ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ"

υπό

ΔΕΣΠΟΙΝΑΣ ΨΑΡΟΥΔΑΚΗΣ

Ειδικευόμενης Εσωτερικής Παθολογίας

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

Λάρισα, 2023

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

Επιβλέπων:

Τσιάρα Σταυρούλα Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο *Ιωαννίνων (Επιβλέπουσα),*
2. Σαγρής Δημήτριος, Παθολόγος Επιμελητής Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας
3. Νταλούκα Μαρία MD, PhD, MSc, Αναισθησιολόγος, Επιμελήτρια Β' Π.Γ.Ν.Λ., Διδάσκουσα Π.Θ.

Αναπληρωματικό μέλος:

Ματσάγκας Μιλτιάδης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

"Anticoagulation treatment in patients with liver disease"

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής εργασίας μου θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την πολύτιμη συμβολή της κατά την διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα υπόλοιπα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής για την επιστημονική συνεισφορά τους. Ακόμα να ευχαριστήσω τον κ. Ματσάγκα Μιλτιάδη, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και υπεύθυνο του προγράμματος, για την ευκαιρία που μου δόθηκε να πραγματοποιήσω αυτό το μεταπτυχιακό, καθώς και όλους τους διδάσκοντες του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών "Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή" για τις πολύτιμες γνώσεις που μας μεταλαμπάδευσαν. Τέλος, ευχαριστώ την οικογένεια μου που με ενθάρρυνε και μου παρείχε απλόχερα την ανιδιοτελή στήριξη της.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

Πίνακας Περιεχόμενων

Πίνακας Περιεχόμενων 4

Συντομογραφίες 5

Περίληψη 6

Abstract 7

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 8

1. Εισαγωγή 8

1.1Περιγραφή νόσου 8

1.2 Σκορ ταξινόμησης ηπατικής νόσου 11

1.3 Παθοφυσιολογία των διαταραχών του μηχανισμού πήξης στην ηπατική νόσο 11

1.4 Εργαστηριακός έλεγχος και χρόνοι πήξης 17

1.5 Κατευθυντήριες οδηγίες 18

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 28

2. Μεθοδολογία Αναζήτησης 28

2.1 Στόχος Ανασκόπησης 28

2.2 Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO) 28

2.3 Στρατηγική αναζήτησης-Τεχνική Πρίσμα 29

2.4 Ορισμοί 31

3. Αποτελέσματα 32

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση 44

Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα 47

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

Συντομογραφίες

AGA	Αμερικανική Γαστρεντερολογική Εταιρεία
aPTT	Μέτρηση χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης
DILI	Φαρμακοεπαγόμενη ηπατική ανεπάρκεια
DOAC	Δια στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά
HR	Αναλογία κινδύνου
EMA	Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων
FDA	Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ
INR	Διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο
LMWH	Ηπαρίνες Χαμηλού Μοριακού Βάρους
LPS	Λιποπολυσακχαρίτες
MV	Μικροκυστίδια
NAFLD	Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος
PT	Μέτρησης χρόνου προθρομβίνης
PVT	Θρόμβωση πυλαίας φλέβας
RCT	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή
ROTEM	Περιστροφική θρομβοελαστογραφία
SGOT	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
SGPT	Αμινοτρανσφεράση αλανίνης
TEG	Θρομβοελαστογραφία
VKA	Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ
VWF	Παράγοντας Von Willebrand
ΦΘΕ	Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

Περίληψη

Σκοπός: Μέχρι πρότινως, θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με ηπατική νόσο που χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής ήταν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ και η ηπαρινή χαμηλού μοριακού βάρους. Τα τελευταία χρόνια τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά αποτελούν μια εναλλακτική λύση. Η παρούσα διπλωματική εργασία είναι μια βιβλιογραφική ανασκόπηση για τη βέλτιστη αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με ηπατική νόσο (κίρρωση, λιπώδη διήθηση ήπατος, ηπατική ανεπάρκεια).

Μεθοδολογία: Αρχικά εγινε συστηματική αναζήτηση των μελετών έως και το έτος 2023 στην βάση δεδομένων Pubmed. Κατόπιν αναζητήθηκαν πηγές και μελέτες από την βιβλιογραφία των αρχικών αποτελεσμάτων. Τελικά επιλέχθηκαν δεκαεφτά μελέτες εκ των οποίων οι τρείς είναι τυχαιοποιημένες μελέτες, οι δώδεκα αναδρομικές μελέτες και οι δύο προοπτικές μελέτες. Οι μελέτες βασίστηκαν στην λήψη ή όχι ανταγωνιστών βιταμίνης Κ (VKA), νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (DOAC) κι ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους.

Αποτελέσματα: Στο σκέλος των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (DOAC) υπήρξε σημαντική μείωση των μείζονων αιμορραγικών συμβάντων χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά στα καρδιαγγειακά συμβάντα. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKA) φάνηκε να είναι οφέλιμοι στην ήπια ηπατική νόσο όμως συσχετίστηκαν με μείζονα αιμορραγικά συμβάντα. Όλες οι κατηγορίες αντιπηκτικών φαρμάκων συσχετίστηκαν με μείωση της θνησιμότητας. Στην θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (PVT), η αντιπηκτική αγωγή είναι ασφαλής και συμβάλλει σε μερική ή πλήρη επανασηραγγοποίηση της πυλαίας φλέβας σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Τέλος, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συχέτιση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (DOAC) με την φαρμακοεπαγόμενη ηπατική ανεπάρκεια (DILI).

Συμπεράσματα: Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC) φαίνεται ότι αποτελούν μία αποτελεσματική και ασφαλή εναλλακτική λύση των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (VKA) σε ασθενείς με ηπατική νόσο.

Λέξεις- Κλειδιά: Κίρρωση ήπατος, Κολπική μαρμαρυγή, Ηπατική ανεπάρκεια, Αντιπηκτική αγωγή

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

Abstract

Purpose: Until recently, treatment options in patients with liver disease using anticoagulation were vitamin K antagonists (VKAs) and low molecular weight heparin. In recent years newer oral anticoagulants (DOACs) have become an alternative choice. In this thesis, a literature review was conducted to determine the optimal therapeutic choice regarding safety and effectiveness in patients with liver disease, including cirrhosis, fatty liver disease, or liver failure.

Methodology: Systematic research was conducted for studies up to the year 2023 in the PubMed database, and data were also collected from other reviews. Seventeen studies were selected, including three randomized controlled trials, twelve retrospective studies, and two prospective studies. The studies were based on the use or non-use of vitamin K antagonists (VKAs), newer oral anticoagulants (DOACs), and low molecular weight heparin.

Results: The use of DOAC significantly reduced major bleeding events while it did not change significantly the cardiovascular events. On the other hand, vitamin K antagonists (VKAs) appeared to be beneficial in mild liver disease and were associated with major bleeding events. However, all categories of anticoagulant drugs were associated with reduced mortality. Anticoagulant therapy is safe in portal vein thrombosis (PVT) and contributes to partial or complete recanalization of the portal vein in cirrhosis. Additionally, there was no statistical correlation between DOACs and drug-induced liver injury (DILI).

Conclusions: Newer oral anticoagulants (DOACs) appear to be an effective and safe alternative to vitamin K antagonists (VKAs) in patients with liver disease.

Key words: Liver cirrhosis, Atrial fibrillation, Liver failure, Anticoagulant treatment.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Η ηπατική νόσος είναι μία από τις κύριες αιτίες ασθένειας και θανάτου παγκοσμίως. Τα ηπατικά νοσήματα ευθύνονται για περισσότερους από ένα εκατομμύριο θανάτους κάθε χρόνο[1] . Με την πάροδο του χρόνου πολλοί ασθενείς με ηπατική νόσο παρουσιάζουν καρδιαγγειακά νοσήματα, λόγω κοινών παραγόντων κινδύνου, καθιστώντας έτσι αναγκαία την χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων για την πρόληψη ή την θεραπεία θρομβωτικών επεισοδίων. Επιπλέον, οι ασθενείς με ηπατική νόσο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τόσο θρομβωτικών όσο και αιμορραγικών επιπλοκών.

Η κατανόηση του μηχανισμού πήξης στην ηπατική νόσο έχει εξελιχθεί σημαντικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Παλαιότερα θεωρούνταν ότι οι ασθενείς με ηπατική νόσο είναι σε μία « αιμορραγική διαταραχή ». Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα έρχονται σε αντίθεση με αυτή την θεωρία ενώ παράλληλα έχει παρατηρηθεί αυξημένος επιπολασμός θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς με ηπατική νόσο και κίρρωση. Έτσι έχει εισαχθεί μια νέα έννοια, αυτή της «εξισορροπημένης αιμόστασης» η οποία αντικατοπτρίζει την ισορροπία μεταξύ των διαταραχών πήξης που προκαλεί η μειωμένη ηπατική σύνθεση των παραγόντων πήξης και η μειωμένη παραγωγή των αντιπηκτικών πρωτεϊνών. Η φυσιολογική ηπατική λειτουργία είναι ζωτικής σημασίας για την διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ αιμόστασης και πρόληψης θρόμβωσης [1].

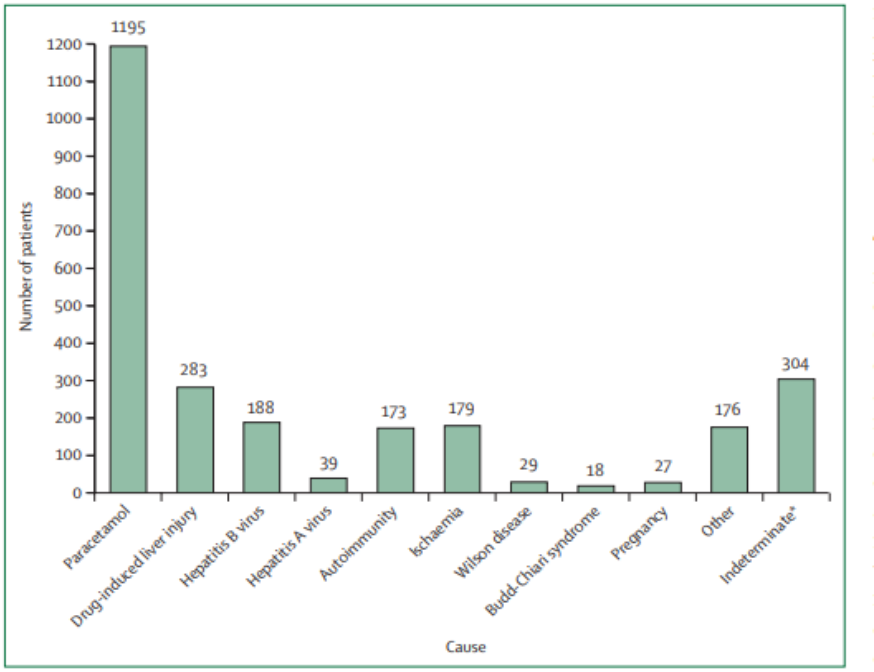
1.1 Περιγραφή νόσου

Η ηπατική νόσος περιλαμβάνει μία ποικιλία νοσημάτων όπως η ηπατική ανεπάρκεια, η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD), η αλκοολικής αιτιολογίας ηπατική νόσος, η κίρρωση του ήπατος και ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος [2].

Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια προκαλεί σημαντική επιβάρυνση στο παγκόσμιο σύστημα υγείας [2]. Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ανάπτυξη οξείας ηπατικής βλάβης (διάρκειας λιγότερο από 26 εβδομάδων), εγκεφαλοπάθειας και επηρεασμένης βιοσυνθετικής λειτουργίας του ήπατος (INR≥1,5) σε ασθενείς που δεν προϋπήρχε ηπατική νόσος ή κίρρωση[2]. Η αιτία της ηπατικής ανεπάρκειας μπορεί να αναγνωριστεί στο 60-80% των ασθενών. Η ταυτοποίηση της αιτίας είναι πολύ σημαντική γιατί καθορίζει τη διαχείριση του ασθενούς και την πρόγνωση του. Στην Εικόνα 1

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

παρατίθενται τα αίτια της ηπατικής νόσου στις Η.Π.Α από το 1998 έως το 2019. Συνήθως, η διάγνωση στοιχειοθετείται από το ιστορικό, τον εργαστηριακό έλεγχο και τις απεικονίσεις. Η βιοψία ήπατος είναι η τελική διαγνωστική εξέταση για να τεθεί οριστική διάγνωση. Η ηπατική ανεπάρκεια αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αιμορραγιών και κυρίως αιμορραγίας πεπτικού, λόγω παράτασης χρόνων πήξεως (PT και aPTT) αλλά και χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων[3].



Εικόνα 1: Αιτίες οξείας ηπατικής ανεπάρκειας στις Η.Π.Α από το 1998 έως 2019 [2]

Μεταξύ των άλλων αιτίων ηπατικής νόσου, η NAFLD αποτελεί την πιο συχνή αιτία παγκοσμίως [4]. Ο επιπολασμός της NAFLD αυξάνεται σταθερά με την πάροδο των ετών λόγω της αυξημένης συχνότητας νοσημάτων με παρόμοιους παράγοντες κινδύνου όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο και η δυσλιπιδαιμία. Η NAFLD δεν συνδέεται μόνο με αυξημένο κίνδυνο κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου αλλά και με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων [4]. Η κολπική μαρμαρυγή και η NAFLD έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου γι' αυτό και η κολπική μαρμαρυγή είναι συχνά παρούσα σε αυτούς τους ασθενείς. Ο αριθμός των ασθενών με NAFLD που χρειάζονται αντιπηκτική αγωγή αυξάνεται σταθερά, καθιστώντας τους ιδανικό πληθυσμό για περαιτέρω έρευνα των μακροχρόνιων αποτελεσμάτων της αντιπηκτικής αγωγής [4].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

Η κίρρωση ήπατος ορίζεται ως το τελικό στάδιο της ηπατικής ίνωσης η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχή της ηπατικής αρχιτεκτονικής και σχηματισμό αναγεννητικών όζων [4]. Στα αρχικά στάδια της, η αντιρρόπηση της κίρρωσης γίνεται μετά από θεραπεία της υποκείμενης αιτίας, ενώ σε προχωρημένα στάδια θεωρείται μη αναστρέψιμη και η μόνη θεραπευτική επιλογή είναι η μεταμόσχευση ήπατος. Οι ασθενείς με κίρρωση είναι επιρρεπείς σε επιπλοκές και το προσδόκιμο ζωής τους είναι μειωμένο[5].

Συχνή επιπλοκή στην κίρρωση του ήπατος αποτελεί η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (PVT) η οποία έχει συχνότητα εμφάνισης περίπου 5-20%. Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας ορίζεται ως σχηματισμός θρόμβου εντός της πυλαίας φλέβας συμπεριλαμβανομένου των ενδοηπατικών κλάδων αυτής και μπορεί να επεκταθεί ακόμα και στον σπλήνα ή στην άνω μεσεντέρια φλέβα [6]. Η παθογόνος αιτία της PVT σχετίζεται με την μειωμένη ροή αίματος στην πυλαία κυκλοφορία και στην υπερπηκτικότητα. Η PVT αυξάνει την θνητότητα σε κιρρωτικούς ασθενείς. Η κλινική εκδήλωση της PVT εξαρτάται από την επέκταση και την ταχύτητα εμφάνισης της. Οι ασθενείς με οξεία PVT μπορεί να έχουν κοιλιακό άλγος συνοδευόμενο από σπληνομεγαλία, πυρετό ή και ασκίτη. Η χρόνια PVT μπορεί να αναπτυχθεί σε ασθενείς με οξεία θρόμβωση στους οποίους δεν επανασηραγγοποιήθηκε η πυλαία φλέβα. Ακόμα μπορεί να είναι ασυμπτωματική και να διαγνωστεί τυχαία κατά την διενέργεια υπέρηχου ή αξονική τομογραφίας σε τακτική βάση. Την χρόνια PVT μπορεί να ακολουθήσουν επιπλοκές όπως είναι η πυλαία υπέρταση, ο ασκίτης και η αιμορραγία κιρσών οισοφάγου. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η επανασηραγγοποίηση της PVT σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση [6]. Η αντιπηκτική αγωγή φαίνεται ότι προσφέρει καλύτερη πρόγνωση σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος και οξεία PVT [7]. Επομένως, είναι απαραίτητη η αντιπηκτική θεραπεία για ασθενείς με κίρρωση ήπατος. Ο φόβος σχετικά με την αντιπηκτική αγωγή στην PVT έγκειται στο γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί πολύ συχνά έχουν πυλαία υπέρταση και κιρσούς του οισοφάγου που είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για αιμορραγία όταν ο ασθενής λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή ή και χωρίς αυτήν. Παρόλα ταύτα, εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενο εάν θα πρέπει να χορηγείται αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς με κίρρωση και PVT λόγω της αδυναμίας αξιολόγησης του κινδύνου αιμορραγίας ή θρόμβωσης [7].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

1.2 Σκορ ταξινόμησης ηπατικής νόσου

Το Child -Pugh είναι ένα σκορ βαθμονόμησης το οποίο σχεδιάστηκε για να υπολογίζει την θνητότητα των ασθενών με κίρρωση ήπατος. Βασίζεται σε πέντε κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια: τον ασκίτη, την ηπατική εγκεφαλοπάθεια, την ολική χολερυθρίνη του ορού, την αλβουμίνη του ορού και την μέτρηση του INR. Χρησιμοποιείται συνήθως στην αξιολόγηση της σοβαρότητας της κίρρωσης ήπατος. Οι ασθενείς ομαδοποιούνται σε τρείς κατηγορίες, την τάξη Α κατά Child-Pugh με καλή ηπατική λειτουργία (5-6 βαθμοί), την τάξη Β κατά Child-Pugh με μέτρια έκπτωση ηπατικής λειτουργίας (7-9 βαθμοί) και την τάξη C κατά Child-Pugh με προχωρημένη ηπατική βλάβη (10-15 βαθμοί). Η επιβίωση ενός έτους είναι 100%, 80% και 45% στην τάξη Α, Β και C αντίστοιχα [8].

