

13. Brander V, Stulberg SD. Rehabilitation after hip- and knee-joint replacement. An experience- and evidence-based approach to care. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85:S98–118; quiz S9–23.
14. Phillips CB, Barrett JA, Losina E i sur. Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism, and deep infection during the first six months after elective total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A:20–6.
15. Kwon MS, Kuskowski M, Mulhall KJ, Macaulay W, Brown TE, Saleh KJ. Does surgical approach affect total hip arthroplasty dislocation rates? *Clin Orthop Relat Res* 2006;447:34–8.
16. Todd RC, Lightowler CD, Harris J. Low friction arthroplasty of the hip joint and sexual activity. *Acta Orthop Scand* 1973;44:690–3.
17. Blake DJ, Maisiak R, Alarcon GS, Holley HL, Brown S. Sexual quality-of-life of patients with arthritis compared to arthritis-free controls. *J Rheumatol* 1987;14:570–6.
18. Wiklund I, Romanus B. A comparison of quality of life before and after arthroplasty in patients who had arthrosis of the hip joint. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:765–9.
19. Nordentoft T, Schou J, Carstensen J. Changes in sexual behavior after orthopedic replacement of hip or knee in elderly males – a prospective study. *Int J Impot Res* 2000;12:143–6.
20. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833–40.
21. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 1969;51:737–55.
22. D'Aubigne RM, Postel M. Functional results of hip arthroplasty with acrylic prosthesis. *J Bone Joint Surg Am* 1954;36-A:451–75.
23. Dawson J, Fitzpatrick R, Carr A, Murray D. Questionnaire on the perceptions of patients about total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:185–90.
24. Wu AW, Rubin HR, Mathews WC i sur. A health status questionnaire using 30 items from the Medical Outcomes Study. Preliminary validation in persons with early HIV infection. *Med Care* 1991;29:786–98.
25. Sintonen H. The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. *Ann Med* 2001;33:328–36.
26. Vogl M, Leidl R, Plotz W, Gutacker N. Comparison of pre- and post-operative health-related quality of life and length of stay after primary total hip replacement in matched English and German patient cohorts. *Qual Life Res* 2015;24:513–20.
27. Wright JG, Rudicel S, Feinstein AR. Ask patients what they want. Evaluation of individual complaints before total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76:229–34.
28. Valenzuela RG, Cabanela ME, Trousdale RT. Sexual activity, pregnancy, and childbirth after periacetabular osteotomy. *Clin Orthop Relat Res* 2004;146–52.
29. Stubbs D, Krebs E, Bair M i sur. Sex Differences in Pain and Pain-Related Disability among Primary Care Patients with Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Med* 2010;11:232–9.
30. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822–30.
31. Widmer KH. Containment versus impingement: finding a compromise for cup placement in total hip arthroplasty. *Int Orthop* 2007;31 Suppl 1:S29–33.
32. Moreira ED, Jr., Brock G, Glasser DB i sur. Help-seeking behaviour for sexual problems: the global study of sexual attitudes and behaviors. *Int J Clin Pract* 2005;59:6–16.

POREMEĆAJI HEMOSTAZE U BOLESNIKA S CIROZOM JETRE

ABNORMALITIES OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

MATEA MAJEROVIĆ, ANA BOBAN, MARINA PREMUŽIĆ, DAVOR RADIĆ,
IVANA KNEŽEVIĆ-ŠTROMAR, AGATA LADIĆ, ŽELJKO KRZNAŘIĆ,
NADAN RUSTEMOVIĆ, RAJKO OSTOJIĆ*

Deskriptori: Ciroza jetre – krv, komplikacije, patofiziologija, farmakoterapija; Poremećaji zgrušavanja krvi – etiologija, dijagnoza, komplikacije, farmakoterapija; Testovi zgrušavanja krvi – metode; Hemostaza; Fibrinoliza; Venska tromboembolija – etiologija, farmakoterapija, prevencija; Krvarenje – etiologija, prevencija; Anti-koagulansi – terapijska primjena, neželjeni učinci; Transfuzija krvnih produkata

Sažetak. Do početka 90-ih godina prevladavalo je uvriježeno mišljenje da su bolesnici s uznapredovalom jetrenom bolesti prirodno autoantikoagulirani i time zaštićeni od tromboembolijskih zbivanja. Međutim, novim saznanjima dugogodišnja je paradigma srušena. U bolesnika s cirozom jetre paralelno je reducirana sinteza prokoagulansa i endogenih antikoagulansa, dok je produkcija ekstrahepatalno sintetiziranih faktora, važnih za proces zgrušavanja i fibrinolize, očuvana. U stabilnoj jetrenoj bolesti sustav je „rebalansiran”, ali funkcionira u uskom rasponu homeostaze, što ga čini izuzetno fragilnim te ga i minimalni stres može uvesti u neželjeni ekstrem, trombozu ili krvarenje. Uz navedeno niz je drugih čimbenika koji prate jetrenu bolest, kao što su hemodinamske promjene, oštećenja drugih organa, ponajprije bubrega, te sklonost infekcijama, a koji pomiču ravnotežu prema sklonosti krvarenju ili pojačanom zgrušavanju. Konvencionalni laboratorijski testovi nisu prikladni za procjenu rizika od krvarenja u cirozi, rizični čimbenici za razvoj tromboze nisu nedvojbeno dokazani, a sigurnosni profil antitrombotskih lijekova u cirozi nije precizno utvrđen jer su ti bolesnici uglavnom isključeni iz velikih kliničkih

* Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (Matea Majerović, dr. med.; Marina Premužić, dr. med.; Davor Radić, dr. med.; dr. sc. Ivana Knežević-Štromar, dr. med.; Agata Ladić, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; prof. dr. sc. Nadan Rustemović, dr. med.; prof. dr. sc. Rajko Ostojić, dr. med.), Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Ana Boban, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Majerović, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: matea.majerovic@gmail.com

Primljeno 24. veljače 2016., prihvaćeno 18. srpnja 2016.

studija. Zbog svega navedenoga dijagnostički i terapijski pristup u ovom je kontekstu kompleksan te nalaže timski rad hematologa, hepatologa i u fazi operativnog liječenja anesteziologa. U ovome preglednom radu osvrnut ćemo se na mehanizme poremećaja hemostaze i fibrinolize u bolesnika s cirozom jetre, incidenciju tromboembolijskih zbivanja, laboratorijsku dijagnostiku te profilaktičke i terapijske opcije u okviru internističke skrbi.

Descriptors: Liver cirrhosis – blood, complications, physiopathology, drug therapy; Blood coagulation disorders – etiology, diagnosis, complications, drug therapy; Blood coagulation tests – methods; Hemostasis; Fibrinolysis; Venous thromboembolism – etiology, drug therapy, prevention and control; Hemorrhage – etiology, prevention and control; Anticoagulants – therapeutic use, adverse effects; Blood component transfusion

Summary. Until the beginning of the 90ies, it was believed that patients with liver cirrhosis were auto-anticoagulated and thus protected from thromboembolic events. However, new discoveries have broken the longstanding paradigm. In deranged hepatic function there is a reduced synthesis of procoagulants and endogenous anticoagulants, however, extrahepatally synthesized hemostatic and fibrinolytic factors are disproportionately affected. In stable disease hemostatic system is "re-balanced" but fragile, therefore, even a minimal stress can promote bleeding or thrombosis. Also, there are many concomitant factors, such as hemodynamic changes, other organ affection, namely kidney, and predisposition to infection, that shift the balance towards either bleeding or thrombosis. Conventional laboratory tests are not sufficient for evaluation of the bleeding risk, prothrombotic risk factors are not clearly identified, and safety profile of antithrombotic drugs is not precisely evaluated since cirrhotic patients are mainly excluded from big clinical trials. For all that is said, the diagnostic and therapeutic approach in this context is complex and requires teamwork of a hepatologist, hematologist and in a phase of operative treatment, the anesthesiologist. In this review article, we will discuss mechanisms of hemostatic and fibrinolytic abnormalities of liver cirrhosis, the incidence of thromboembolic events as well as prophylactic and therapeutic options in the setting of conservative treatment.

Liječ Vjesn 2016;138:272–281

Proces zgrušavanja, koji započinje ozljedom krvne žile, uključuje aktivaciju endotela i trombocita te pokretanje koagulacijske kaskade s posljedičnim formiranjem zgruška. Istodobno je nadziran kontraregulatornim mehanizmima, aktivacijom endogenih antikoagulanasa i fibrinolitičkog puta, a sve zajedno dovodi do uravnotežene hemostaze. No postoji niz poremećaja, i prirodnih i stečenih, koji mogu remeti ovaj kompleksni proces te dovesti do stanja trombofilije ili pak sklonosti krvarenju.

Do početka 90-ih godina smatralo se da bolesnici s uznapredovalom jetrenom bolesti pripadaju u potonju skupinu, odnosno da su prirodno autoantikoagulirani i time zaštićeni od tromboembolijskih zbivanja, i venskih i arterijskih. Međutim, novim saznanjima dugogodišnja je paradigma srušena.

U jetri se zbivaju sinteza, modifikacija i inaktivacija većine enzima i drugih proteina koji sudjeluju u procesu koagulacije, zbog čega oštećena hepatalna funkcija dovodi do njihova paralelnog kvantitativnog i kvalitativnog deficita. Bolesnici s oštećenom hepatalnom funkcijom ulaze tako u novo, „rebalansirano“ stanje hemostaze.¹⁻⁶ Međutim, postoji cijeli raspon oštećenja jetrene funkcije, a precizna korelacija deficita pojedine faktora sa stupnjem jetrenog oštećenja nije definirana. Klinički važan poremećaj koagulacije prisutan je u uznapredovalom stadiju kronične jetrene bolesti, cirozi, o čemu će biti riječ u ovom tekstu. Poremećaj koagulacije klinički je važan i u akutnome jetrenom zatajenju bez podloge kronične bolesti, no patofiziologija poremećaja i terapijske preporuke u ta dva stanja nisu istovjetne.²

Perioperativno zbrinjavanje bolesnika s cirozom, uključujući transplantacijsko liječenje, ima svoje specifičnosti i u domeni je specijalista anesteziologa. U ovome preglednom radu ponajprije ćemo izložiti problematiku internističkog pristupa bolesniku.

