Nam G.B., et.al.** “Safety of Direct Oral Anticoagulants Compared to Warfarin in Cirrhotic Patients with Atrial Fibrillation”, *Korean J Intern Med*, 2021;4(2):344-379.
- [96]. **Schulman S., Kearon C.** “Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients”, *J Thromb Haemost*, 2005;3(4):692-694.
- [97]. **Abed H.S., Samuel C.S., Lau D.H., et.al.** “Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation”, *Heart Rhythm*, 2013;10(1):90-100.
- [98]. **Petta S., Argano C., Colomba D., et.al.** “Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Association with the severity of liver disease”, *J Hep*, 2015;62(4):928-933.
- [99]. **VanWagner L.B., Wilcox J.E., Colangelo L.A., et.al.** “Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study”, *Hepatology*, 2015;62(3):773-783.
- [100]. **Nagarakanti R., Ezekowitz M.** “Diastolic dysfunction and atrial fibrillation”, *J Interv Card Electrophysiol*, 2008;22(2):111-118.
- [101]. **Iacobellis G., Bianco A.C.** “Epicardial adipose tissue: Emerging physiological, pathophysiological and clinical features”, *Trends Endocrinol Metab*, 2011;22(11):450-457.
- [102]. **Chen P.S., Chen L.S., Fishbein M.C., et.al.** “Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: Pathophysiology and therapy”, *Circ Res*, 2014;114(9):1500-1515.
- [103]. **Shen M.J., Zipes D.P.** “Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias”, *Circ Res*, 2014;114(6):1004-1021.

- [104]. **Møller S., Bendtsen F.** “The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis”, *Liver Int*, 2018;38(4):570-580.
- [105]. **Nagarakanti R., Ezekowitz M.** “Diastolic dysfunction and atrial fibrillation”, *J Interv Card Electrophysiol*, 2008;22(2):111-118.
- [106]. **Hunt S., Vaamonde C.A., Rattassi T., et.al.** “Circulating levels of vasoactive intestinal polypeptide in liver disease”, *Arch Intern Med*, 1979;139(9):994-996.
- [107]. **Gudowska M., Gruszewska E., Cylwik B., et.al.** “Galectin-3 Concentration in Liver Diseases”, *Ann Clin Lab Sci*, 2015;45(6):669-673.
- [108]. **Xi Y., James Chao Z.Y., Yan W., et.al.** “Neuronally released vasoactive intestinal polypeptide alters atrial electrophysiological properties and may promote atrial fibrillation”, *Heart Rhythm*, 2015;12(6):1352-1361.
- [109]. **Lippi G., Cervellin G., Sanchis-Gomar F., et.al.** “Galectin-3 in atrial fibrillation: Simple bystander, player or both?”, *Clin Biochem*, 2015;48:818-822.
- [110]. **Ho J.E., Yin X., Levy D., et.al.** “Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community”, *Am Heart J*, 2014;167(5):729-734.
- [111]. **Xu F., Liu C., Zhou D., et.al.** “TGF- β /SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis”, *J Histochem Cytochem*, 2016;64(3):157-167.
- [112]. **Martínez-Esparza M., Tristán-Manzano M., Ruiz-Alcaraz A.J., et.al.** “Inflammatory status in human hepatic cirrhosis”, *World J Gastroenterol*, 2015;21(41):11522-11541.
- [113]. **Vairappan B.** “Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress”, *World J Hepatol*, 2015;7:443-459.
- [114]. **Harada M., Van Wagoner D.R., Nattel S.** “Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management”, *Circ J*, 2015;79(3):495-502.
- [115]. **Mammen E.F.** “Coagulation abnormalities in liver disease”, *Hematol Oncol Clin North Am*, 1992;6(6):1247-1257.
- [116]. **Leebeek F.W., Rijken D.C.** “The Fibrinolytic Status in Liver Diseases”, *Semin Thromb Hemost*, 2015;41(5):474-480.

- [117]. **Moore A.H.** “Thrombocytopenia in Cirrhosis: A Review of Pathophysiology and Management Options”, *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 2019;14(5):183-186.
- [118]. **Lisman T., Bongers T.N., Adelmeijer J., et.al.** “Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity”, *Hepatol*, 2006;44(1):53-61.
- [119]. **Shalaby S., Simioni P., Campello E., et.al.** “Endothelial Damage of the Portal Vein is Associated with Heparin-Like Effect in Advanced Stages of Cirrhosis”, *Thromb Haemost*, 2020;120(8):1173-1181.
- [120]. **Groeneveld D., Porte R.J., Lisman T.** “Thrombomodulin-modified thrombin generation testing detects a hypercoagulable state in patients with cirrhosis regardless of the exact experimental conditions”, *Thromb Res*, 2014;134(3):753-756.
- [121]. **Ambrosino P., Tarantino L., Di Minno G., et.al.** “The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis”, *Thromb Haemost*, 2017;117(1):139-148.
- [122]. **Mantaka A., Augoustaki A., Kouroumalis E.A., et.al.** “Portal vein thrombosis in cirrhosis: diagnosis, natural history, and therapeutic challenges”, *Ann Gastroenterol*, 2018;31(3):315-329.
- [123]. **Fiorucci S., Antonelli E., Distrutti E., et.al.** “PAR-1 antagonism protects against experimental liver fibrosis. Role of proteinase receptors in stellate cell activation”, *Hepatol*, 2004;39(2):365-375.
- [124]. **Borensztajn K., von der Thüsen J.H., Peppelenbosch M.P., et.al.** “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.
- [125]. **Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I.** “Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation”, *Ann Intern Med*, 2007;146(12):857-867.
- [126]. **Efird L.M., Mishkin D.S., Berlowitz D.R., et.al.** “Stratifying the risks of oral anticoagulation in patients with liver disease”, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2014;7(3):461-467.