Το MELD είναι ένα άλλο σκορ βαθμολόγησης που υπολογίζει την σοβαρότητα της χρόνιας ηπατικής νόσου. Καθορίζει την πρόγνωση και χρησιμοποιείται στους ασθενείς που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση ήπατος. Χρησιμοποιεί τις τιμές χολερυθρίνης, κρεατινίνης και INR [9].

Ένα επιπλέον σκορ είναι το FIB-4. Υπολογίζεται με βάση τέσσερις παραμέτρους, την ηλικία, τον αριθμό των αιμοπεταλίων, τα επίπεδα της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (SGOT) και τα επίπεδα αμινοτρανφεράσης αλανίνης (SGPT). Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ηπατική νόσο (χρόνια ηπατίτιδα, αλκοολική ηπατική νόσο, NAFLD). Ασθενείς με γνωστή ηπατική ίνωση θα πρέπει να ταξινομούνται για να αξιολογείται η εξέλιξη τους ή η σταθεροποίηση τους. Η ταξινόμηση των ασθενών γίνεται σε τρείς ομάδες με βάση τις βαθμολογίες τους i) <1,45 (στάδιο ίνωσης 0-1), ii) 1,45-3,25 (στάδιο ίνωσης 2-3) και iii)>3,25 (στάδιο ίνωσης 4-6) [10].

1.3 Παθοφυσιολογία των διαταραχών του μηχανισμού πήξης στην ηπατική νόσο

1. Παθοφυσιολογία πήξης

Η διαδικασία της πήξης φυσιολογικά ξεκινάει με αυτόματο ή ιατρογενή τραυματισμό του αγγειακού ενδοθηλίου που οδηγεί στην έναρξη και στον σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου. Η βλάβη του αγγειακού ενδοθηλίου μπορεί να είναι αποτέλεσμα χρόνιας υπερέκθεσης στις ορμόνες του στρες ή σε φλεγμονώδεις

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

μεσολαβητές ή σε φυσική ρήξη της αθηρωματικής πλάκας στα στεφανιαία αγγεία [11]. Αυτή η ενδοθηλιακή βλάβη εκθέτει τα αιμοπετάλια στο κολλαγόνο που οδηγεί στην προσκόλληση και στην ενεργοποίηση τους. Ακόμα εκθέτει τους κυκλοφορούντες παράγοντες πήξης στον ιστικό παράγοντα. Ο ιστικός παράγοντας απαντάται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα μονοκύτταρα αλλά και στα ηπατοκύτταρα στα οποία συνήθως δεν αναγνωρίζεται από την κυκλοφορία του αίματος. Όμως όταν υπάρχει βλάβη στα ηπατοκύτταρα μπορεί να γίνει από-κρυπτογράφηση και να κινητοποιηθεί η διαδικασία της αιμόστασης. Η διαδικασία σχηματισμού του θρόμβου προάγεται με την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης ελέγχεται όπως και τερματίζεται από αντιθρομβωτικούς μηχανισμούς [11].

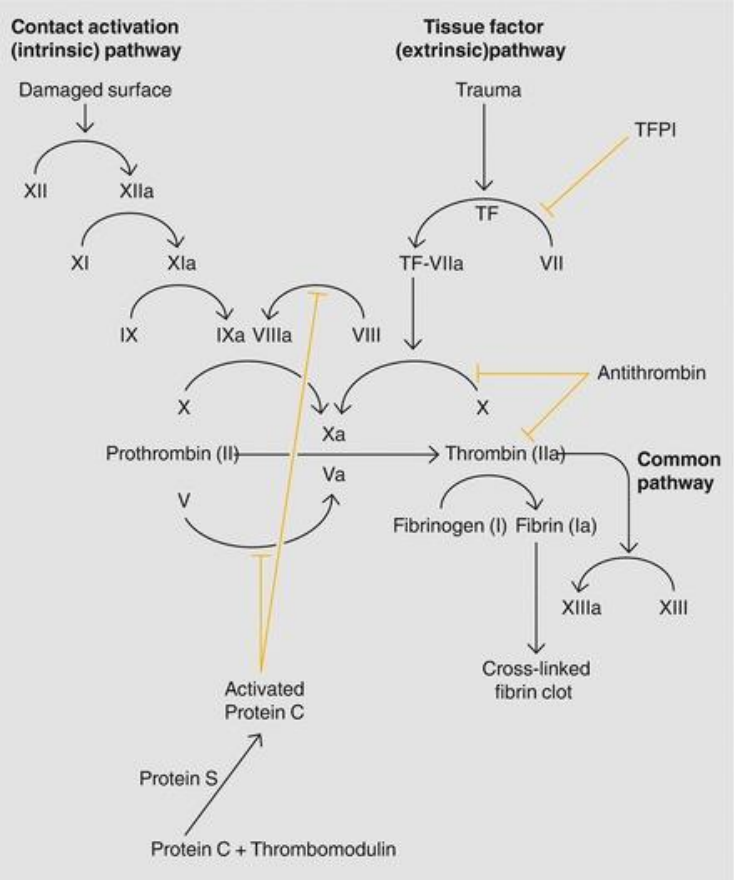
Τα ηπατοκύτταρα παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην βιοσύνθεση των συστατικών του καταρράκτη της πήξης καθώς εκεί παράγονται σχεδόν όλοι οι παράγοντες πήξης, το ινωδογόνο (παράγοντας Ι), η θρομβίνη (παράγοντας ΙΙ) και οι παράγοντες V,VII, IX, X, XI. Εξαίρεση αποτελεί ο παράγοντας VIII που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και η Α-υπομονάδα του παράγοντα XII που παράγεται στα μεγακαρυοκύτταρα [11].

Επίσης, συχνά παρατηρείται σε ασθενείς με κίρρωση, συνήθως αλκοολικής αιτιολογίας, έλλειψη βιταμίνης Κ. Η έλλειψη αυτή οδηγεί σε περαιτέρω ανεπάρκεια παραγόντων που η παραγωγή τους είναι εξαρτώμενη από την βιταμίνη Κ, όπως ο παράγοντας ΙΙ, VII, IX και X. Η έλλειψη της βιταμίνης Κ οφείλεται είτε σε μειωμένη μειωμένη διαιτητική πρόσληψη είτε σε έλλειψης της απορρόφησης της ή στην χρήση φαρμάκων που ανταγωνίζονται την δράση της όπως είναι τα κουμαρινικά αντιπηκτικά [11].

Από την άλλη στο ήπαρ παράγονται επίσης και οι ενδογενείς αναστολείς της πήξης όπως η πρωτεΐνη S, η πρωτεΐνη C και η αντιθρομβίνη. Η ηπατική νόσος μπορεί να οδηγήσει σε προθρομβωτική κατάσταση αν μειωθούν οι φυσικοί αναστολείς. Η μειωμένη παραγωγή της πρωτεΐνης C και της αντιθρομβίνης, των φυσικών αναστολέων της πήξης φαίνεται να είναι ο εναρκτήριος μηχανισμός θρόμβωσης σε ασθενείς με ηπατική νόσο [11].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

Ο παράγοντας Von Willebrand (VWF) παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και διασπάται από μία πρωτεάση που ονομάζεται ADAMTS13 η οποία συντίθεται στα ηπατοκύτταρα. Η πρωτεάση αυτή απαντάται σε μειωμένα επίπεδα με αποτέλεσμα ο VWF να είναι αυξημένος σε κιρρωτικούς ασθενείς. Επίσης οι ασθενείς αυτοί έχουν προδιάθεση για θρόμβωση λόγω αύξησης συσσώρευσης αιμοπεταλίων που σχετίζεται με την υψηλή δραστικότητα παράγοντα VWF και χαμηλά επίπεδα του ADAMTS13 [11].



Εικόνα 2: Ο καταρράκτης της πήξης

2. Θρομβοπενία

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο μπορεί να παρουσιάζουν χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων δηλαδή θρομβοπενία. Αυτό συμβαίνει λόγω της μειωμένης παραγωγής τους, λόγω της μειωμένης επιβίωσης τους, ή της διαμερισματοποίησής τους στον αυξημένου μεγέθους σπλήνα που υπάρχει σε ασθενείς με κίρρωση . Ήπια θρομβοπενία παρατηρείται στο 75 % των ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο, ενώ μέτρια στο 13% των ασθενών με κίρρωση ήπατος. Η παραγωγή των αιμοπεταλίων καταστέλλεται από την μειωμένη παραγωγή της θρομβοποιητίνης στο ήπαρ. Στην κίρρωση ήπατος που οφείλεται στην κατάχρηση αλκοόλ καταστέλλεται η παραγωγή των αιμοπεταλίων από τον μυελό των οστών. Επίσης, αυξάνεται η καταστροφή των αιμοπεταλίων στο σπλήνα λόγω υπερσπληνισμού και πυλαίας υπέρτασης [12].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

3. Ινωδόλυση

Η ινωδόλυση είναι συχνά αυξημένη σε ασθενείς με ηπατοπάθεια. Το ινωδολυτικό σύστημα επηρεάζεται στους ασθενείς με κίρρωση και μπορεί να παρατηρούνται αλλαγές στους προ και αντι-ινωδολυτικούς παράγοντες. Έτσι, οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο τόσο για την εμφάνιση αιμορραγίας όσο και θρόμβωσης. Η ενεργοποιημένη ινωδόλυση προάγει την πρόωρη λύση του θρόμβου και εμποδίζει τον σχηματισμό του. Στην καθημερινά κλινική πράξη δεν υπάρχουν διαθέσιμοι τρόποι για την διάγνωση αυτής της κατάστασης με αποτέλεσμα να υποδιαγιγνώσκεται. Η καταστολή του ινωδολυτικού μηχανισμού μπορεί να συμβεί στην μη ανιρροπούμενη κίρρωση και έτσι παρατηρείται αυξημένη πιθανότητα θρόμβωσης [13]. Τα ηπατοκύτταρα και τα κύτταρα Kupfer είναι υπεύθυνα για την απομάκρυνση των παραγόντων πήξης και των προϊόντων της ινωδόλυσης από την κυκλοφορία. Έτσι, η χρόνια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να επηρεάσει τον μηχανισμό της ινωδόλυσης [14].

4. Αλλοι μηχανισμοί

Εκτός από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης, έχει βρεθεί ότι μπορεί να είναι υπεύθυνοι και οι βακτηριακοί λιποπολυσακχαρίτες (LPS), οι οποίοι είναι αυξημένοι στην πυλαία και στην περιφερική κυκλοφορία των κιρρωτικών ασθενών [7]. Αυτή η ενδοτοξιναιμία μπορεί να σχετίζεται με μετατόπιση βακτηρίων και προϊόντων βακτηρίων (όπως οι ενδοτοξίνες) από τον εντερικό αυλό στην πυλαία κυκλοφορία και μετά να ακολουθεί μεταφορά της τοξίνης στην συστηματική κυκλοφορία. Μελέτες έδειξαν πως η ενδοτοξιναιμία στην κίρρωση επηρεάζει την τριάδα του Virchow, την ενδοθηλιακή βλάβη και την υπερπηκτικότητα. Έτσι, οι LPS αυξάνουν την παραγωγή της θρομβίνης μέσω ενεργοποίησης του ιστικού παράγοντα. Επιπλέον, μελέτες έδειξαν ότι ο ιστικός παράγοντας ενεργοποιείται στα μονοκύτταρα. Η ενδοτοξιναιμία επιπλέον μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή ενεργοποίηση και απελευθέρωση του παράγοντα VWF. Καθώς τα αυξημένα επίπεδα VWF στο πλάσμα παρατηρούνται στην κίρρωση μπορούν να μειώσουν την ηπατική κάθαρση του παράγοντα VIII και τελικά να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα [7]. Η ενδοτοξιναιμία επίσης μπορεί να οδηγήσει σε σπλαχνική αγγειοδιαστολή. Έτσι τα αυξημένα επίπεδα LPS μπορεί να αποτελούν έδαφος για θρόμβωση της πυλαίας με το

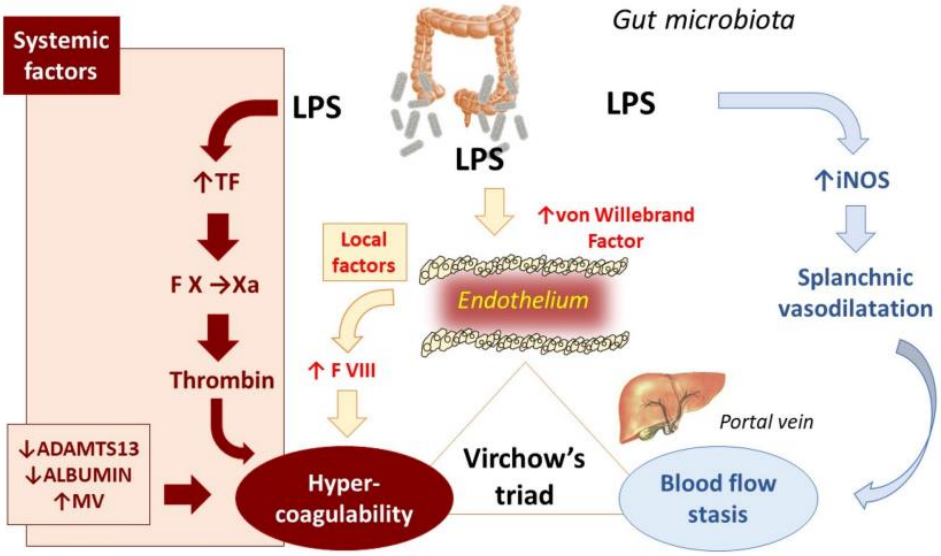
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

να προκαλούν τοπική υπερπηκτικότητα, ενδοθηλιακή βλάβη και μειωμένη ταχύτητα ροής του αίματος σε αυτήν.

Ακόμα τα μικροκυστίδια (MV) είναι εξωκυττάρια κυστίδια που περιέχουν λιπίδια, πρωτεΐνες, RNA και μικρο-RNA. Αυτά απελευθερώνονται από όλα τα κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των ηπατοκυττάρων και ενεργοποιούν κύτταρα στόχους τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές συνθήκες. Το επίπεδο των κυκλοφορούντων μικροκυστιδίων είναι αυξημένο σε ασθενείς με ηπατική νόσο, πιθανώς λόγω αυξημένης παραγωγής και μειωμένης κάθαρσης. Τα μικροκυστίδια έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε φωσφολιπίδια τα οποία ασκούν προπηκτική δράση μέσω ενεργοποίησης των παραγόντων της πήξης [7].