U kontekstu ciroze „rebalansirani“ sustav funkcionira, slikovito rečeno, u vrlo uskom rasponu homeostaze, što ga čini izuzetno fragilnim. Stoga i minimalni stres može uvesti u neželjeni ekstrem, trombozu ili krvarenje.

Osim poremećene sintetske funkcije i posljedičnog efekta na koagulacijsku kaskadu i fibrinolizu cirozu jetre prate hemodinamske promjene (koje utječu i na druge organe,

primarno bubreg), stanje relativne imunosupresije i trombocitopenija, a sve navedeno pridonosi kompleksnosti poremećaja zgrušavanja te dijagnostičkom i terapijskom pristupu.¹⁻⁶

Mehanizam poremećaja hemostaze i fibrinolize

Oštećenje sintetske funkcije jetre prati smanjena sinteza prokoagulantnih faktora (fibrinogen, FII, FV, FVII, FIX, FX, FXI, FXII), prirodnih antikoagulanasa (protein C (PC), protein S (PS), antitrombin (AT)), proteina koji sudjeluju u fibrinolizi (plazminogen, TAFI (engl. *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*), alfa-2-antiplazmin) te razine ADAMTS13 (engl. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*), enzima koji cijepa Von Willebrandov faktor. S druge strane, postoji relativan porast koncentracije faktora i drugih enzima i proteina koji se sintetiziraju ekstrahepatalno, u prvom redu u vaskularnom endotelu: FVIII, TFPI (engl. *Tissue factor pathway inhibitor*), Von Willebrandov faktor (VWF), tkivni aktivator plazminogena (t-PA), inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1)).¹⁻⁶ Unatoč povišenim razinama TAFI-ja funkcija je ovog antikoagulanasa narušena zbog deficijencije njegova kofaktora, proteina S.⁷ Malnutricija, česta u bolesnika s cirozom, s posljedičnom deficijencijom vitamina K, pridonosi manjku čimbenika zgrušavanja ovisnih o njemu (FII, FVII, FX, PC, PS).¹⁻⁶ Također, cirozu jetre prate kvantitativni (trombocitopenija) i kvalitativni (trombocitopatija) poremećaji trombocita čiji su uzroci višestruki, uvjetovani etiologijom, težinom, uzrokom i komplikacijama jetrene bolesti, od neadekvatne trombocitopoeze zbog supresije koštane srži i smanjene sinteze trombopoetina, preko sekvestracije trombocita u povećanoj slezeni i destrukcije uzrokovane autoantitijelima, do poremećaja adhezije i agregacije trombocita zbog uremije ili sepse⁸ (tablica 1.).

Faktor VIII je prokoagulant čija je koncentracija znatno povišena, u cirozi jetre Child-Pughova stadija C i do 200%.⁹ Njegove visoke koncentracije objašnjavaju se urednom sintezom u vaskularnom endotelu i smanjenom degradacijom zbog snižene ekspresije proteina koji je povezan s LDL-om

Tablica 1. Uzroci poremećaja hemostaze u cirozi
Table 1. Causes of hemostatic abnormalities in liver cirrhosis

	Abnormalnost u prilog protrombotskoj tendenciji Abnormalities favoring prothrombotic state	Abnormalost u prilog krvarenju Abnormalities favoring anticoagulant state
Primarna hemostaza / Primary hemostasis	Povišen VWF Sniženi ADAMTS13 / Elevated VWF Decreased ADAMTS13	Trombocitopenija Trombocitopatija / Thrombocytopenia Thrombocytopathy
Sekundarna hemostaza Secondary hemostasis	Povišen FVIII Sniženi PC*, PS*, ATIII Poremećena funkcija TFPI-a / Elevated FVIII Decreased PC*, PS*, ATIII Impaired TFPI function	Sniženi: FII*, FV, FVII*, FIX*, FX*, FXI, FXII Hipofibrinogenemija Disfibrinogenemija / Decreased FII*, FV, FVII*, FIX*, FX*, FXI, FXII Hypofibrinogenemia Dysfibrinogenemia
Fibrinoliza / Fibrinolysis	Abnormalnost u prilog antifibrinolizi / Abnormalities favoring hypofibrinolysis Povišen: PAI Sniženi: plazminogen / Elevated PAI Decreased plasminogen	Abnormalnost u prilog profibrinolizi / Abnormalities favoring hyperfibrinolysis Povišen: t-PA > PAI Sniženi: alfa-2-antiplazmin, TAFI / Elevated t-PA > PAI Decreased alpha-2 antiplasmin, TAFI
Hemodinamske promjene i sistemska zbijanja / Hemodynamic changes and systemic disturbances	Venska staza splenoportalnog sustava Periferni edemi Inflamatorne promjene endotela / Stasis of portal venous system Peripheral edema Endothelial inflammation	Portalna hipertenzija (varikoziteti jednjaka i želuca) Volumno preopterećenje Disfunkcija endotela Sepsa Bubrežna insuficijencija / Portal hypertension (esophageal and gastric varices) Volume overload Endothelial dysfunction Sepsis Renal insufficiency
Genetska predispozicija / Genetic predisposition	FV – leidenska mutacija, MTHFR mutacija, FII mutacija / FV Leiden mutation, MTHFR mutation, FII mutation	