- [127]. **Holford N.H.** “Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship”, *Clin Pharmacokinet*, 1986;11(6):483-504.
- [128]. **Ansell J., Hirsh J., Hylek E., et.al.** “Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th Edition”, *Chest*, 2008;133(6 Suppl):160-198.
- [129]. **Lauschke V.M., Ingelman-Sundberg M.** “The importance of patient-specific factors for hepatic drug response and toxicity”, *Int J Mol Sci*, 2016;17:1714.
- [130]. **Shah N.L., Caldwell S.H.** “Assessing the risk of bleeding and clotting in cirrhosis”, *Clin Liver Dis*, 2016;7(2):26-28.
- [131]. **Shenoy A., Intagliata N.M.** “Thromboelastography and Utility in Hepatology Practice”, *Clin Liver Dis*, 2020;16(4):149-152.
- [132]. **Stangier J., Rathgen K., Stähle H., et.al.** “The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects”, *Br J Clin Pharmacol*, 2007;64(3):292-303.
- [133]. **Mueck W., Stampfuss J., Kubitzka D., et.al.** “Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban”, *Clin Pharmacokinet*, 2014;53(1):1-16.
- [134]. **Raghavan N., Frost C.E., Yu Z., et.al.** “Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans”, *Drug Metab Dispos*, 2009;37(1):74-81.
- [135]. **Ogata K., Mendell-Harary J., Tachibana M., et.al.** “Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers”, *J Clin Pharmacol*, 2010;50(7):743-53.
- [136]. **Stangier J., Stähle H., Rathgen K., et.al.** “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.
- [137]. **Kubitzka D., Roth A., Becka M., 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.

- [138]. **Frost C., Wang J., Nepal S., et.al.** “Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: Single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects”, *Br J Clin Pharmacol*, 2013;75(2):476-487.
- [139]. **Mendell J., Johnson L., Chen S.** “An open-label, phase 1 study to evaluate the effects of hepatic impairment on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics”, *J Clin Pharmacol*, 2015;55(12):1395-1405.
- [140]. **Graff J., Harder S.** “Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment”, *Clin Pharmacokinet*, 2013;52(4):243-254.
- [141]. **Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et.al., RE-COVER Study Group,** “Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism”, *N Engl J Med*, 2009;361(24):2342-2352.
- [142]. **Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et.al., RE-MEDY Trial Investigators, RE-SONATE Trial Investigators.** “Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism”, *N Engl J Med*, 2013;368(8):709-718.
- [143]. **Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., et.al., The EINSTEIN Trial Investigators.** “Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism”, *N Engl J Med*, 2010;363(24):2499-2510.
- [144]. **Büller H.R., Décousus H., Grosso M.A., et.al., The HOKUSAI-VTE Trial Investigators.** “Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism”, *N Engl J Med*, 2013;369(7):1406-1415.
- [145]. **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;100(7):550-556.
- [146]. **Douros A., Azoulay L., Yin H., et.al.** “Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Risk of Serious Liver Injury”, *J Am Coll Cardiol*, 2018;71(10):1105-1113.

- [147]. **Maura G., Bardou M., Billionnet C., et.al.** “Oral anticoagulants and risk of acute liver injury in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A propensity-weighted nationwide cohort study”, *Sci Rep*, 2020;10(1):11624.
- [148]. **Alonso A., MacLehose R.F., Chen L.Y., et.al.** “Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation”, *Heart*, 2017;103(11):834-839.
- [149]. **Zhao J., Blais J.E., Chui C.S.L., et.al.** “Association Between Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin and Liver Injury: A Cohort Study”, *Am J Gastroenterol*, 2020;115(9):1513-1524.
- [150]. **Hyun K.K., Huxley R.R., Arima H., et.al.** “A comparative analysis of risk factors and stroke risk for Asian and non-Asian men: The Asia Pacific cohort studies collaboration”, *Int J Stroke*, 2013;8(8):606-611.
- [151]. **Goto S., Oh S., Cools F., et.al.** “Regional differences in use of antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation and associated outcomes: European and Asian insights”, *Eur. Heart J*, 2013;34:790-791.
- [152]. **Wang K.L., Lip G.Y., Lin S.J., et.al.** “Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Meta-Analysis”, *Stroke*, 2015;46(9):2555-2561.