Τέλος η αλβουμίνη ορού αποτελεί έναν άλλο παράγοντα που δυνητικά ευθύνεται για την υπερπηκτικότητα και την θρόμβωση της πυλαίας στην κίρρωση. Πρόσφατα έρευνες έδειξαν πως ασθενείς με κίρρωση και θρόμβωση πυλαίας εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αλβουμίνης ορού σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν θρόμβωση [7].(Εικόνα 3)

Πολλές από τις διαταραχές της αιμόστασης στην ηπατική νόσο είναι παρόμοιες και ανεξάρτητες από το αίτιο της ηπατικής ανεπάρκειας. Παρόλα αυτά έχουν παρατηρηθεί μερικές διαφορές [15]. Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια έχει χαμηλότερη συχνότητα θρομβοπενίας αλλά πιο σημαντική μείωση προπηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων συγκριτικά με την χρόνια ηπατική ανεπάρκεια [16].



Εικόνα 3: Συστηματικοί και τοπικοί μηχανισμοί υπερπηκτικότητας στην ηπατική νόσο [7]

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

⬆ Thrombosis	⬆ Bleeding
Increased Platelet-Vessel Wall Interaction	**Reduced Platelet-Vessel Wall Interaction**
• ↑ von Willebrand factor	• ↓ Platelet count
• ↑ ADAMTS 13	• ↓ Platelet function
High Thrombin Generation	**Low Thrombin Generation**
• ↑ Factor VIII	• ↓ Fibrinogen
• ↓ Protein C, Protein S	• ↓ Factor II, V, VII, IX, X, XI
• ↓ Antithrombin	
• ↓ TFPI	
Low Fibrinolysis	**High Fibrinolysis**
• ↓ Plasminogen	• ↑ Tissue-plasminogen activator
• ↑ PAI	• ↓ Plasmin inhibitor
	• ↓ TAFI

Εικόνα 4: Ισορροπία θρόμβωσης και αιμορραγίας στην ηπατική νόσο [17]

ADAMTS 13 = a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13; PAI = plasminogen activator inhibitor; TAFI = thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TFPI = tiss ue factor pathway inhibitor.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

1.4 Εργαστηριακός έλεγχος και χρόνοι πήξης

Ο προσδιορισμός του χρόνου προθρομβίνης (PT) σχεδιάστηκε αρχικά για την διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν αντιβιταμίνες Κ. Αξιολογεί την διαδικασία της αιμόστασης και την δυσλειτουργία των παραγόντων των οποίων η παραγωγή και η λειτουργικότητα εξαρτάται από την βιταμίνη Κ. Ο PT εκφράζεται ως διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (INR) [17]. Η μέτρηση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) έχει περιορισμένη χρήση στην αξιολόγηση ασθενών με ηπατική νόσο. Το INR αντικατοπτρίζει την βιοσυνθετική ικανότητα του ήπατος σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Για παράδειγμα, η παράταση του INR και του aPTT αντικατοπτρίζει το προπηκτικό μονοπάτι της πήξης, και δεν αποτελεί προγνωστικό στοιχείο για αιμορραγία ή θρόμβωση. Η παράταση του INR είναι ένα σύνηθες εύρημα στην προχωρημένη ηπατική νόσο. Το παρατεταμένο INR>2 εθεωρείτο προστατευτικό για την φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (ΦΘΕΝ). Ωστόσο, πιο πρόσφατες παρατηρήσεις έχουν διαψεύσει αυτόν τον ισχυρισμό και έχουν αναδείξει τον υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕΝ ακόμα και σε ασθενείς με παρατεταμένο INR. Επομένως, το INR δεν είναι ικανοποιητικό εργαλείο για την παρακολούθηση της αιμόστασης σε ασθενείς με κίρρωση [18].

Είναι σημαντικό ότι οι διαγνωστικές εξετάσεις ρουτίνας όπως το INR και ο αριθμός τον αιμοπεταλίων δεν αντιπροσωπεύουν την κατάσταση της αιμόστασης του ασθενούς με ηπατική νόσο. Τα αιμοπετάλια στους κιρρωτικούς ασθενείς παράγουν μεγάλη ποσότητα ισοπροστανών, τα οποία είναι χημικά σταθερά εικοσανοειδή που προέρχονται από αλληλεπίδραση αραχιδονικού οξεός με τα είδη δραστικού οξυγόνου και συμβάλλουν στην διάδοση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων με την ενεργοποίηση του γλυκοπρωτεϊνικού συμπλέγματος GP IIb/Iια [18].

Θρομβοελαστογραφία

Οι πιο ειδικές εξετάσεις για την αξιολόγηση διαταραχών πήξης αίματος είναι η θρομβοελαστογραφία (TEG) και η περιστροφική θρομβοελαστογραφία (ROTEM). Με βάση τα αποτελέσματα αυτών γίνεται η επιλογή της κατάλληλης αντιπηκτικής θεραπείας [19]. Οι αναλυτές TEG και ROTEM μετρούν τόσο τις κινητικές όσο και τις φυσικές ιδιότητες του σχηματισμού θρόμβου. Οι κινητικές ιδιότητες περιλαμβάνουν τον χρόνο μέχρι το σχηματισμό του ινώδους και τον ρυθμό συσσώρευσης θρόμβου-ινώδους, ενώ οι φυσικές ιδιότητες αφορούν την ποιότητα του θρόμβου, η οποία εξαρτάται από την

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και την σταθερότητα του θρόμβου που εξαρτάται από την έκταση λύσης του[19]. Συνήθως, καταγράφουν πέντε παραμέτρους:

- Τον χρόνο αντίδρασης (σε λεπτά), που δείχνει τον χρόνο λανθάνουσας κατάστασης του θρόμβου από την αρχή της πήξης έως τον σχηματισμό του ινώδους
- Τον κινητικό χρόνο (σε λεπτά), ορίζεται ως ο απαιτούμενος χρόνος για τον αρχικό σχηματισμό του ινώδους για να επιτευχθεί μία σταθερότητα του θρόμβου
- Η γωνία α (σε μοίρες), που αντιπροσωπεύει την κινητική σχηματισμού του θρόμβου και αντανακλά τον ρυθμού σχηματισμού ινώδους
- Το μέγιστο πλάτος (σε χιλιοστά), που αντιστοιχεί στην μέγιστη αντοχή του θρόμβου και εξαρτάται κυρίως από τον αριθμό και την λειτουργία των αιμοπεταλίων και από την συγκέντρωση του ινωδογόνου
- Η λύση του θρόμβου στα τριάντα λεπτά, δείχνει την αποσύνθεση του θρόμβου εντός τριάντα λεπτών από την επίτευξη του μέγιστου πλάτους που αντιστοιχεί στην ινωδόλυση

Οι περισσότεροι ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο δεν εκδηλώνουν διαταραχές πήξης μέχρι να εμφανίσουν κίρρωση. Τα πρώτα σημάδια διαταραχής της πήξης είναι η μείωση της αλβουμίνης στον ορό, η οποία αντανακλά στην μειωμένη ικανότητα του ήπατος να την συνθέσει. Αργότερα εμφανίζεται η παράταση του INR. Μόλις εμφανιστεί διαταραχή στην βιοσυνθετική ικανότητα του ήπατος να παράγουν τους παράγοντες πήξης σε ασθενείς με κίρρωση, απαιτείται αξιολόγηση του αιμορραγικού και του θρομβωτικού κινδύνου. Η αξιολόγηση της αιμόστασης με TEG/ROTEM είναι κρίσιμη σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Από την άλλη μειονέκτημα των μεθόδων αυτών είναι ότι δεν έχουν αξιολογημένες τιμές στόχους και έτσι υστερεί η χρήση τους [11].

1.5 Κατευθυντήριες οδηγίες

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή χρειάζονται μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή για την αποφυγή εμφάνισης ή επανεμφάνισης θρομβοεμβολικών συμβάντων. Τις τελευταίες δεκαετίες, πέρα από τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, τα νεότερα από του

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

στόματος αντιπηκτικά (DOACs) έχουν διευρύνει τις θεραπευτικές επιλογές. Ωστόσο η χρήση των DOACs σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών είναι ακόμα υπό διερεύνηση. Δεδομένου του υψηλού επιπολασμού της κολπικής μαρμαρυγής στο γενικό πληθυσμό, ειδικά σε ηλικιωμένα άτομα, η εμφάνιση της είναι αρκετά συχνή και σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο. Όλες αυτές οι αιτίες αποτελούν το 30% περίπου της θνητότητας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών [20].

Τα τελευταία χρόνια τα DOACs συχνά προτιμώνται έναντι της βαρφαρίνης λόγω καλύτερου προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Τα φάρμακα αυτά είναι κατά χρονική σειρά κυκλοφορίας στην Ελλάδα τα dabigatran, rivaroxaban, apixaban. Επίσης υπάρχει διαθέσιμο στην Ευρώπη, στην Ιαπωνία και στην Αμερική το edoxaban που δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα. Τα φάρμακα αυτά αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής ή εναλλακτικά της βαρφαρίνης για την διαχείριση του αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και για την διαχείριση ασθενών με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο για την πρωτογενή και τη δευτερογενή πρόληψη αυτής. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτών των φαρμάκων στο πλαίσιο της ηπατικής νόσου δεν έχει μελετηθεί καλά, παρόλο που κλινικά η χρήση τους είναι συχνή[20]. Η χρήση των παραγόντων αυτών σε ασθενείς με ηπατική νόσο διέπεται κυρίως από τον βαθμό ηπατικού μεταβολισμού που εμφανίζουν, καθώς η διαταραγμένη ηπατική βιολογία μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα, την βιοδιαθεσιμότητα τους και την αποβολή τους με αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί είτε να υπερθεραπεύονται ή και να υποθεραπεύονται. Οι μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που αφορούν την χρήση των DOACs σε ασθενείς με ΚΜ και ΦΘΕΝ έχουν αποκλείσει ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Ως εκ τούτου τα στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των DOACs είναι από φαρμακοκινητικές μελέτες, μικρές μελέτες παρατήρησης και case reports. Για αυτόν τον λόγο υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Τα περισσότερα DOACs εκτίθενται σε κάποιο βαθμό σε ηπατικό μεταβολισμό στο κυτόχρωμα P450. Επιπλέον, ο μεταβολισμός τους εξαρτάται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Η δραστηριότητα αυτών των ενζύμων μπορεί να μεταβληθεί ή να τροποποιηθεί στην ηπατική νόσο. Αποτέλεσμα αυτού, είναι οι διαταραχές στην ηπατική λειτουργία να αυξάνουν τα επίπεδα του φαρμάκου και τον αιμορραγικό κίνδυνο. Οι ασθενείς με τρέχουσα ή χρόνια ηπατική νόσο συχνά αποκλείονταν από τις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες. Επίσης, ασθενείς με αναιμία και θρομβοπενία, χαρακτηριστικά που πιθανώς απαντώνται σε ηπατική νόσο, αποκλείστηκαν επίσης [21].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

Στην μελέτη ROCKET AF όπου μελετήθηκε η χορήγηση rivaroxaban τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα, ηπατική κίρρωση, SGOT > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο και επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω από 10 g/dL [22].

Στην μελέτη ARISTOTLE όπου μελετήθηκε η χορήγηση apixaban τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν SGOT ή SGPT > 2 φορές το ανώτερο φυσιολογικό, ολική χολερυθρίνη > 1.5 φορά το ανώτερο φυσιολογικό, αιμοσφαιρίνη ≤ 9 g/dL, θρομβοπενία ≤ 100.000 mm^3 [23].

Στην μελέτη RE-LY το dabigatran δεν χορηγήθηκε σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα τρανσαμινασών, παρουσία ηπατίτιδας A, B ή C, αναιμία με αιμοσφαιρίνη ≤10 g/dL και θρομβοπενία < 100.000/mm^3[24].

Στην μελέτη ENGAGE AF-TIMI 48 για το edoxaban όταν οι τρανσαμινάσες ήταν δύο φορές πάνω από το φυσιολογικό όριο ή η ολική χολερυθρίνη >1,5 UL, υπήρχε αναιμία με αιμοσφαιρίνη ≤ 10 g/dL ή θρομβοπενία με αιμοπετάλια ≤ 100.000 / mm^3 δεν χορηγήθηκε το φάρμακο [25].

ARISTOTLE	ENGAGE AF	RE-LY	ROCKET AF
ALT or AST >2 × ULN or a total bilirubin ≥1.5 × ULN (unless an alternative causative factor [eg, Gilbert's syndrome] is identified)	Active liver disease or persistent (confirmed by repeat assessments ≥1 wk apart) elevation of liver enzymes/bilirubin · **ALT or AST ≥2 x ULN** · Total bilirubin ≥1.5 times the ULN (however, subjects whose elevated total bilirubin is due to known Gilbert syndrome may be enrolled)	Active liver disease, including but not limited to a. Persistent **ALT, AST, Alk Phos >2 the ULN** b. Active hepatitis C (positive HCV RNA) c. Active hepatitis B (HBs antigen +, anti HBc IgM +) d. Active hepatitis A	Known significant liver disease (eg, acute clinical hepatitis, chronic active hepatitis, cirrhosis) or **ALT >3× the ULN**

Εικόνα 5: Κριτήρια αποκλεισμού τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών των DOAC [20]

Σύμφωνα με τις Οδηγίες από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία του 2021, όλα τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά καθώς και η βαρφαρίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με νόσο Child-Pugh A. Για ασθενείς με νόσο Child-Pugh B, όλα τα DOACs (με εξαίρεση το rivaroxaban) και η βαρφαρίνη μπορούν με προσοχή να χρησιμοποιηθούν. Κανένα από τα DOACs δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με νόσο Child-Pugh C, ενώ η βαρφαρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν και δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα που να υποστηρίζουν την χρήση της[11] .

Τα DOACs θεωρούνται αποτελεσματικά και ασφαλή. Το apixaban προσφέρει μεγαλύτερη προστασία κατά των εγκεφαλικών επεισοδίων και είναι ασφαλές όσον

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

αφορά τις αιμορραγίες σε σύγκριση με την βαρφαρίνη[26]. Επί του παρόντος οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαικής Καρδιολογικής Εταιρείας συνιστούν ετήσια παρακολούθηση της ηπατικής βιολογίας σε όσους λαμβάνουν DOACs [26].

	AVKs	DOACs
Child–Pugh A	Warfarin	Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Betrixaban
Child–Pugh B	Warfarin	Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban
Child–Pugh C	Warfarin	Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Betrixaban

Εικόνα 6: Από του στόματος αντιπηκτικές επιλογές που σχετίζονται με τις κατηγορίες-Child-Pugh. Πράσινο-χωρίς μείωση της δόσης, κίτρινο-προσεκτική χρήση, κόκκινο-αντένδειξη[27]

Οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαικής Καρδιολογικής Εταιρείας συνιστούν επίσης ότι η έναρξη και η παρακολούθηση της αντιπηκτικής θεραπείας θα πρέπει να περιλαμβάνει διεπιστημονικές ομάδες με ηπατολόγους και αιματολόγους. Σε περιπτώσεις που αντενδείκνυται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι επιθυμίες του ιδίου του ασθενούς[26] .

Σε άτομα με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency-EMA) συνιστά να γίνονται φαρμακοκινητικές μελέτες εάν το φάρμακο είναι πιθανό να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ηπατική νόσο ή εάν η ηπατική νόσος μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό και την απέκκριση του φαρμάκου. Επίσης, ο Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration-FDA) συνιστά κατά την διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου, σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, να διενεργείται μελέτη εάν μεταβολίζεται το φάρμακο στο ήπαρ ή αποβάλλεται >20% του απορροφόμενου φαρμάκου ή αν οι δημοσιευμένες αναφορές υποδηλώνουν στενό θεραπευτικό εύρος φαρμάκου ανεξάρτητα από τον βαθμό της ηπατικής απέκκρισης [28]. Οι οδηγίες συνιστούν την χρήση της ταξινόμησης Child Pugh, που σταδιοποιεί την ηπατική βλάβη, για την ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες για όλα τα DOACs όταν χορηγούνται σε ασθενείς με ηπατική βλάβη.

Επίσης ο Ευρωπαικός Οργανισμός Φαρμάκων συνιστά να γίνουν πρόσθετες φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική νόσο όπως επίσης και αξιολόγηση

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

του βαθμού ηπατικής ανεπάρκειας (π.χ παρουσία κιρσών οισοφάγου, εγκεφαλοπάθειας, ασκίτη). Συνολικά, οι ασθενείς με ηπατική νόσο αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων και η πρόληψη των επιπλοκών τους θα πρέπει να είναι σημαντικός στόχος της θεραπείας [29].