*Faktori ovisni o vitaminu K/Vitamin K dependent factors

(LDL-related protein), multifunkcionalnog liganda koji je medijator *up-takea* i degradacije faktora VIII.^{4,10} Njegova je aktivnost dodatno stabilizirana VWF-om koji ga veže i štiti od cijepanja plazmatskim proteazama, a čija je razina u cirozi također povišena. VWF, osim utjecaja na sekundarnu hemostazu stabiliziranjem FVIII, kompenzira kvantitativni poremećaj trombocita prisutan u jetrenoj bolesti.⁹ Naime, korelacija između kvantitativnog poremećaja trombocita i rizika od krvarenja niska je, posebice ako je njihov broj veći od 50.000/μL. VWF promovira migraciju i adheziju trombocita pri čemu je efekt dodatno potenciran sniženim razinama ADAMTS13, metaloproteaze sintetizirane u stelatnim (zvjezdastim) jetrenim stanicama i endotelu, a čija je uloga ograničiti interakciju trombocita i VWF-a.¹¹ U prilog navedenom govori dobar oporavak trombocitne funkcije uz krioprecipitat, koji je bogat VWF-om, ili uz dezmpresin, koji inducira oslobađanje VWF-a iz endotelnih stanica.¹²

Usprkos sniženim razinama prokoagulansa *in vitro* studije su pokazale da bolesnici sa stabilnom cirozom jetre,

osim u okolnostima teške trombocitopenije,¹³ generiraju jednake ili čak veće količine trombina u odnosu prema zdravim kontrolama ako se test izvodi uz dodatak aktivatora proteina C, trombomodulina.

Temeljem svih navedenih saznanja proizašla je hipoteza o prokoagulantnoj neravnoteži u cirozi koja je ponajprije uvjetovana povišenim razinama faktora VIII, potentnog prokoagulansa, i sniženim razinama proteina C, potentnog endogenog antikoagulansa.

Područjem poremećaja koagulacije i prokoagulantnom neravnotežom intenzivno se bavi grupa talijanskih autora na čelu s profesorom Armandom Tripodijem koji su predložili metodu njezina detektiranja i kvantificiranja testiranjem generacije trombina u plazmi uz prisutnost trombomodulina. Naime, njihove su *in vitro* studije pokazale da trombomodulin, kada se doda plazmi zdravih ljudi, učinkovito inhibira generiranje trombina, međutim, ne i kada se doda plazmi bolesnika s cirozom. Autori smatraju da je ciroza stanje rezistencije na trombomodulin pri čemu stupanj rezistencije pozitivno korelira s težinom ciroze (Child-Pughovim skorom), razinom faktora FVIII, omjerom FVIII/PC, a negativno s razinom PC-a. Rezultat testiranja izražavao bi se kao omjer koncentracije trombina generiranog u plazmi bolesnika s cirozom s dodatkom trombomodulina ili bez njega pri čemu viši omjer označava viši stupanj prokoagulantne neravnoteže, odnosno hiperkoagulabilno stanje. Predloženo je i da se omjer FVIII/PC iskoristi kao indeks prokoagulantne neravnoteže, no do sada nisu objavljene kliničke studije koje bi vrednovala učinkovitost testa u predikciji (navješćivanju) razvoja tromboze.¹⁴

Studije koje su proučavale učestalost nasljedne trombofilije među bolesnicima s cirozom (faktor V – leidenska mutacija, protrombinska G20210A mutacija, MTHFR mutacija) govore u prilog nešto učestalijoj pojavnosti u onih u kojih se razvila tromboza portalne vene. Međutim, za sada nema dovoljno dokaza temeljem kojih bi se opravdalo rutinsko genetičko testiranje ovih bolesnika.¹⁵⁻¹⁸

U kliničkoj praksi jedna od bitnih laboratorijskih odrednica kojom procjenjujemo sintetsku funkciju jetre jest razina fibrinogena. Uz hipofibrinogenemiju u cirozi je do u 50% slučajeva prisutan i kvalitativan poremećaj, disfibrinogenemija. Naime, u teškoj jetrenoj bolesti sintetizirani fibrinogen strukturno je promijenjen, što utječe na polimerizaciju fibrina i mehaničku stabilnost zgruška.