Το apixaban είναι ένας άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa από το στόμα. Η βιοδιαθεσιμότητα του είναι περίπου 50% και φτάνει στην μέγιστη συγκέντρωση 3 έως 4 ώρες μετά την χορήγηση του. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 12 ώρες. Στο ήπαρ μεταβολίζεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450 και είναι επίσης υπόστρωμα για το σύστημα του μεταφορέα της P-γλυκοπρωτείνης. Υφίσταται την μικρότερη νεφρική απέκκριση (25%) συγκριτικά με τα υπόλοιπα DOAC. Με βάση τις φαρμακοκινητικές μελέτες η τρέχουσα οδηγία από τον FDA δεν συνιστά προσαρμογή της δόσης της απιξαμπάνης σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh A). Λόγω περιορισμένων δεδομένων για την αιμορραγία ασθενών με μέτρια ηπατική λειτουργία, συνιστάται χρήση της με προσοχή και δεν παρέχονται συστάσεις για την δοσολογία του[28]. Το apixaban δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο (Child -Pugh C). Ο ΕΜΑ δεν συνιστά την χρήση της απιξαμπάνης σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με διαταραχή πήξης και σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας. Επίσης συνιστά έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη του φαρμάκου[29].

Το dabigatran είναι ένας άμεσος αναστολέας θρομβίνης. Από τα DOACs μόνο το dabigatran αποτελεί προφάρμακο και η μετατροπή του σε δραστικό φάρμακο γίνεται από τις υπάρχουσες εστεράσες, οπότε ο μεταβολισμός δεν περιορίζεται στο ήπαρ. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι 3% έως 7% και φτάνει στην μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος εντός 1-2 ώρες από την χορήγηση του από το στόμα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 12-17 ώρες. Ένα μικρό ποσοστό του απορροφουμένου φαρμάκου μεταβολίζεται στα γλυκουρονίδια του ήπατος . Επομένως , η διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας δεν επηρεάζει σημαντικά την δραστικότητα του dabigatran. Επιπλέον, το dabigatran αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς (80%). Με βάση τις φαρμακοκινητικές και τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του dabigatran , ο FDA δεν συνιστά προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Ωστόσο, ο ΕΜΑ δεν συνιστά το dabigatran σε ασθενείς με επίπεδα ηπατικών ενζύμων μεγαλύτερα από το διπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου[30].

Το edoxaban είναι ένας άμεσος από του στόματος αναστολέας του παράγοντα Xa. Η βιοδιαθεσιμότητα του είναι περίπου 60% και φτάνει σε μέγιστη συγκέντρωση 1 με 2 ώρες μετά από την χορήγηση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 10-14 ώρες. Ο

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

μεταβολισμός και η αποβολή του γίνεται κατά 50% στο ήπαρ και 50% στα νεφρά. Στο ήπαρ, το edoxaban υφίσταται ελάχιστο μεταβολισμό μέσω υδρόλυσης , σύζευξης και οξείδωσης από το ένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Με βάση τα δεδομένα , ο FDA δεν συνιστά προσαρμογή της δόσης του edoxaban σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια Child-Pugh A. Το edoxaban δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια Child-Pugh B ή C. Ο EMA δεν συνιστά προσαρμογή της δοσολογίας του edoxaban σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια Child-Pugh A ή B και δεν συνιστά την χρήση του φαρμάκου στην σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια Child-Pugh C[21].

Το rivaroxaban είναι άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa. Η βιοδιαθεσιμότητα του εξαρτάται από την δόση. Για την δόση των 10mg είναι 80-100% και μεταβάλλεται με την ταυτόχρονη χορήγηση τροφής , ενώ για την δόση των 20 mg είναι 66% και αυξάνεται με το φαγητό. Σε 2-4 ώρες μετά την χορήγηση επιτυγχάνονται μέγιστα επίπεδα και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 7-13 ώρες. Το 1/3 του rivaroxaban αποβάλλεται από τους νεφρούς και τα 2/3 μεταβολίζονται στο ήπαρ. Με βάση τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά δεδομένα, ο FDA και ο EMA δεν συνιστούν την χρήση rivaroxaban σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική νόσο Child-Pugh B ή Child-Pugh C[28,29].

Η βαρφαρίνη είναι θεραπεία πρώτης εκλογής για την θεραπεία και την πρόληψη των θρομβωτικών επιπλοκών στην ηπατική νόσο. Αναστέλλει την εξαρτώμενη από την βιταμίνη Κ σύνθεση των παραγόντων πήξης II, VII, IX, X. Μειώνει επίσης την σύνθεση των ενδογενών αντιπηκτικών πρωτεϊνών C και S. Φτάνει στη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος σε 2 έως 6 ώρες μετά την λήψη του δισκίου[31]. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 20-60 ώρες. Αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ, όπου μετατρέπεται σε ανενεργό μεταβολίτη μέσω ενός μηχανισμού που εξαρτάται από το κυτόχρωμα P450 και δεν βασίζεται στην νεφρική απέκκριση[31].

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθεται οι Ευρωπαικές και οι Αμερικανικές συστάσεις για την χορήγηση των DOACs και της βαρφαρίνης ανάλογα με την ταξινόμηση κατά Child-Pugh.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

TABLE 2 Summary of the U.S. FDA and EMA Recommendations for Use of Warfarin and NOACs in Patients With AF or VTE on the Basis of the Severity of Underlying Liver Disease

Oral Anticoagulant Agent	Child-Pugh Class	FDA Recommendations	EMA Recommendations
Warfarin	A	Therapeutic INR	Therapeutic INR
	B		
	C		
Apixaban	A	No dose adjustment	Use with caution No dose adjustment
	B	Use with caution No dose adjustment	
	C	Not recommended	Not recommended
Dabigatran	A	No dose adjustment	Not recommended if AST/ALT>2× ULN or Liver disease expected to affect survival
	B	Use with caution No dose adjustment	
	C	Not recommended	
Edoxaban	A	No dose adjustment	No dose adjustment Use with caution, particularly if AST/ALT>2× ULN or total bilirubin>1.5× ULN
	B	Not recommended	
	C		Not recommended
Rivaroxaban	A	No dose adjustment	No dose adjustment
	B	Not recommended	Not recommended
	C		

AF = atrial fibrillation; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; INR = international normalized ratio; NOACs = non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant agents; ULN = upper limit of normal; VTE = venous thromboembolism.

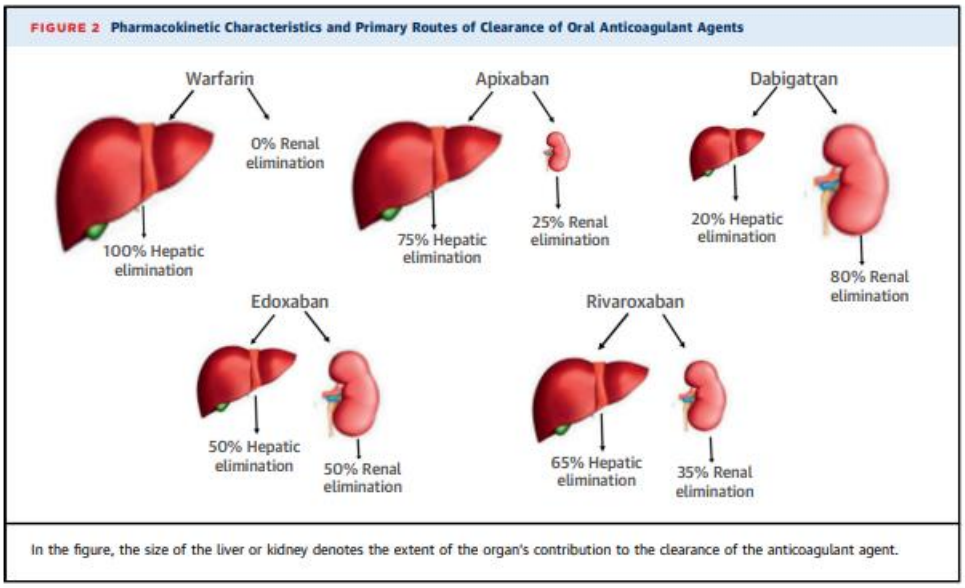
Εικόνα 6: Συστάσεις για την χρήση της βαρφαρίνης και των DOAC σε ασθενείς με ΚΜ ή VTE με βάση την σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου [17]

Αν και η ασφάλεια των DOACs σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική βλάβη έχει κερδίσει το επιστημονικό ενδιαφέρον, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτών των φαρμάκων δεν έχει ακόμα αποδειχτεί[32]. Σε αντίθεση με την νεφρική ανεπάρκεια η οποία μπορεί εύκολα να ανιχνευθεί και να παρακολουθηθεί με την μέτρηση της νεφρικής κάθαρσης , η βλάβη στην ηπατική νόσο μπορεί να μην ανιχνεύεται μέχρι η νόσος να εξελιχτεί σε προχωρημένα στάδια που προκαλούν παράταση του INR ή άλλες διαταραχές στις εργαστηριακές εξετάσεις. Σε αντίθεση με τις οδηγίες χρήσης των DOACs στην νεφρική νόσο, δεν υπάρχει σαφής κατευθυντήρια γραμμή για την χρήση αυτών των φαρμάκων στην ηπατική νόσο[33].

Η βαρφαρίνη έχει 100% ηπατική απέκκριση πράγμα που σημαίνει ότι η φαρμακοκινητική των DOACs στην κίρρωση του ήπατος είναι πιο προβλέψιμη. Μεταξύ των DOACs το apixaban έχει την μεγαλύτερη ηπατική κάθαρση (75%), ακολουθεί το

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

rivaroxaban (65%) και to edoxaban (50%). Ο μεταβολισμός κανενός από τα DOACs δεν εξαρτάται εξ ολοκλήρου από το κυτόχρωμα P450[34]. Ωστόσο, τα apixaban και rivaroxaban μεταβολίζονται κυρίως στο κυτόχρωμα P450 ενώ τα edoxaban dabigatran έχουν ελάχιστο έως και καθόλου μεταβολισμό στο κυτόχρωμα, όπως παρατίθεται στην παρακάτω εικόνα:



Εικόνα 9 : Ηπατική και Νεφρική κάθαρση της βαρφαρίνης και των DOAC [17]

Επίσης, το INR αποτελεί λιγότερο ακριβή δείκτη παρακολούθησης της ηπατικής δυσλειτουργίας στην ηπατική νόσο λόγω των αλλαγών στην σύνθεση παραγόντων πήξης.[84] Παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με κίρρωση είναι υπερπηκτικοί, έχουν παρατεταμένο INR ορού, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε παραπλάνηση για την θεραπευτική δράση της βαρφαρίνης. Όμως η βαρφαρίνη εξακολουθεί να είναι προτιμότερη στην ηπατική νόσο λόγω του ότι η δοσολογία της προσαρμόζεται κατάλληλα με καθορισμένο και αποδεδειγμένο κριτήριο μέτρησης το INR σε αντίθεση με τα DOAC τα οποία δεν έχουν κατάλληλη εξέταση προσδιορισμού της δράσης τους και ρύθμισης της δόσης τους[35].

Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες για τα DOACs απέδειξαν συγκρίσιμη ή ανώτερη αποτελεσματικότητα και προφίλ ασφάλειας αυτών σε σύγκριση με την βαρφαρίνη σε ασθενείς με ΚΜ ή ΦΘΕΝ. Για αυτό τον λόγο στις οδηγίες και της τα DOACs θεωρούνται επί του παρόντος θεραπεία πρώτης γραμμής ή εναλλακτική θεραπεία της βαρφαρίνη στην διαχείριση της ΚΜ και ΦΘΕΝ[36].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας για την διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κίρρωση, αναφέρουν μείωση θνησιμότητας σε ασθενείς με κίρρωση και ΚΜ στους οποίους χορηγήθηκε αντιπηκτική αγωγή σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν[37]. Οι ασθενείς υπό αγωγή με DOACs έχουν μειωμένο κίνδυνο μη θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος έναντι αυτών που λαμβάνουν βαρφαρίνη. Ακόμη, οι ασθενείς που ήταν υπό αντιπηκτική αγωγή παρουσίασαν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σχέση με εκείνους που δεν έλαβαν θεραπεία, ενώ ο κίνδυνος ήταν μειωμένος σε ασθενείς που έλαβαν DOACs σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στην σύγκριση της συχνότητας ενδοκράνιας αιμορραγίας με μειωμένο ποσοστό σε ασθενείς που έλαβαν DOACs έναντι των αντιβιταμινών Κ[37].

Σύμφωνα με τις Αμερικανικές οδηγίες μελέτης νοσημάτων ήπατος, όλοι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου θα πρέπει να ελέγχονται για κιρσούς οισοφάγου και βλάβες υψηλού κινδύνου πριν την έναρξη των DOACs[38]. Σε όλους τους ασθενείς με ηπατική νόσο θα πρέπει να γίνεται σύσταση διακοπής αλκοόλ πριν από την έναρξη των DOACs. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους αναμενόμενους κινδύνους και οφέλη από την χρήση των DOACs και να συμμετέχουν στην κοινή λήψη αποφάσεων σχετικά με την επιλογή και την χρήση του αντιπηκτικού σκευάσματος, με σκοπό την συμμόρφωση και την ελαχιστοποίηση των κινδύνων. Οι αποφάσεις της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύονται σε ασθενείς που είχαν πρόσφατη μείζονα αιμορραγία ως επιπλοκή, που έχουν διαταραχή πήξης ή που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας[38].

Η διαχείριση της παρακολούθησης για τον αιμορραγικό κίνδυνο στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτικά φάρμακα θα πρέπει να είναι ίδια για όλους τους ασθενείς είτε έχουν ηπατική νόσο είτε όχι. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς με ηπατική νόσο ίσως ωφεληθούν εάν γίνεται προσδιορισμός ηπατικών ενζύμων, χρόνων πήξης και αριθμού αιμοπεταλίων πριν την έναρξη και κατά την διάρκεια της θεραπείας σε πιο συχνά διαστήματα[38].

Τα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών για την PVT στην κίρρωση είναι ακόμα ανεπαρκή. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Γαστρεντερολογίας δεν συνιστούν αντιπηκτική θεραπεία σε όλους τους ασθενείς με PVT και προτείνουν τον υπολογισμό του κινδύνου αιμορραγίας έναντι του οφέλους[38]. Επιπλέον, προτείνουν μόνο ηπαρίνη ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

βάρους για την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής σε PVT και δεν αναφέρουν άλλα αντιπηκτικά. Το βέλτιστο αντιπηκτικό σχήμα εξακολουθεί να είναι αβέβαιο[39 40].

Η χρήση της βαρφαρίνης στην κλινική πρακτική είναι πρόκληση λόγω του στενού θεραπευτικού εύρους ιδιαίτερα σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμάκα λόγω του μεταβολισμού στο κυτόχρωμα P450 ειναι πολλαπλές. Σύμφωνα με τις οδηγίες για την κολπική μαρμαρυγή και την θρομβοεμβολική νόσο ο στόχος INR 2-3 είναι το βέλτιστο για πρόληψη θρομβωτικών συμβάντων. Ωστόσο δεν υπάρχει σαφής οδηγία για χρήση βαρφαρίνης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια[40]. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να έχουν ήδη παρατεταμένο INR κατά την έναρξη. Έτσι η δόση βαρφαρίνης και ο στόχος INR δεν είναι καλά ορισμένος για αυτόν τον πληθυσμό. Η χαμηλή δοσολογία βαρφαρίνης ως θεραπεία σε ένα ήδη παρατεταμένο INR μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων καθώς και τιτλοποίηση μεγάλης δόσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε αιμορραγία. Οι ασθενείς με ηπατική νόσο έχουν χαμηλό μέσο όρο θεραπευτικού εύρους, το οποίο έχει σχετιστεί με διπλάσια αύξηση της συχνότητας σε αιμορραγία σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ηπατική νόσο[40]. Ο κίνδυνος αιμορραγίας επηρεάζεται επίσης σημαντικά από άλλους παράγοντες όπως η αλβουμίνη ορού και η νεφρική κάθαρση.

Μέχρι σήμερα καμία προοπτική μελέτη δεν έχει εξετάσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της βαρφαρίνης στην μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Τα περισσότερα δεδομένα για την χρήση της έχουν ληφθεί από αναδρομικές μελέτες παρατήρησης. Τα περισσότερα από αυτά προτείνουν μειωμένη πιθανότητα θρομβοεμβολής με βαρφαρίνη σε σύγκριση με καμιά αντιπηκτική θεραπεία.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. Μεθοδολογία Αναζήτησης

Η συλλογή δεδομένων για την παρούσα εργασία στηρίχθηκε στην αναζήτηση μελετών, άρθρων και μεταναλύσεων από την βιβλιοθήκη του PubMed με λέξεις κλειδιά, «anticoagulation treatment in patients with liver disease», «oral anticoagulation in patients with advanced liver disease», « coagulation in cirrhosis», «liver failure», «antithrombotic treatment in liver failure» καθώς και στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Γαστρεντερολογικής και Ηπατολογικής Εταιρείας. Ακόμα, στηρίχθηκε σε άρθρα από την Ευρωπαική Εταιρεία Μελέτη του Ήπατος και από την Ευρωπαική Καρδιολογική Εταιρεία.

2.1 Στόχος Ανασκόπησης

Στις κατευθυντήριες οδηγίες των αντιπηκτικών δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για την χρήση τους σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή ηπατική νόσο. Ακόμα, για πολλά χρόνια θεωρούνταν πως άτομα με ηπατική νόσο βρίσκονταν σε μία υποπηκτική κατάσταση. Ωστόσο τα νεότερα δεδομένα αντικρούουν αυτήν την θεωρία. Οι περισσότερες μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με τα αντιθρομβωτικά φάρμακα στην ηπατική νόσο είναι μελέτες παρατήρησης. Οι τυχαιοποιημένες μελέτες αποτελούν μικρό αριθμό. Απόρροια αυτού είναι η επισφαλής εξαγωγή ορθών αποτελεσμάτων. Σε ασθενείς με ηπατική νόσο η ισορροπία μεταξύ της αιμορραγικής και της θρομβωτικής διάθεσης είναι πολύ μικρή. Έτσι, οι στόχοι αυτής της ανασκόπησης είναι να μελετηθούν τα υπάρχοντα δεδομένα :

- Για τις αντιθρομβωτικές αγωγές που χρησιμοποιούνται
- Για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των αντιθρομβωτικών φαρμάκων σε ασθενείς με ηπατική νόσο.

2.2 Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO)

Η παρούσα ανασκόπηση σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές PICO. Ο μελετώμενος πληθυσμός αφορά ασθενείς με ηπατική νόσο. Η παρέμβαση είναι η χρήση αντιπηκτικής αγωγής. Η σύγκριση θα γίνει ανάμεσα σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία και ανάμεσα στα είδη αντιπητκικής αγωγής. Το

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

αναμενόμενο αποτέλεσμα είναι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής θεραπείας. Όπως φαίνεται και στον παρακάτω Πίνακα:

PICO ELEMENTS	ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ	ΟΡΟΙ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ	ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ
P (Patient)	Ασθενείς με ηπατική νόσο	Ηπατική νόσος	Ηπατική ανεπάρκεια ή Κίρρωση ήπατος ή NAFLD
I (Intervention)	Αντιπηκτική θεραπεία στην ηπατική νόσο	Βαρφαρίνη DOAC	DOAC ή Βαρφαρίνη
C (Comparison)	Όχι αντιπηκτική θεραπεία Είδη αντιπηκτικής αγωγής		
O (Outcome)	Αιμορραγία όχι σημαντική Θρομβοπροφύλαξη		Μείζονα αιμορραγία ή Συνολική αιμορραγία ή Θρομβοπροφύλαξη

Πίνακας 1:Τα κριτήρια PICO

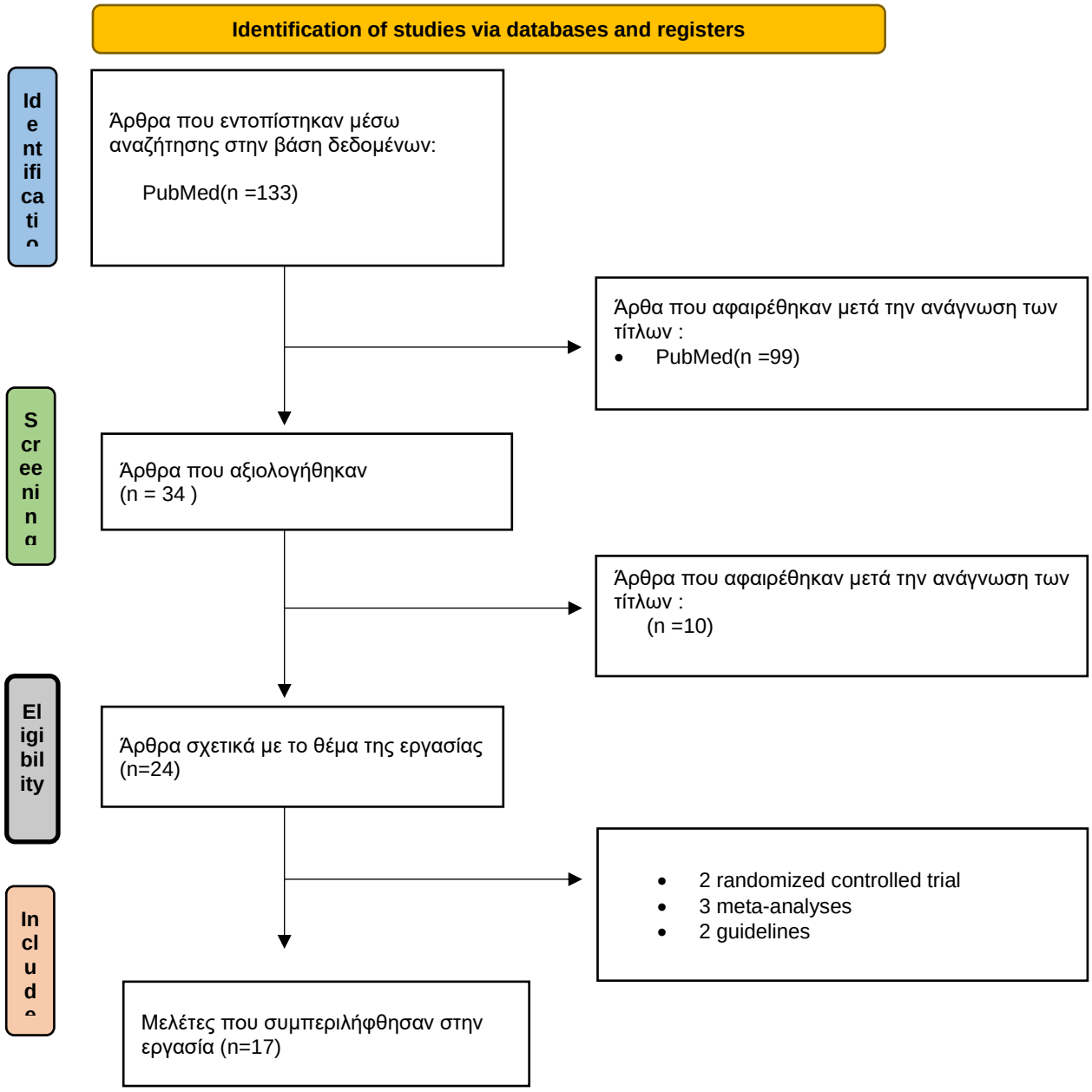
Για να συμπεριληφθεί μία μελέτη στην ανασκόπηση έπρεπε όλοι οι ασθενείς να έχουν ηπατική νόσο, είτε ηπατίτιδα, κίρρωση ήπατος, NAFLD, ηπατική ανεπάρκεια. Η ένδειξη της αντιπηκτικής αγωγής να είναι η κολπική μαρμαρυγή ή θρόμβωση πυλαίας φλέβας ή ΦΘΕΝ. Η αντιπηκτική αγωγή που χορηγείται να είναι είτε DOACs είτε βαρφαρίνη. Τέλος, να περιλαμβάνει τα αποτελέσματα ασφαλείας που αφορούν την εμφάνιση αιμορραγιών και την αποτελεσματικότητα που αφορά τις θρομβωτικές επιπλοκές.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης-Τεχνική Πρίσμα

Πραγματοποιήθηκε μία συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων του Pubmed. Η αναζήτηση έγινε στην αγγλική γλώσσα και για την χρονική περίοδο από το 2012 εως το 2023. Επίσης, αναζητήθηκαν άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταναλύσεις και εξετάστηκαν οι αναφορές τους για σχετική βιβλιογραφία. Η αναζήτηση έγινε χρησιμοποιώντας τις λέξεις “and” και “or” με τον εξής αλγόριθμο (« Anticoagulation treatment » or « Antithrombotic treatment ») and (« Liver disease » or « Liver cirrhosis »)

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

Από τα 133 άρθρα που ανευρέθηκαν συνολικά, μετά την ανάγνωση των τίτλων 99 εξαιρέθηκαν. Από τα 34 που επιλέχθηκαν μετά την ανάγνωση των περιλήψεων, αφαιρέθηκαν 10 που δεν είχαν άμεση σχέση με την αναζήτηση καθώς και όσα εμφανίστηκαν περισσότερες από μία φορές. Εξετάστηκαν για επιλογή 24 και τελικά μετά την ανάγνωση του πλήρους κειμένου, συμπεριλήφθηκαν 17 μελέτες στην ανασκόπηση.



Διάγραμμα ροής (Τεχνική PRISMA). Η στρατηγική αναζήτησης που ακολουθήθηκε για την επιλογή μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

2.4 Ορισμοί

Οι αιμορραγικές επιπλοκές ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την Διεθνή Έταιρεία για την Θρόμβωση και την Αιμόσταση. Μείζων αιμορραγία ορίζεται ως η θανατηφόρα αιμορραγία, η συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμο όργανο στόχο, η οποία είναι ενδοκράνια, ενδοσπονδυλική, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοαρθρική, περικαρδιακή, ενδομυϊκή, ή αιμορραγία που προκάλεσε πτώση της αιμοσφαιρίνης πάνω από 2 g/dL ή περισσότερο, ή που οδήγησε σε μετάγγιση δύο ή περισσότερων μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων[41]. Η μέτρια αιμορραγία ορίζεται ως η μη απειλητική για τη ζωή, αλλά απαιτεί μετάγγιση ή/και παρέμβαση. Ένα ήπιο γεγονός που δεν απαιτεί παρέμβαση ή διακοπή του φαρμάκου, δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετικό.

Τα καρδιαγγειακά επεισόδια περιλαμβάνουν το θανατηφόρο / μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, το ισχαιμικο εγκεφαλικό επεισόδιο ή την επαναγγείωση της καρδιάς με τοποθέτηση stent / με μόσχευμα στεφανιαίας παράκαμψης ή το παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή τον καρδιαγγειακό θάνατο ή την συστηματική εμβολή.

Η οξεία και υποξεία θρόμβωση ορίζεται ως η απουσία ροής εν μέρει ή εξ ολόκληρου του αυλού της πυλαίας φλέβας, των κλάδων της πυλαίας φλέβας, της σπληνικής φλέβας ή της άνω μεσεντερίου φλέβας που σχετίζεται με την παρουσία υλικού εντός της φλέβας όπως τεκμηριώνεται από τις απεικονιστικές μελέτες με υπερηχογράφημα Doppler, αξονική αγγειογραφία, μαγνητική αγγειογραφία. Υποτροπή θρόμβωσης ορίστηκε σε ασθενείς που από προηγούμενες απεικονίσεις παρατηρήθηκε μείωση της φλεβικής θρόμβωσης, στους οποίους ανευρέθη 50% αύξηση του θρόμβου στον αυλό ή εάν η θρόμβωση επεκτάθηκε σε μη προσβεβλημένα τμήματα του σπληνοπυλαίου άξονα.

Η φαρμακοεπαγόμενη ηπατική ανεπάρκεια (DILI) ορίζεται ως η αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών στον ορό πάνω από τρείς φορές από το ανώτερο όριο και για την τιμή της ολικής χολερυθρίνης η αύξηση έως πάνω από δύο φορές το φυσιολογικό όριο[42].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

3. Αποτελέσματα

<u>Μελέτες</u>

Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή αποδείχτηκε η αποτελεσματικότητα της ενοξαπαρίνης στην πρόληψη θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας σε ασθενείς με κίρρωση. Σε αυτήν την μελέτη εξετάστηκαν 70 Ιταλοί ασθενείς με κίρρωση, που τυχαιοποιημένα έλαβαν ή όχι προφυλακτική δόση ενοξαπαρίνης για 48 βδομάδες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης αυτής είναι η 2ετής παρακολούθηση για την εμφάνιση θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας[43].

Μέχρι την 48η βδομάδα, 6 από τους 36 ασθενείς (16,6%) στην ομάδα ελέγχου εμφάνισαν θρόμβωση πυλαίας φλέβας συγκριτικά με κανέναν ασθενή της ομάδας που έλαβε ενοξαπαρίνη. Αυτό το όφελος επεκτάθηκε στις 96 βδομάδες, όπου κανένας από την ομάδα της ενοξαπαρίνης δεν ανέπτυξε θρόμβωση πυλαίας, σε σύγκριση με 10 από τους 36 ασθενείς (27,7%) στην ομάδα ελέγχου. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης το 8,8% των ασθενών στην ομάδα της ενοξαπαρίνης και το 27,7% των ασθενών της άλλης ομάδας ανέπτυξαν PVT. Κατά την περίοδο της παρακολούθησης, εκτός θεραπείας, 3 ασθενείς που είχαν λάβει ενοξαπαρίνη, παρουσίασαν θρόμβωση πυλαίας στις εβδομάδες 105,111 και 121 μετά την είσοδό τους στην μελέτη. Επιπλέον, ηπατική επιδείνωση εμφανίστηκε πιο συχνά στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου συγκριτικά με αυτούς που ήταν υπό αγωγή με ενοξαπαρίνη (59,4% έναντι 11,7%). Παρατηρήθηκε 1 επεισόδιο αιμορραγίας στην ομάδα ελέγχου και 2 επεισόδια στην ομάδα ενοξαπαρίνης. Η μέθοδος Kaplan-Meier έδειξε υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης στην ομάδα που έλαβε ενοξαπαρίνη συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου[43].

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης σε ασθενείς με κίρρωση έδειξαν ότι η αγωγή με ενοξαπαρίνη είναι ασφαλής και αποτελεσματική, μειώνοντας σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης PVT. Ακόμη, δεν εμφανίστηκαν δυνητικά απειλητικές για την ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες και η εμφάνιση αιμορραγικών επεισοδίων δεν διέφερε μεταξύ των δυο ομάδων.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

DOAC – Βαρφαρίνη

Αν και τα DOACs χρησιμοποιούνται ευρέως σε ομάδες ασθενών με ΚΜ ή ΦΘΕΝ, υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την κλινική χρήση, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα τους σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Η εμπειρία συνελέγη από την χρήση των DOACs σε ασθενείς με ηπατική νόσο με την μορφή αναφορών περιστατικών, σειρές περιστατικών και μικρές μελέτες παρατήρησης.

Σε μια άλλη μελέτη αξιολογήθηκε η πιθανότητα αιμορραγίας σε ασθενείς με κίρρωση που έλαβαν θεραπεία με DOACs συγκριτικά με εκείνους που πήραν την συνήθη αντιπηκτική αγωγή. Όσον αφορά τα DOACs συμπεριέλαμβαναν τα rivaroxaban και apixaban, ενώ στα συνήθη αντιπηκτικά περιλαμβανόταν η βαρφαρίνη και οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους.

Μελετήθηκαν συνολικά 39 ασθενείς με κίρρωση ήπατος που έλαβαν αντιπηκτική θεραπεία σε διάστημα χρονικής περιόδου τριών ετών από το 2012 έως το 2015 [44]. Οι 20 ασθενείς έλαβαν DOACs και οι 19 ασθενείς συνήθη αντιπηκτικά. Μόνοι οι ασθενείς με κίρρωση Child-Pugh A και B συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη και εξαιρέθηκαν εκείνοι με Child-Pugh C. Στην ομάδα των DOACs το 55% έλαβε apixaban, \και το 45% rivaroxaban. Στην άλλη ομάδα το 68% έλαβε βαρφαρίνη και το 32% ενοξαπαρίνη. Υπήρχαν 3 αιμορραγικά επεισόδια στην ομάδα με την συνήθη αντιπηκτική αγωγή και 4 στην ομάδα που έλαβαν DOACs. Παρατηρήθηκαν δυο μείζονες αιμορραγίες στην ομάδα με την συνήθη αντιπηκτική αγωγή και μία μείζων αιμορραγία στην ομάδα των DOACs[44].