Proces fibrinolize reguliran je aktivatorima (plazminogen, t-PA) i inhibitorima fibrinolize (PAI, alfa-2-antiplazmin, TAFI). Svi se, osim t-PA i PAI-ja, sintetiziraju u jetri. Postoji niz studija o fibrinolizi u cirozi, no mišljenja su autora podijeljena. Dok jedni smatraju da i u ovom procesu vrijedi hipoteza „obnovljene ravnoteže”, kao u slučaju hemostaze,¹⁹ drugi podastiru niz dokaza o hiperfibrinolitičkom stanju u uznapredovaloj jetrenoj bolesti.²⁰ Hiperfibrinoliza je pripisana disbalansu t-PA i PAI-ja (relativno povišena razina t-PA u odnosu prema PAI-ju) uz snižene razine alfa-2-antiplazmina i TAFI-ja. Objektivizacija hiperfibrinolize u rutinskom je radu često nemoguća jer tromboelastometrijska mjerenja nisu svakodnevno dostupna, a povišeni dimeri ne moraju nužno biti njezin odraz. Sumnju postavljamo temeljem kliničke slike odgođenog ili produljenog krvarenja na ubodnim mjestima ili spontanoga mukokutanog *oozinga*.²¹ Iako je hiperfibrinoliza, čija učestalost raste s težinom jetrene bolesti, uglavnom samolimitirajuća, problem je tijekom transplantacijskog liječenja, posebice u fazi reperfuzije presatka.^{20,22}

Studije su pokazale da uporaba antifibrinolitika tijekom operativnog postupka smanjuje gubitak krvi za više od

30%.²³ Međutim, iako se antifibrinolitici smatraju učinkovitim i sigurnim u transplantacijskom liječenju,²⁰ prema rezultatima Cochraneove metaanalize iz 2014. godine (o učinkovitosti traneksaminske kiseline u sprečavanju krvarenja iz gornjeg probavnog sustava, uključujući iz varikoziteta jednjaka), nisu nađeni kvalitetni dokazi temeljem kojih bi se preporučila uporaba u internističkoj praksi.²⁴

Laboratorijska procjena rizika od krvarenja

Sklonost krvarenju i trombozi u cirozi nije uvjetovana samo poremećajima na razini hemostaze i fibrinolize nego i drugim patološkim stanjima koja prate bolest. Tako hemodinamski poremećaji i promjene endotela mogu uvjetovati protrombotsku tendenciju (venska staza splenoportalnog sustava, periferni edemi, inflamatorne promjene endotela), kao i nositi rizik od krvarenja (varikoziteti jednjaka i želuca, volumno preopterećenje, disfunkcija endotela), dok bakterijska infekcija (sepsa) i bubrežna insuficijencija (uremija) rebalansiraju sustav prema sklonosti krvarenju.^{1-6,25} Stoga je intuitivno jasno da procjena protrombotskog rizika i rizika od krvarenja u ovoj situaciji nije jednostavna.

Iako ne postoji jedinstvena pretraga koja nam u rutinskoj kliničkom radu omogućuje objektivizaciju rizika od krvarenja u cirozi, stručnjaci u ovom području jednoglasno se slažu da ga ne smijemo procjenjivati samo temeljem konvencionalnih laboratorijskih testova, PV/INR-a i APTV-a, koji odražavaju deficijenciju prokoagulansa, ali ne i antikoagulansa te ne daju podatke o stabilnosti zgruška.⁶

Protrombinsko vrijeme (PV) mjeri kvalitetu ekstrinzičnog i zajedničkog puta zgrušavanja, odnosno vrijeme potrebno da se formira zgrušak nakon što plazmi dodamo tromboplastin. INR (*International Normalized Ratio*) jest test koji odražava omjer PV-a bolesnika s PV-om kontrolne plazme laboratorija (srednji PV 20 zdravih neantikoaguliranih donora obaju spolova) potencirano na vrijednost ISI-a (*International Sensitivity Index*), definirano od proizvođača. Postupkom se smanjuje varijabilnost rezultata među laboratorijima koji rabe različite tromboplastine, a dizajniran je za praćenje i titiranje antikoagulantne terapije varfarinom. Međutim, INR se rabi i u MELD-skoru radi pravednijeg poretka pacijenata na transplantacijskoj listi iako nije prilagođen bolesnicima s jetrenom bolesti. Dapače, dokazano je da su interlaboratorijske varijacije vrijednosti u tom kontekstu značajne. Vrijednost ISI-a, koja se rabi u izračunavanju INR-a, kalibrira se s pomoću 20 uzoraka plazme zdravih davatelja i 60 uzoraka plazme antikoaguliranih bolesnika, čija se patofiziologija poremećaja razlikuje od one bolesnika s cirozom. Prolongacija INR-a u cirozi vjerojatno reflektira nestabilnost hemostatskog aparata, međutim, nije indikator hipokoagulabilnosti ili hiperkoagulabilnosti. Zato je za bolesnike s cirozom predložena alternativna kalibracija, ISI_{LIVER}, za konverziju PV-a u INR_{LIVER}, a pri kojoj bi se rabila plazma bolesnika s cirozom umjesto plazme bolesnika na terapiji varfarinom.²⁶⁻²⁸

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) mjeri kvalitetu intrinzičnog i zajedničkog puta zgrušavanja. Također, služi za praćenje učinka terapije nefrakcioniranim heparinom iako je ova uloga u okolnostima ciroze dovedena u pitanje zbog nativno produljene vrijednosti APTV-a te lažno povišenih vrijednosti zbog snižene razine antitrombina.^{29,30}

Vrijeme krvarenja je test koji se nekad izvodio radi procjene funkcije trombocita. Studije su dokazale da je vrijeme krvarenja, koje negativno korelira s brojem trombocita i

plazmatskom razinom fibrinogena, produljeno do u 40% bolesnika s cirozom. No budući da korelacija s rizikom od krvarenja nije utvrđena, ne preporučuje se u kliničkoj praksi.^{21,31}

Tromboelastometrija (TEM) metoda je testiranja hemostaze iz uzorka pune krvi. Za razliku od konvencionalnih testova zgrušavanja, ovaj test omogućuje evaluaciju cjelokupne kinetike hemostaze mjerenjem promjena viskoelastičnih svojstava zgruška uvjetovanih polimerizacijom i degradacijom fibrina. Rezultat mjerenja, koji je dostupan u roku od 20 minuta, izražava se kao krivulja (TEMogram ili temogram), a grafički je prikaz ovisnosti čvrstoće zgruška i vremena u kojem se on stvara i razgrađuje. Interpretacijom oblika temograma možemo razlučiti je li hipokoagulabilnost uzrokovana niskom razinom faktora zgrušavanja, trombocitopenijom, kombinacijom potonjeg ili niskom razinom fibrinogena. U slučaju hiperkoagulabilnosti možemo razlikovati leži li uzrok u pojačanoj agregaciji trombocita, enzimatskoj hiperkoagulabilnosti ili u njihovoj kombinaciji. Također, omogućuje nam detekciju i razlikovanje primarne i sekundarne hiperfibrinolize.

Tromboelastometrijska mjerenja, kao svaki laboratorijski test, imaju i nedostatke – rezultati se ne mogu interpretirati pri pre niskim razinama fibrinogena ili teškoj anemiji niti detektiraju utjecaj antiagregacijskih lijekova i varfarina na poremećaj zgrušavanja.

Poremećaj TEM se danas preporučuje kao test izbora u objektivizaciji poremećaja zgrušavanja krvi u bolesnika s cirozom, posebice u transplantacijskom liječenju. Preciznijom detekcijom uzroka možemo ciljano voditi terapijsku intervenciju, smanjiti rizik od neželjenih ishoda te ukupan trošak liječenja.³² Nažalost, TEM mjerenja u Hrvatskoj nisu zaživjela u kliničkoj praksi te osim u uvjetima kliničkih istraživanja nisu svakodnevno dostupna.

Učestalost i rizični čimbenici tromboembolijskih događaja

Tromboza vene porte (TVP) dobro je poznata komplikacija ciroze jetre. Procjenjuje se da je prevalencija TVP-a i do 26%, a raste s težinom bolesti.³³ TVP znatno utječe na jetrenu funkciju i posttransplantacijski ishod.³⁴ Upravo zbog toga niz se studija bavio utvrđivanjem etioloških čimbenika, pri čemu se najvažnijima smatraju venska staza, trombofilija, endotoksemija, hepatocelularni karcinom i raniji terapijski zahvati na varikozitetima, kao i učinkovitost i sigurnost profilaktičkih i terapijskih mjera, ponajprije primjene niskomolekularnog heparina i varfarina.³³ Međutim, zbog nedostatnosti podataka temeljem kojih bi se donijele jedinstvene smjernice Američko udruženje za bolesti jetre preporučuje individualiziran pristup pri donošenju odluke o primjeni farmakoterapije.²¹

Iako se TVP tretira kao duboka venska tromboza, postoje indicije da njezina patofiziologija nije identična klasičnoj venskoj trombozi (tromboza perifernih vena, plućna embolija)³⁵ čiji su incidencija i rizik u bolesnika s jetrenom bolesti ipak proučavani u manjem opsegu.

Prema literaturi, incidencija venske tromboembolije (VTE) u bolesnika s cirozom kreće se između 0,33 i 6,3%,³⁶⁻⁴⁶ pri čemu je duboka venska tromboza (DVT) učestalija od plućne embolije (PE).³⁸

Međutim, ako pobliže pogledamo studije koje su proučavale učestalost i rizične čimbenike razvoja VTE-a u bolesnika s cirozom (tablica 2.), uvidjet ćemo da su podaci i dizajn studija vrlo heterogeni. Sve su studije, osim Al-Dorzijeve,³⁹ retrospektivne, stratifikacija bolesnika ovisno o težini jetre-

Tablica – Table 2. Incidencija i rizični čimbenici venske tromboembolije u bolesnika s cirozom jetre / Venous thromboembolism - incidence and risk factors in patients with liver cirrhosis