Αυτή ήταν η πρώτη κλινική μελέτη που αξιολόγησε την χρήση των DOACs σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος. Τα DOACs εμφάνισαν παρόμοια χαρακτηριστικά ασφαλείας σε ασθενείς με κίρρωση σε σύγκριση με τα συνήθη αντιπηκτικά . Γι'αυτόν τον λόγο, αποτελούν ελκυστική εναλλακτική θεραπεία. Βέβαια, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την κατανόηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των DOACs στην κίρρωση[44].

Τα DOACs έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια ή υπερτερούν σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Για να κατανοηθεί καλύτερα αν ισχύει αυτό και για τους ασθενείς με κίρρωση ήπατος σχεδιάστηκε μία αναδρομική μελέτη κοόρτης 45 ασθενών με κίρρωση ήπατος στους οποίους χορηγήθηκε αντιπηκτική αγωγή για χρονική περίοδο τριών ετών από τον Ιανουάριου του 2012 έως τον Δεκέμβριο του 2015, για πρόληψη θρόμβωσης ή πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

κολπική μαρμαρυγή. Τα κύρια αποτελέσματα ενδιαφέροντος ήταν τα αιμορραγικά επεισόδια και οι υποτροπιάζουσες θρομβώσεις ή το εγκεφαλικό επεισόδιο[45].

Κατά την διάρκεια της μελέτης οι 27 ασθενείς έλαβαν DOACs (rivaroxaban n=17, 64% και apixaban, n=10, 47%) ενώ 18 ασθενείς VKA ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH n=3, 17% και VKA n=15, 83%). Και οι δύο ομάδες είχαν παρόμοιο αριθμό αιμορραγικών επεισοδίων. Συγκεκριμένα οκτώ ασθενείς στην ομάδα DOACs και 10 ασθενείς στην άλλη ομάδα. Παρατηρήθηκαν σημαντικά λιγότερα επεισόδια μείζονος αιμορραγίας στην ομάδα των DOACs, 1 επεισόδιο (4%) έναντι 5 επεισοδίων (28%) στην ομάδα με VKAs ή των LMWH. Επίσης, παρατηρήθηκαν 3 ενδοκράνιες αιμορραγίες στην ομάδα με VKA ή LMWH ενώ, κανένα επεισόδιο στην ομάδα με τα DOACs. Υπήρχαν 5 αιμορραγίες πεπτικού στην ομάδα με DOACs και 4 στην άλλη ομάδα. Παρουσιάστηκε υποτροπιάζουσα θρόμβωση σε έναν ασθενή που έλαβε DOAC (4%) και σε έναν ασθενή της ομάδας της συνηθισμένης θεραπείας (6%). Δεν υπήρχε διαφορά στον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων μεταξύ των δύο ομάδων[45].

Η χρήση των DOACs σε ασθενείς με κίρρωση μπορεί να είναι εξίσου ασφαλής με τα υπόλοιπα αντιπηκτικά. Οι ασθενείς υπό DOACs παρουσίασαν λιγότερα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια, ενώ διατηρήθηκε ταυτόχρονα η αποτελεσματικότητα στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της θρόμβωσης. Ένα σημαντικό εύρημα σε αυτήν την μελέτη είναι η σημαντική διαφορά στα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια και ιδιαίτερα στην ενδοκράνια αιμορραγία όπου παρατηρήθηκαν 2 αιμορραγίες ΚΝΣ στην ομάδα με VKA ή LMWH. Αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες για τα DOAC, τα οποία προκαλούν συνήθως λιγότερες αιμορραγίες από το ΚΝΣ[46]. Ένα ακόμη σημαντικό εύρημα είναι τα παρόμοια ποσοστά στα επεισόδια αιμορραγίας γαστρεντερικού σωλήνα.

Σε μια άλλη μελέτη συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των edoxaban και βαρφαρίνης στην θεραπεία της θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας. Σε αυτήν την αναδρομική μελέτη κοόρτης συμμετείχαν 50 ασθενείς με κίρρωση και PVT, οι οποίοι αρχικά έλαβαν για δύο βδομάδες θεραπεία με danaparoid. Η θεραπεία τροποποιήθηκε αργότερα είτε σε edoxaban n=20 είτε σε βαρφαρίνη n=30. Το χρονικό διάστημα που διήρκεσε η μελέτη ήταν έως 6 μήνες. Το μέγεθος της θρόμβωσης μετρήθηκε με αξονική πρίν από την θεραπεία, στις 2 βδομάδες και στον 1ο, 3ο και 6ο μήνα[47].

Η θεραπεία με edoxaban μείωσε το μέγεθος της θρόμβωσης από 1,42 cm^3 στις 2 εβδομάδες έως 0,42 cm^3 στον 6ο μήνα και απέτρεψε την υποτροπή της PVT στους 6 μήνες μετά θεραπεία με danaparoid. Η θεραπεία με βαρφαρίνη οδήγησε σε αύξηση του

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

μεγέθους της θρόμβωσης από 1,73 cm^3 στις 2 εβδομάδες έως 2,85 cm^3 στον 6ο μήνα. Κλινικά σημαντική αιμορραγία παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς (15%) της ομάδας edoaxaban και σε 2 ασθενείς (7%) στην ομάδα της βαρφαρίνης[47]. Επομένως, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επανασηραγγοποίηση στους έξι μήνες μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίζονται με θεραπευτικές δόσεις edoxaban συγκριτικά με βαρφαρίνη (70% έναντι 20%). Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην συχνότητα αιμορραγίας μεταξύ των δύο ομάδων. Τα χαμηλότερα ποσοστά επανασηραγγοποίησης του θρόμβου στους ασθενείς που λάμβαναν βαρφαρίνη αποδόθηκε στην υποθεραπευτική δοσολογία[47].

Η ανάλυση της μελέτης όρισε την θεραπεία με edoxaban ως μεμονωμένα σημαντικό και ανεξάρτητο συντελεστή μείωσης του μεγέθους της θρόμβωσης στην PVT στους έξι μήνες. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμοί στην χρήση edoxaban στην καθημερινή κλινική πρακτική. Η δόση της πρέπει να προσαρμόζεται σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος και σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία[47].

Αυτά τα αποτελέσματα παρατήρησης θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Τα μεγέθη του δείγματος ήταν πολύ μικρά για να είναι επαρκή να ανιχνεύσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτοί οι περιορισμοί υπογραμμίζουν την ανεκπλήρωτη ανάγκη για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε αυτήν την ομάδα ασθενών που είναι υψηλού κινδύνου.

Ακολούθως αναλύθηκαν δεδομένα από 55 ασθενείς με κίρρωση ήπατος και PVT. Οι n=31 ασθενείς πήραν αντιπηκτική αγωγή για οξεία ή υποξεία θρόμβωση πυλαίας φλέβας, ενώ 24 ασθενείς για εξέλιξη ήδη γνωστής PVT. Τα τελικά σημεία που αξιολογήθηκαν ήταν το ποσοστό πλήρους ή μερικής επανασηραγγοποίησης, η ασφάλεια της αντιπηκτικής αγωγής και ο ρυθμός υποτροπής της θρόμβωσης μετά από επανασηραγγοποίηση[48].

Σε 33 ασθενείς επιτεύχθηκε επανασηραγγοποίηση της φλέβας. Η πρώιμη έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής ήταν ο μόνος παράγοντας που συσχετίστηκε σημαντικά με την επανασηραγγοποίηση. Υποτροπή της θρόμβωσης μετά από πλήρη επανασηραγγοποίηση παρατηρήθηκε σε 38,5% ασθενών που είχαν διακόψει την αντιπηκτική αγωγή. Σε 5 ασθενείς (9%) παρατηρήθηκε αιμορραγική επιπλοκή και ο αριθμός αιμοπεταλίων κάτω από 50 10^9/L, ήταν ο μόνος παράγοντας που συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής[48].

Η αντιπηκτική θεραπεία οδηγεί σε μερική ή πλήρη επανασηραγγοποίηση του άξονα της πυλαίας φλέβας στο 60% ασθενών με κίρρωση και PVT. Η αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διατηρείται επ'αόριστον για την πρόληψη της επαναθρόμβωσης. Φάνηκε

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

όμως ότι η πρώιμη έναρξη βαρφαρίνης συσχετίστηκε σημαντικά με επανασηραγγοποίηση της πυλαίας φλέβας [48].

Αν και η βαρφαρίνη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο της θρομβοεμβολής σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία, έχει πολλούς περιορισμούς στην κλινική πράξη, όπως είναι η ανάγκη για συχνή παρακολούθηση INR, η αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και η εξατομικευμένη μεταβλητότητα ως προς την απόκριση και τα υψηλά ποσοστά ενδοκράνιας αιμορραγίας και θανάτων συγκριτικά με τα DOACs όπως αποδείχθηκε σε τυχαιοποιημένες δοκιμές σε ασθενείς με ΚΜ και ΦΘΕΝ.

Σε μία αναδρομική μελέτη, συμμετείχαν 80 ασθενείς με κίρρωση ήπατος οι οποίοι ήταν σε θεραπεία με DOACs κατά το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 2012 έως Μαιος 2016. Από αυτούς οι 11 ασθενείς αποκλείστηκαν είτε γιατί δεν ξεκίνησαν την αγωγή με DOAC είτε γιατί εσφαλμένα επισημάνθηκαν ως κιρρωτικοί. Έτσι, έμειναν 69 ασθενείς για ανάλυση ηλικίας 44 έως 92. Η πιο συχνή αιτία κίρρωσης ήταν η NASH (66%). Apixaban έλαβαν 37 ασθενείς (54%), rivaroxaban 25 ασθενείς (36%) και 7 ασθενείς (10%) dabigatran. Το 68% των ασθενών έλαβε αγωγή για PVT ή DVT ενώ το 32% για πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ΚΜ. Το 52% παρουσίαζε κιρσούς οισοφάγου[49].

Όσοι έλαβαν αγωγή για ΚΜ δεν εμφάνισαν θρομβωτικό επεισόδιο. Σε όσους έλαβαν αγωγή για VTE, το 81% παρουσίασε υποχώρηση της θρόμβωσης, το 13% είχε αμετάβλητη εικόνα και το 6% είχε εξέλιξη του θρόμβου σε νέα απεικόνιση. Σε 16 ασθενείς (23%) παρατηρήθηκε αιμορραγικό συμβάν, κυρίως επίσταξη και μώλωπες. Μείζων αιμορραγία εμφανίστηκε στο 12% των ασθενών. Σε έναν ασθενή εμφανίστηκε υποσκληρίδιο αιμάτωμα. Παρόλο που οι μισοί ασθενείς είχαν κιρσούς οισοφάγου, δεν παρατηρήθηκε αιμορραγία από τους κιρσούς[49].

Όπως με τα υπόλοιπα αντιπηκτικά, έτσι και με τα DOACs θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με κίρρωση. Απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών[49].

Ακολούθως σχεδιάστηκαν μελέτες για να εντοπιστούν οι ενδείξεις και οι λόγοι για την έναρξη ή την μετάβαση σε DOAC και να γίνει αναφορά των επιπλοκών και των βραχυπρόθεσμων αποτελεσμάτων. Συμπεριλήφθηκαν 94 ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Οι 36 ασθενείς (38%) είχαν κίρρωση. Το score Child-Pugh ήταν Α, Β και το score MELD 10,2 (εύρος 6-19). Οι ενδείξεις για αντιπηκτική αγωγή ήταν η σπλαχνική φλεβική θρόμβωση (75%), η DVT (5%), η ΚΜ (14%) και άλλες (6%). Τα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

DOACs που χρησιμοποιήθηκαν ήταν rivaroxaban (83%), dabigatran (11%) και apixaban (6%)[50].

Εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο 17% των ασθενών που περιλάμβαναν 1 περίπτωση υποτροπιάζουσας DVT και 5 συμβάντα αιμορραγίας. Όμως, δεν υπήρξε θανατηφόρα ή ενδοκράνια αιμορραγία ή ηπατική βλάβη που προκαλείται από DOACs. [58] Επίσης, παρατηρήθηκε ότι στους ασθενείς με κίρρωση χορηγούνταν συνήθως μειωμένες δόσεις DOACs (23 από τους 36 ασθενείς) συγκριτικά με εκείνους χωρίς κίρρωση (17 στους 58 ασθενείς). Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική[50].

Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί πως κανένας ασθενής με στάδιο Child-Pugh C δεν έλαβε DOAC. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στις τρέχουσες συστάσεις ασφάλειας σχετικά με τη χρήση αυτών των φαρμάκων σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Έτσι, λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς ότι οι ασθενείς με κίρρωση, πιθανώς έλαβαν υποθεραπευτική φαρμακευτική αγωγή και ότι κανένας ασθενής με Child-Pugh C δεν συμπεριλήφθηκε, φαίνεται ότι η χρήση των DOACs προς το παρόν μπορεί να χορηγηθεί μόνο σε ασθενείς με Child-Pugh A και B. Ακόμα σε αυτήν την μελέτη η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ή χωρίς κίρρωση[50].

Πρέπει να τονιστεί ότι απαιτείται προσοχή για την ερμηνεία των δεδομένων που παρουσιάζονται λόγω των περιορισμών του σχεδιασμού της μελέτης. Για παράδειγμα, η έλλειψη μιας ομάδας ελέγχου που περιλαμβάνει ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συνήθη αντιπηκτικά και κατ' επέκταση η δυνατότητα σύγκρισης αποτελεί ένα σημαντικό μειονέκτημα.

Τα πρώτα στοιχεία από τις παραπάνω μικρές αναδρομικές μελέτες ή μελέτες κοόρτης έδειξαν ότι τα DOACs έχουν χαμηλότερο ή ισοδύναμο αιμορραγικό κίνδυνο με την βαρφαρίνη σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος που χρησιμοποιούν αντιπηκτικά για διάφορους λόγους. Ωστόσο, το διάστημα εμπιστοσύνης αυτών των ερευνών δεν παρείχε πάντα επαρκή σύγκριση των θρομβωτικών επιδράσεων [51].

Σε μία αναδρομική μελέτη κοόρτης που περιελάμβανε 28 ασθενείς με PVT , η θεραπεία με βαρφαρίνη και διατήρηση INR 2-3 είχε υψηλότερα ποσοστά επανασηραγγοποίησης της πυλαίας φλέβας και χαμηλότερη πιθανότητα υποτροπιάζουσας θρόμβωσης σε σχέση με ασθενείς χωρίς αντιπηκτικά[52].

Σε μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη κοόρτης με τίτλο «Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Liver Disease» που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας το 2019, συγκρίθηκαν τα DOACs με την βαρφαρίνη σε ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ και ηπατική νόσο.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

Συμπεριλήφθηκαν 12.778 άτομα που έλαβαν βαρφαρίνη και 24.575 άτομα που έλαβαν DOAC. Μεταξύ των ασθενών υπό DOAC, το 42,5% έλαβαν rivaroxaban, το 27,4% dabigatran, το 22,6% apixaban και το 7,5% edoaxaban. Μελετήθηκε η εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, η ενδοκράνια αιμορραγία, η αιμορραγία γαστρεντερικού, η μείζονα αιμορραγία και ο θάνατος[53].

Σε ασθενείς με ΚΜ και ηπατική νόσο που ελάμβαναν DOACs παρατηρήθηκε μειωμένη συχνότητα 45% ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (HR:0,548), ενδοκράνιας αιμορραγίας (HR:0,479), γαστρεντερικής αιμορραγίας (HR:0,819), 35% μειζόνων αιμορραγιών (HR:0,650) και 30% θνητότητας (HR:0,698) σε σύγκριση με την βαρφαρίνη. Επίσης, αξίζει να αναφερθεί πως από τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης το 13% των ασθενών παρουσίαζαν σημαντική ενεργό ηπατική νόσο, από τους οποίους το 36,9% λάμβανε βαρφαρίνη και το 63% DOACs. Γενικά τα DOACs φάνηκαν ανώτερα της βαρφαρίνης όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στους ασθενείς με ηπατική νόσο[53].