	Dizajn studije Study design	Bolesnici Patients	Rezultati Results	Zaključak Conclusion
Notrup i sur./et al ³⁶ 2006.	Retrospektivna case-control studija (studija parova) / Retrospective case-control study	21.000 hospitaliziranih bolesnika s cirozom / Hospitalized cirrhotic patients 21.000	Incidencija VTE-a: 0,5% (DVT 65,5%; PE 19,5%; DVT + PE 15%) Rizični čimbenici: hipoaalbuminemija Nije nađena negativna korelacija produženog INR-a i razvoja VTE-a / VTE incidence: 0,5% (DVT 65,5%; PE 19,5%; DVT+PE 15%) Risk factors: hypoalbuminemia Negative correlation between higher INR and VTE was not found	Hipoalbuminemija je indikator povišenog rizika od VTE-a / Hypoalbuminemia is a VTE risk factor
Gulley i sur./et al ³⁷ 2008.	Retrospektivna case-control studija / Retrospective case-control study	963 hospitalizirana bolesnika s cirozom 12.405 kontrola / Hospitalized cirrhotic patients 963 Controls 12.405	Incidencija: općenito viša u bolesnika s cirozom nego u kontrola bez značajnih komorbiditeta (1,8% prema 0,7%), ali niža u usporedbi s bolesnicima s komorbiditetima (kronična bubrežna bolest 7,1%, kronično srčano zatajenje 7,8%, tumorska bolest 6,1%) Rizični čimbenici: hipoaalbuminemija, produžen APTV / VTE incidence: higher in cirrhotic patients as opposed to controls without significant comorbidities (1,8% vs 0,7%) but lower when compared to patients with comorbidities (chronic renal disease 7,1%, chronic heart failure 7,8%, malignant disease 6,1%) Risk factors: hypoalbuminemia, prolonged APTT	Bolesnici s cirozom nemaju niži rizik od razvoja DVT-a od drugih bolesnika bez značajnih komorbiditeta / DVT risk is not lower in cirrhotic patients when compared to non-cirrhotic patients without comorbidities
Sogaard i sur./et al ³⁸ 2009.	Populacijska case-control studija / Population-based case-control study	99.444 bolesnika s VTE-om 496.872 kontrole / Patients with VTE 99.444 Controls 496.872	Rizik od razvoja VTE-a: necirotična bolest jetre 1,87; ciroza jetre 1,74 Rizik od razvoja neprovoiranog VTE-a (isključene maligna bolest, fraktura, trauma, operacija, trudnoća): necirotična bolest jetre 2,10; ciroza jetre 2,06 / VTE risk: non-cirrhotic liver disease 1,87; liver cirrhosis 1,74 Unprovoked VTE risk: non-cirrhotic liver disease 2,10; liver cirrhosis 2,06	Bolesnici s jetrenom bolesti imaju povišen rizik od razvoja VTE-a / VTE risk is increased in patients with liver disease
Al-Dorzi i sur./et al ³⁹ 2009.	Prospektivna case-control studija / Prospective case-control study	75 kritično bolesnih s cirozom u JIL-u 723 kritično bolesna bez ciroze u JIL-u / Critically ill cirrhotic patients in ICU 75 Critically ill non-cirrhotic patients in ICU 723	Incidencija: VTE u 2,7% bolesnika s cirozom prema 7,6% bolesnika bez ciroze / VTE incidence: patients with liver cirrhosis 2,7%, patients without liver cirrhosis 7,6%	U kritično bolesnih incidencija VTE-a nije se statistički razlikovala od incidencije VTE-a u drugih bolesnika / There was no statistically significant difference in VTE risk among critically-ill cirrhotic and non-cirrhotic patients
Wu i sur./et al ⁴⁰ 2010.	Presječna studija / Cross-sectional study	Hospitalizirani bolesnici: Kompenzirana ciroza 408.253 Dekompenzirana ciroza 241.262 Kontrola 575.075 / Hospitalized patients: Compensated cirrhosis 408.253 Decompensated cirrhosis 241.262 Controls 575.075	Prevalencija VTE-a: kompenzirana ciroza 0,81%, dekompenzirana ciroza 0,82% Rizik od razvoja VTE-a do 45. godine: povišen za bolesnike s kompenziranom (OR 1,23) i dekompenziranom cirozom (OR 1,39) Rizik od razvoja VTE-a nakon 45. godine: blago snižen rizik u kompenziranoj cirozi (OR 0,9), dekompenzirana ciroza nije povezana s povišenim rizikom (OR 0,97) / VTE prevalence: compensated cirrhosis 0,81%, decompensated cirrhosis 0,82% VTE risk in patients <45 years: higher in patients with compensated and decompensated cirrhosis (OR 1,39) compared to controls VTE risk in patients >45 years: slightly lower in compensated cirrhosis (OR 0,9) when compared to controls; VTE risk in decompensated cirrhosis is not increased (OR 0,97)	Rizik od razvoja VTE-a u hospitaliziranih bolesnika s cirozom, u komparaciji s bolesnicima bez jetrene bolesti, povišen je u dobnjoj skupini do 45. godine / VTE risk is increased in hospitalized cirrhotic patients younger than 45 years
Lizarraga i sur./et al ⁴¹ 2010.	Retrospektivna case-control studija / Retrospective case-control study	Hospitalizirani bolesnici s kroničnom jetrenom bolesti 14.790 / Hospitalized patients with chronic liver disease 14.970	Incidencija VTE-a: 0,73% (108 bolesnika hospitalizirano zbog prve epizode VTE-a) Rizični čimbenici: hipoaalbuminemija, produžen APTV / VTE incidence: 0,73% (108 patients hospitalized due to first VTE event) Risk factors: hypoalbuminemia, prolonged APTT	Produžen APTV nije zaštitni čimbenik razvoja VTE-a / Prolonged APTT is not protective against VTE
Dabbagh i sur./et al ⁴² 2010.	Retrospektivna kohortna studija / Retrospective cohort study	190 hospitaliziranih bolesnika s kroničnom jetrenom bolesti / Hospitalized patients with chronic liver disease 190	Incidencija VTE-a: 6,3% Nije nađena negativna korelacija produženog INR-a i razvoja VTE-a / VTE incidence: 6,3% Negative correlation between higher INR and VTE was not found	Povišen INR nije zaštitni čimbenik razvoja VTE-a / High INR is not protective factor against VTE
Aldawood i sur./et al ⁴³ 2011.	Retrospektivna kohortna studija / Retrospective cohort study	226 hospitaliziranih bolesnika s cirozom / Hospitalized patients with liver cirrhosis 226	Incidencija VTE-a: 2,7% Medijan INR-a: bolesnici s VTE-om 1,55, bolesnici bez VTE-a 1,3 Nije nađena negativna korelacija produženog INR-a i razvoja VTE-a / VTE incidence: 2,7% Median INR: VTE patients 1,55, non-VTE patients 1,3 Negative correlation between higher INR and VTE was not found	Bolesnici s cirozom jetre pod rizikom su od razvoja VTE-a / Patients with liver cirrhosis carry a risk of developing VTE