Δεδομένα που συλλέχθηκαν από την Ερευνητική βάση δεδομένων της Εθνικής Ασφάλειας Υγείας στην Ταιβάν μελέτησαν 2428 ασθενείς με κίρρωση ήπατος και κολπική μαρμαρυγή. Από αυτούς οι n=171 λάμβαναν apixaban, οι n=535 dabigtaran, οι n=732 rivaroxaban και οι άλλοι n=990 βαρφαρίνη[54].

Η ομάδα DOACs εμφάνισε κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και ενδοκράνιας αιμορραγίας συγκρίσιμο με αυτόν της ομάδας με βαρφαρίνη. Οι ασθενείς υπό DOACs εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας και μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με την ομάδα βαρφαρίνης. Συνολικά το 90% (n=1290) των ασθενών υπό DOACs λάμβαναν χαμηλή δόση. Η ανάλυση στην υποόμαδα των DOACs έδειξε ότι dabigatran και η rivaroxaban είχαν χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας συγκριτικά με την βαρφαρίνη[54].

Τα DOACs παρουσίασαν κίνδυνο θρομβοεμβολής συγκρίσιμο με αυτόν της βαρφαρίνης και χαμηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.

Σε μία άλλη μελέτη πραγματοποιήθηκε αναδρομική ανάλυση συχνότητας ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και κίρρωση ήπατος. Διερευνήθηκαν 321 ασθενείς με ΚΜ και κίρρωση από τους οποίους οι 215 ασθενείς ήταν Child-Pugh-A και οι 106 ασθενείς προχωρημένου σταδίου Child-Pugh-C. Συνολικά από αυτούς οι 173 ασθενείς λάμβαναν ανταγωνιστή βιταμίνης Κ και οι 148 όχι[55].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

Η θεραπεία με τους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ μείωσε την επίπτωση ισχαιμικού εγκεφαλικού σε ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο αλλά όχι σε αυτούς με προχωρημένη. Αντίθετα στην ομάδα με προχωρημένη ηπατική νόσο, οι ασθενείς που έλαβαν VKA είχαν αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, η οποία σχετιζόταν με αιμορραγία από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Η επίπτωση της μείζονος αιμορραγίας ήταν μεγαλύτερη σε προχωρημένη ηπατική νόσο από ότι στα πρώιμα στάδια της νόσου. Η θεραπεία με VKA ήταν ευεργετική σε ασθενείς με Child-Pugh-A, καθώς μείωσε την πιθανότητα για εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς να αυξήσει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας. Ωστόσο μεταξύ των ασθενών με προχωρημένη ηπατική νόσο που έλαβαν VKA φάνηκε ότι ήταν κατώτερης αντιπηκτικής δράσης όπως αυτή αξιολογήθηκε με βάση το χρόνο παραμονής του INR σε θεραπευτικά όρια σε σύγκριση με άτομα με ήπια νόσο[55].

Το συμπέρασμα ήταν ότι η θεραπεία με VKA μπορεί να είναι ευεργετική για την μείωση κλινικά σημαντικών συμβάντων στην πρώιμη έναρξη της κίρρωσης ήπατος αλλά όχι στα προχωρημένα στάδια. Όμως, για να επιβεβαιωθεί αυτό απαιτείται να γίνουν και άλλες μελέτες.

Σε όλα τα DOACs έχει παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων στον όρο. Σε μία μελέτη παρατήρησης διάρκειας 14 μηνών με 152.116 ασθενείς με ΚΜ που χρησιμοποιούσαν από του στόματος αντιπηκτικά, από τους οποίους 50% λάμβανε βαρφαρίνη και το άλλο 50% DOAC, υπήρξαν εφτά εισαγωγές για ηπατική βλάβη ανά 1000 άτομα-έτη. Ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης ήταν χαμηλότερος σε εκείνους που έλαβαν DOACs σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη. Από όλα τα DOACs που μελετήθηκαν το dabigatran παρουσίασε τον μικρότερο κίνδυνο ηπατικής βλάβης. Μια μετανάλυση 29 τυχαιοποιημένων μελετών οπου συγκριθήκαν τα DOACs με συμβατική αντιπηκτική αγωγή ή με εικονικό φάρμακο διαπιστώθηκε πως τα DOACs δεν προκάλεσαν διαταραχές σχετιζόμενες με το ήπαρ[56].

Σε μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη κοόρτης διερευνήθηκε ο επιπολασμός της NAFLD στην ΚΜ. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 1735 ασθενείς που λάμβαναν ανταγωνιστή βιταμίνης Κ ή DOAC. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία ήταν η εμφάνιση μεγάλων αιμορραγιών και καρδιαγγειακών συμβάντων. Η NAFLD διαγνώστηκε σε 732 από τους 1735 ασθενείς, άρα στο 42,2% των ασθενών. Οι ασθενείς με NAFLD ήταν συνήθως νεότεροι, σπανιότερα γυναίκες, πιο πιθανό να λαμβάνουν θεραπεία με DOAC και να έχουν παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία και ΚΜ[57].

Κατά την διάρκεια επανελέγχου σε διάστημα 18,7 μηνών, φάνηκε πως δεν υπήρχε διαφορά επίπτωσης στην αιμορραγία σε ασθενείς με ή χωρίς NAFLD. Συγκεκριμένα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

καταγράφηκαν 78 μείζονες αιμορραγίες : n=29 ασθενείς με NAFLD και n=49 ασθενείς χωρίς NAFLD. Δεν φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση της NAFLD με μείζονες αιμορραγίες. Επιπλέον δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ NAFLD και εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων [57] . Σε ολόκληρο τον πληθυσμό τα DOAC συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων σε σύγκριση με τα VKA.

Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι η NAFLD είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη σε ασθενείς με ΚΜ κολπική μαρμαρυγή αλλά δεν σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή θρόμβωσης[57].

Μια άλλη μελέτη είχε στόχο να διερευνήσει την συχνότητα αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΚΜ υπό VKA ή DOAC και παρουσία ηπατικής ίνωσης. Η προοπτική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης συμπεριέλαβε 2330 ασθενείς με ΚΜ, από τους οποίους οι n=1297 ήταν υπό αγωγή με VKA και οι n=1033 υπό αγωγή με DOAC. Οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν με βάση την ηπατική ίνωση όπως αυτή αξιολογήθηκε από το FIB-4 score. Υψηλό FIB-4 score ήταν σε 129 ασθενείς (5,5%), από τους οποίους οι 77 (5,9%) ήταν υπό VKA και οι 52 (5%) υπό DOAC. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση αιμορραγικού επεισοδίου[58].

Κατά την διάρκεια της παρακολούθησης, οι 357 ασθενείς (15,3%) παρουσίασαν αιμορραγία, οι 261 (80 μείζονες και 180 ελάσσονες) υπό VKA και οι 96 (40 μείζονες και 56 ελάσσονες) ασθενείς υπό DOAC. Ηπατική ίνωση ανιχνεύθηκε στο 5,5% των ασθενών και συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό μείζονων αιμορραγιών σε ασθενείς που λάμβαναν VKA, ενώ η συσχέτιση αυτή δεν ήταν εμφανής σε ασθενείς με DOAC. Η ηπατική ίνωση δεν συσχετίστηκε σημαντικά με καρδιαγγειακά συμβάντα, ούτε σε ασθενείς που έλαβαν VKA ούτε DOAC[58].

Βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ ηπατικής ίνωσης και μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν θεραπεία με VKA, κάτι που δεν ήταν εμφανές για τους ασθενείς που έλαβαν DOAC.

Η ασφάλεια των DOAC έναντι της βαρφαρίνης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ηπατική νόσο. Σε αυτήν την αναδρομική μελέτη κοόρτης υπήρχε μία ομάδα με DOAC n=75 και την άλλη ομάδα της βαρφαρίνης n=158. Στους ασθενείς με DOAC, οι 11 (15%) έλαβαν apixaban, οι 35 (47%) dabigatran, οι 29 (39%) rivaroxaban. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό αιμορραγίας μεταξύ των ασθενών με βαρφαρίνη και με DOAC[59].

Τα ποσοστά αιμορραγίας ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων με 8,4% στην ομάδα των DOACs και 8,8% στην ομάδα της βαρφαρίνης. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

διαφορές στα ποσοστά αιμορραγίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη και σε ασθενείς με DOACs. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση των DOACs, έτσι ώστε να κατανοηθούν καλύτερα σε περίπτωση ηπατικής νόσου.

Ασθενείς παρακολουθήθηκαν από τον Ιανουάριο 2012 έως Ιούλιο 2018 με διάγνωση κίρρωση ήπατος που λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή με DOAC ή βαρφαρίνη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η συχνότητα εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας στις 90 μέρες. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο συμπεριλάμβανε το εγκεφαλικό επεισόδιο στις 90 μέρες, την επανεισαγωγή και την θνητότητα στον έναν χρόνο. Συμπεριλήφθηκαν n=167 ασθενείς, από τους οποίους οι 110 έλαβαν βαρφαρίνη και οι 57 DOAC. Μεταξύ των DOAC, το 52,6% έλαβε apixaban , το 45,6% ριβαροξαμπάνη και το 1,8% dabigatran. Οι ασθενείς ήταν κυρίως άντρες Καυκάσιοι (79,6%)[60].

Η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων βαρφαρίνης και DOAC. Συγκεκριμένα σε 10 ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη και σε 3 ασθενείς υπό DOAC (9,1% έναντι 5,2% αντίστοιχα). Από τους ασθενείς που λάμβαναν βαρφαρίνη οι 7 (6,4%) παρουσίασαν αιμορραγία γαστρεντερικού σε σύγκριση με 2 (3,5%) ασθενείς που λάμβαναν DOAC. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο ποσοστό εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου στις 90 μέρες μεταξύ των δύο ομάδων
(0% έναντι 1,58%). Το ποσοστό θνητότητας δεν διέφερε σημαντικά στους ασθενείς των δύο ομάδων (25,5% στην ομάδα βαρφαρίνης έναντι 26,3% στην ομάδα των DOACs). Άρα τα DOACs φάνηκε ότι είναι μία ασφαλής εναλλακτική λύση της βαρφαρίνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κίρρωση ήπατος. Ωστόσο περαιτέρω μελέτες απαιτώνται για να επιβεβαιωθούν τα παραπάνω ευρήματα.

Μία άλλη μελέτη είχε στόχο την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποδοτικότητας του rivaroxaban συγκριτικά με την βαρφαρίνη στην διαχείρηση της PVT σε ασθενείς με ηπατίτιδα C- κίρρωση ήπατος. Σε 578 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, οι 80 παρουσίαζαν οξεία PVT και είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή λόγω υπερσπληνισμού και άλλοι 4 ασθενείς με οξεία PVT και απόστημα στην πυλαία κυκλοφορία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία 1:1. Σε μία ομάδα που έλαβε rivaroxaban n=40 ασθενείς και σε μία ομάδα που έλαβαν βαρφαρίνη n=40 ασθενείς[61].

Τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν είναι ότι στην ομάδα της rivaroxaban, η λυση του θρόμβου στην πυλαία κυκλοφορία επιτεύχθηκε σε 34 ασθενείς (85%) και στο 45% των ασθενών στην ομάδα της βαρφαρίνης. Επιπλοκές όπως μείζονα αιμορραγία, θάνατος ή υποτροπή θρόμβωσης δεν παρατηρήθηκαν στην ομάδα rivaroxaban και οι ασθενείς παρουσίασαν ποσοστό βραχυπρόθεσμης επιβίωσης (20,4+- 2,2 μήνες). Ενώ,

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

στην ομάδα της βαρφαρίνης παρατηρήθηκαν επιπλοκές όπως είναι η αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα στο 43,3%, υποτροπή θρόμβωσης στο 10% και θάνατο στο 20%[61].

Η rivaroxaban ήταν αποτελεσματική και ασφαλής στην οξεία θρόμβωση της πυλαίας φλέβας που σχετίζεται με κίρρωση-σε έδαφος ηπατίτιδας HCV και βελτίωσε βραχυπρόθεσμα το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών.

Η διερεύνηση της επίδρασης της βαρφαρίνης και των DOAC στην θνητότητα, στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, στα καρδιαγγειακά συμβάντα, στην μείζονα αιμορραγία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και κίρρωση ήπατος πραγματοποιήθηκε σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης που χρησιμοποίησε δεδομένα των Βετεράνων των Η.Π.Α, οι οποίοι παρουσίαζαν κίρρωση και κολπική μαρμαρυγή. Συμπεριλάμβανε 2.694 ασθενείς με n=296 δεν λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή, με n=1694 υπό βαρφαρίνη και n=704 υπό DOAC[61].

Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η βαρφαρίνη είχε χαμηλότερη θνητότητα έναντι των ασθενών της ομάδας που δεν λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή. Η ομάδα των DOAC και της βαρφαρίνης συσχετίστηκε με μικρό ποσοστό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η αιμορραγία ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των DOAC συγκριτικά με την ομάδα της βαρφαρίνης.

Η βαρφαρίνη και τα DOAC συσχετίστηκαν με μειωμένη θνησιμότητα. Η βαρφαρίνη συσχετίστηκε με περισσότερα αιμορραγικά συμβάντα συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας που δεν λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή. Απαιτείται να γίνουν περισσότερες μελέτες στο μέλλον που να επιβεβαιώνουν αυτά τα δεδομένα παρατήρησης.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

Συγγραφέας	Έτος διεξαγωγής της μελέτης	Ειδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος-Αριθμός ασθενών	DOAC	VKA ή HXMB	Όχι θεραπεία	ΚΜ, DVT ,PVT	Πρωτογενές Καταληκτικό Σημείο
Villa	2012	RCT	N=70	-	N=34	N=36	PVT	Πρόληψη PVT
Delgado	2012	R	N=55	-	N=31(οξεία) N=24 (υποτροπή)	-	PVT	Υποτροπή PVT
Caldeira	2014	RCT	N=152 116	N=76.058	N=76.058	-	ΚΜ	Φαρμακοεπαγόμενη ηπατική ανεπάρκεια
Lee	2015	R	N=321	-	N=173	N=148	ΚΜ	Μείζονα αιμορραγία-Ισχαιμικά Συμβάντα
Intagliata	2016	R	N=39	N=20	N=19	-	ΚΜ, DVT	Μείζονα αιμορραγία
Hum	2016	R	N=45	N=27	N=18	-	ΚΜ, DVT	Μείζονα αιμορραγία
Kunk	2016	R	N=69	N=69	-	-	ΚΜ, DVT	Μείζονα αιμορραγία
Gottardi	2017	R	N=94	N=94	-	-	ΚΜ, DVT, PVT	Μείζονα αιμορραγία
Goriacko	2018	R	N=233	N=75	N=158	-	ΚΜ	Μείζονα αιμορραγία
Nagaoki	2018	R	N=50	N=20	N=30	-	PVT	Υποτροπή PVT
Pastori	2018	P	N=129	N=52	N=77	-	ΚΜ	Μείζονα αιμορραγία

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

Hanafy	2018	RCT	N=80	N=40	N=40	-	PVT	Υποτροπή PVT
Lee SR	2019	R	N=37.353	N=24.575	N=12.778	-	ΚΜ	Μείζονα αιμορραγία-Ισχαιμικά Συμβάντα
Lee HF	2019	R	N=2.428	N=1.438	N=990	-	ΚΜ	Μείζονα αιμορραγία-Ισχαιμικά Συμβάντα
Pastori	2019	P	N=1735	N=1028	N=707	-	ΚΜ	Μείζονα αιμορραγία-Καρδιαγγειακών συμβάν
Davis	2020	R	N=167	N=57	N=110	-	ΚΜ, DVT	Μείζονα αιμορραγία-Καρδιαγγειακών συμβάν
Serper	2020	R	N=2694	N=704	N=1694	N=296	ΚΜ	Μείζονα αιμορραγία

RCT: Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή
R: Αναδρομική Μελέτη
P: Προοπτική Μελέτη

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση

Στην παρούσα ανασκόπηση μελετήθηκε η αντιθρομβωτική αγωγή στους ασθενείς με ηπατική νόσο όπως αυτή εκτιμήθηκε στις 17 μελέτες. Φάνηκε ότι οι ασθενείς με ηπατική νόσο που έλαβαν νεότερα αντιπηκτικά από του στόματος, δεν εμφάνισαν μεγαλύτερη συχνότητα μείζονος αιμορραγίας σε σχέση με τα συνήθως χορηγούμενα αντιπηκτικα, τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, χωρίς να αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών θρομβωτικών συμβάντων.

Τα DOACs αποτελούν μία υποσχόμενη εναλλακτική λύση για την θεραπεία της ΚΜ και της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με ηπατική νόσο, με βάση τα στοιχεία στη μελέτη Hum που αποδεικνύουν τουλάχιστον ισοδύναμη αποτελεσματικότητα και βελτιωμένη προστασία σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και άλλες μελέτες, καθιστώντας τα DOACs μία ελκυστική επιλογή. Επίσης, και

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

η μελέτη Davis υποστήριξε πως τα DOACs αποτελούν μία ασφαλής εναλλακτική των VKA σε ασθενείς με ήπια, μέτρια κίρρωση ήπατος. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι ένα συγκεκριμένο DOAC με ανώτερο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Τα DOAC θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος Child-Pugh B, C.

Τα DOAC αποτελούν μία πιο ωφέλιμη επιλογή στον Ασιατικό πληθυσμό ασθενών με ΚΜ και ενεργό ηπατική νόσο, έναντι των VKA όπως έδειξαν μελέτες που υποστήριξαν πως τα DOAC παρουσιάζουν κίνδυνο θρομβοεμβολής παρόμοιο με τις VKA και χαμηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο σε Ασιάτες ασθενείς με κίρρωση ήπατος και ΚΜ.

Η θεραπεία με VKA είναι ωφέλιμη σε ασθενείς που είναι σε πρώιμο στάδιο ηπατικής κίρρωσης καθώς μειώθηκε η συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου χωρίς να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Αντίθετα σε προχωρημένο στάδιο κίρρωσης ήπατος οι VKA ήταν επιβλαβείς, αφού όχι μόνο δεν μειώθηκε μακροπρόθεσμα ο κίνδυνος του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά αυξήθηκε και ο κίνδυνος αιμορραγίας, όπως φάνηκε στη μελέτη Lee (2015). Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και ΚΜ υπό αγωγή με VKA παρατηρήθηκε μεγάλη συσχέτιση με μείζονες αιμορραγίες ενώ αυτό δεν ήταν εμφανές στους ασθενείς υπό DOAC στην μελέτη Pastori (2018). Σε αντίθεση με τη μελέτη Goriacko που δεν φάνηκε σημαντική διαφορά στα αιμορραγικά συμβάντα στους ασθενείς υπό βαρφαρίνη και σε εκείνους υπό DOAC. Η Serper επιβεβαίωσε πως τόσο τα DOAC όσο και τα VKA σχετίστηκαν με μείωση της θνησιμότητας.

Η μελέτη Pastori (2019) υποστηρίζει ότι πολλοί ασθενείς με ΚΜ σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα συνπάρχουσας NAFLD καθώς και ότι τα DOAC δεν αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο σε αυτούς τους ασθενείς με ήπια ηπατική βλάβη. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα των DOAC είναι ανεξάρτητη από την συνύπαρξη της NAFLD.

Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την διαχείριση της θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας στην κίρρωση. Παρόλο που χρησιμοποιείται συχνά δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και τα οφέλη του. Στη μελέτη Delgado φάνηκε ότι η αντιπηκτική αγωγή είναι μία σχετικά ασφαλής θεραπεία που συμβάλλει στην μερική ή πλήρη επανασηραγγοποίηση της πυλαίας φλέβας στο 60% των ασθενών με θρόμβωση πυλαίας και κίρρωση ήπατος. Ακόμα, η αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διατηρείται επ'αόριστον για την πρόληψης της υποτροπής θρόμβωσης. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Μελέτης Ήπατος προτείνουν για

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

τουλάχιστον τρείς μήνες αντιπηκτική αγωγή, έτσι ώστε να γίνει επανασηραγγοποίηση. Στη μελέτη Nagaoki φάνηκε ότι η αντιπηκτική αγωγή για PVT είναι απαραίτητη για τουλάχιστον 6 μήνες. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη Villa με την ενοξαπαρίνη να αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική αγωγή καθώς και να αυξάνει την συνολική επιβίωση.

Τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης υπόκεινται στους περιορισμούς της κάθε μελέτης ξεχωριστά, όπως αυτά δημοσιεύονται στην βιβλιογραφία. Το μεγαλύτερο ποσοστό των μελετών συμπεριλάμβανε μικρό μέγεθος δείγματος ασθενών, γεγονός που αποτελεί σημαντικό περιορισμό όσον αφορά την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων καθώς αυξάνει την πιθανότητα ψευδών θετικών αποτελεσμάτων. Το μικρό μέγεθος των μελετών υποδηλώνει την ανάγκη για μεγαλύτερες μελέτες με σκοπό να βοηθήσουν την καθοδήγηση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Επίσης, οι 12 από τις 17 μελέτες είναι αναδρομικές και όχι τυχαιοποιημένες μελέτες . Απόρροια αυτού είναι η ύπαρξη αρκετών περιορισμών τέτοιων δοκιμών, συμπεριλαμβανομένης της μη τυχαιοποιημένης επιλογής δεδομένων. Στη μελέτη Lee (2015) , πάνω από το 10% των ασθενών τους είχαν συνταγογραφηθεί αντιαιμοπεταλιακή αγωγή η συχνότητα των οποίων ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που δεν λάμβαναν VKA. Παρομοίως στην μελέτη Lee (2019) δεν συμπεριλήφθηκαν τα δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων κατά την διάρκεια της μελέτης. Στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν καθώς τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον κίνδυνο ισχαιμίας ή αιμορραγίας. Η μελέτη Hum δεν συμπεριέλαβε σημαντικό αριθμό ασθενών με κίρρωση ήπατος κατηγορίας Child-Pugh C, όπως και άλλες μελέτες (Degottardi, Serper). Αυτό υποδεικνύει ότι οι κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν τα DOAC σε επιλεγμένους ασθενείς με κίρρωση ήπατος. Ακόμα στην μελέτη Intagliata, η δοσολογία των αντιπηκτικών δεν ήταν πάντα ομοιόμορφη καθώς οι ασθενείς μπορεί να ήταν σε θεραπεία γεφύρωσης ή μετάβασης σε άλλα αντιπηκτικά για λόγους που δεν αναφέρονταν. Στη μελέτη Pastori 2018 συμπεριλήφθηκαν μόνο Καυκάσιοι ασθενείς. Στη Serper το δείγμα των ασθενών ήταν κυρίως άντρες. Στη Davis το δείγμα των ασθενών που λάμβαναν DOAC ήταν σημαντικά μικρότερο σε σχέση με το δείγμα εκείνουν υπό VKA.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με ηπατική νόσο αποτελούν μία πρόκληση για τον κλινικό γιατρό στην διαχείρηση της αντιπηκτικής αγωγής τους ως λόγω του αυξημένου αιμορραγικού αλλά και θρομβωτικού κινδύνου. Η θεωρία της αυτό-αντιπηκτικής κατάστασης των ασθενών με ηπατική νόσο έχει παρέλθει με τα νεότερα δεδομένα. Ο αυξημένος επιπολασμός των καρδιομεταβολικών νοσημάτων σε αυτούς τους ασθενείς οδηγεί σε περαιτέρω έξαρση της ηπατικής νόσου. Η κολπική μαρμαρυγή, η εν τω βάθει θρομβοεμβολική νόσος και η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας αποτελούν αιτίες νοσηρότητας σε αυτούς τους ασθενείς. Η ορθή χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής παίζει σημαντικό ρόλο καθώς σχετίζεται με αύξηση επιβίωσης. Μέχρι πρότινος η αντιπηκτική αγωγή συμπεριλάμβανε κυρίως τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ και την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά μπορούν επίσης με ασφάλεια να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ηπατική νόσο διότι, ελαττώνουν σε σημαντικό βαθμό τις αιμορραγίες και είναι εξίσου αποτελεσματικά στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών συμβάντων. Ωστόσο, παρά την ευρεία χρήση αυτών των φαρμάκων, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την χρήση τους σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών. Τα DOAC δεν συνιστώνται στην κατηγορία C της βαθμολογίας Child-Pugh (το rivaroxaban ούτε στην κατηγορία B). Τα υπάρχοντα δεδομένα είναι περιορισμένα και προέρχονται κυρίως από μελέτες παρατήρησης ή μικρές τυχαιοποιημένες δοκιμές.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mokdad, A. A. *et al.* Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med* **12**, 145 (2014).
2. Stravitz, R. T. & Lee, W. M. Acute liver failure. *The Lancet* **394**, 869–881 (2019).
3. Cirrhosis in adults_ Overview of complications, general management, and prognosis - UpToDate.
4. Powell, E. E., Wong, V. W.-S. & Rinella, M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet* **397**, 2212–2224 (2021).
5. Younossi, Z. M. *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* **64**, 73–84 (2016).
6. Ageno, W. *et al.* Long-term Clinical Outcomes of Splanchnic Vein Thrombosis. *JAMA Intern Med* **175**, 1474 (2015).
7. Loffredo, L., Pastori, D., Farcomeni, A. & Violi, F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* **153**, 480-487.e1 (2017).
8. Tsoris, A. & Marlar, C. A. *Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease*. (2023).
9. Kamath, P. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* **33**, 464–470 (2001).
10. Mallet, V. *et al.* L'index FIB-4 pour faire le diagnostic de fibrose hépatique avancée au cours de la stéatose hépatique. *Presse Med* **48**, 1484–1488 (2019).
11. Regenstein, F. G., Flamm, S. L., Todd Stravitz, R. & Brothers, J. M. *Contributing Authors Guidance for Coagulation Management in Patients With Acute or Chronic Liver Failure Background and Evaluation of Hypercoagulability*.
12. Casellas, F., Herrera-de Guise, C., Robles, V., Navarro, E. & Borruel, N. Patient preferences for inflammatory bowel disease treatment objectives. *Digestive and Liver Disease* **49**, 152–156 (2017).
13. Tripodi, A. & Mannucci, P. M. The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *New England Journal of Medicine* **365**, 147–156 (2011).
14. Ferro, D., Celestini, A. & Violi, F. Hyperfibrinolysis in Liver Disease. *Clin Liver Dis* **13**, 21–31 (2009).
15. Stine, J. G. *et al.* Increased risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Transl Gastroenterol* **9**, e140 (2018).
16. Stravitz, R. T. *et al.* Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* **56**, 129–136 (2012).
17. Qamar, A., Vaduganathan, M., Greenberger, N. J. & Giugliano, R. P. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *J Am Coll Cardiol* **71**, 2162–2175 (2018).
18. Dabbagh, O., Oza, A., Prakash, S., Sunna, R. & Saettele, T. M. Coagulopathy Does Not Protect Against Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Chronic Liver Disease. *Chest* **137**, 1145–1149 (2010).
19. Zanetto, A., Rinder, H. M., Senzolo, M., Simioni, P. & Garcia-Tsao, G. Reduced Clot Stability by Thromboelastography as a Potential Indicator of Procedure-

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

Related Bleeding in Decompensated Cirrhosis. *Hepatol Commun* **5**, 272–282 (2021).
20. Violi, F., Loffredo, L. & Pastori, D. Anticoagulation in patients with advanced liver disease: an open issue. *Intern Emerg Med* **16**, 61–71 (2021).
21. 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* **52**, 243–254 (2013).
22. Bansilal, S. *et al.* Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J* **170**, 675-682.e8 (2015).
23. Lopes, R. D. *et al.* Apixaban for Reduction In Stroke and Other ThromboembоLic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and rationale. *Am Heart J* **159**, 331–339 (2010).
24. Ezekowitz, M. D. *et al.* Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* **157**, 805-810.e2 (2009).
25. Bohula, E. A. *et al.* Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* **134**, 24–36 (2016).
26. Steffel, J. *et al.* The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* **39**, 1330–1393 (2018).
27. Costache, R. S. *et al.* Oral Anticoagulation in Patients with Chronic Liver Disease. *Medicina (B Aires)* **59**, 346 (2023).
28. *Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function-Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing DRAFT GUIDANCE*. http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm.
29. *COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON THE EVALUATION OF THE PHARMACOKINETICS OF MEDICINAL PRODUCTS IN PATIENTS WITH IMPAIRED HEPATIC FUNCTION*. http://www.emea.eu.int (2005).
30. Stangier, J., Stähle, H., Rathgen, K., Roth, W. & Shakeri-Nejad, K. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabigatran Etexilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor, Are Not Affected by Moderate Hepatic Impairment. *The Journal of Clinical Pharmacology* **48**, 1411–1419 (2008).
31. Shantsila, E. & Lip, G. Y. *Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants*. (Springer International Publishing, 2016). doi:10.1007/978-3-319-25460-9.
32. Chan, K. E. *et al.* Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *J Am Coll Cardiol* **67**, 2888–2899 (2016).
33. Hijazi, Z. *et al.* Efficacy and Safety of Dabigatran Compared With Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* **129**, 961–970 (2014).
34. Friberg, L., Rosenqvist, M. & Lip, G. Y. H. Net Clinical Benefit of Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* **125**, 2298–2307 (2012).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

35. Costache, R. S. *et al.* Oral Anticoagulation in Patients with Chronic Liver Disease. *Medicina (B Aires)* **59**, 346 (2023).
36. Kirchhof, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* **37**, 2893–2962 (2016).
37. O'Shea, R. S. *et al.* AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* **161**, 1615-1627.e1 (2021).
38. Garcia-Tsao, G., Abraldes, J. G., Berzigotti, A. & Bosch, J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* **65**, 310–335 (2017).
39. Simonetto, D. A. *et al.* ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *American Journal of Gastroenterology* **115**, 18–40 (2020).
40. Zhang, Z. *et al.* The Efficacy and Safety of Anticoagulants in the Treatment of Cirrhotic Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* **28**, 107602962211047 (2022).
41. SCHULMAN, S. & KEARON, C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **3**, 692–694 (2005).
42. Fontana, R. J. *et al.* Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Prospective Study. *Drug Saf* **32**, 55–68 (2009).
43. Villa, E. *et al.* Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* **143**, (2012).
44. Intagliata, N. M. *et al.* Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci* **61**, 1721–1727 (2016).
45. Hum, J., Shatzel, J. J., Jou, J. H. & Deloughery, T. G. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *Eur J Haematol* **98**, 393–397 (2017).
46. Chai-Adisaksopha, C., Crowther, M., Isayama, T. & Lim, W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* **124**, 2450–2458 (2014).
47. Nagaoki, Y. *et al.* Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatology Research* **48**, 51–58 (2018).
48. Delgado, M. G. *et al.* Efficacy and Safety of Anticoagulation on Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **10**, 776–783 (2012).
49. Kunk, P. R., Collins, H., Palkimas, S., Intagliata, N. M. & Maitland, H. S. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Cirrhosis Appear Safe and Effective. *Blood* **128**, 3827–3827 (2016).
50. De Gottardi, A. *et al.* Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver International* **37**, 694–699 (2017).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43

51. Hoolwerf, E. W., Kraaijpoel, N., Büller, H. R. & van Es, N. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: A systematic review. *Thromb Res* **170**, 102–108 (2018).
52. Chung, J. W. *et al.* Safety, efficacy, and response predictors of anticoagulation for the treatment of nonmalignant portal-vein thrombosis in patients with cirrhosis: a propensity score matching analysis. *Clin Mol Hepatol* **20**, 384 (2014).
53. Lee, S.-R. *et al.* Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Liver Disease. *J Am Coll Cardiol* **73**, 3295–3308 (2019).
54. Lee, H. F. *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* **8**, (2019).
55. Lee, S. J. *et al.* The safety and efficacy of vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *Int J Cardiol* **180**, 185–191 (2015).
56. Caldeira, D. *et al.* Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart* **100**, 550–556 (2014).
57. Pastori, D. *et al.* Prevalence and Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Atrial Fibrillation. *Mayo Clin Proc* **95**, 513–520 (2020).
58. Pastori, D. *et al.* Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Int J Cardiol* **264**, 58–63 (2018).
59. Goriacko, P. & Veltri, K. T. Safety of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with chronic liver disease and atrial fibrillation. *Eur J Haematol* **100**, 488–493 (2018).
60. Davis, K. A., Joseph, J. & Nisly, S. A. Direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cirrhosis: a comparison of outcomes. *J Thromb Thrombolysis* **50**, 457–461 (2020).
61. Hanafy, A. S., Abd-Elsalam, S. & Dawoud, M. M. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol* **113**, 86–91 (2019).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
10/08/2026 18:10:05 EEST - 216.73.216.43