Ali i sur./et al ⁴⁴ 2011.	Presječna studija / Cross-sectional study	8231 hospitalizirani bolesnik s cirozom i VTE-om 441.567 hospitaliziranih bolesnika s cirozom bez VTE-a / Hospitalized patients with liver cirrhosis and VTE 8 231 Hospitalized patients with liver cirrhosis, without VTE 441 567	Prevalencija VTE-a: 1,8% Rizični čimbenici: komorbiditeti (CI > 1), crna rasa, centralni venski kateter, malnutricija VTE prevalence: 1.8% Risk factors: comorbidities (CCI>1), African Americans, central venous catheter, malnutrition	Bolesnici s cirozom nisu zaštićeni od VTE-a / Patients with liver cirrhosis are not protected from developing VTE
Yang i sur./et al ⁴⁵ 2015.	Retrospektivna studija / Retrospective study	Hospitalizirani bolesnici: 199 904 / Hospitalized patients 199 904	Incidencija VTE-a: bolesnici s jetrenom bolesti bez ciroze 1,5%, bolesnici s cirozom 2,0%; bolesnici bez jetrene bolesti 0,8% / VTE incidence: patients with non-cirrhotic liver disease 1.5%, patients with cirrhosis 2.0%, patients without liver disease 0.8%	Jetrena bolest rizični je čimbenik razvoja VTE-a tijekom hospitalizacije / Liver disease is a VTE risk factor in hospitalized patients
Oi i sur./et al ⁴⁶ 2015.	Metaanaliza / Meta-analysis	Uključeno 20 studija / 20 studies	Incidencija VTE-a: 0,33 – 6,23% u 14 studija Prevalencija VTE-a: 0,6 – 4,69% u 6 studija / VTE incidence: 0.33 – 6.23% in 14 studies VTE prevalence: 0.6 – 4.69% in 6 studies	U 1% bolesnika s jetrenom bolesti razvilit će se VTE ili je on dijagnosticiran tijekom hospitalizacije, međutim, epidemiološki su podaci među studijama heterogeni / 1% of patients with liver disease will develop or are diagnosed with VTE during hospitalization, however there is a marked heterogeneity among epidemiologic data in different studies

APTV / APTT – aktivirano parcijalno trombolastimsko vrijeme / activated partial thromboplastin time; CCI – Charlson comorbidity index / Charlson comorbidity index; DVT – duboka venska tromboza / deep vein thrombosis; INR International normalized ratio / International normalized ratio; JIL / ICU – Jedinica intenzivnog liječenja / intensive care unit; OR – odds ratio; VTE – venska tromboembolija / venous thromboembolism

ne bolesti nekonzistentna je, a specifičnosti podležeće etiologije nisu precizno adresirane.

Općenito, rezultati studija govore u prilog povišenom riziku od razvoja VTE-a u hospitaliziranih bolesnika s cirozom, kompenziranom i dekompenziranom. Zanimljiv je rezultat Wuove studije koji je objavio povišen rizik od razvoja VTE-a u dobnoj skupini do 45. godine nakon čega se rizik izjednačava s kontrolama. Autor objašnjenje nalazi u niskome bazičnom riziku od VTE-a u mlađih bolesnika, gdje je ciroza nezavisni rizični čimbenik, a istodobno smatra da u starijoj dobnoj skupini prevladavaju dobnospecifični rizici, primjerice kardiovaskularne bolesti.⁴⁰ Gulley je zaključio da je incidencija VTE-a u bolesnika s cirozom veća nego u bolesnika bez značajnih komorbiditeta, no manja nego u onih s bubrežnom i kardiovaskularnom bolesti ili solidnim tumorom.³⁷

Kada su u pitanju laboratorijski parametri, koji bi mogli poslužiti kao prediktori (navješćivači) razvoja VTE-a u cirozi, identificirana je niska razina albumina,^{36,37,41} dok istraživanja nisu dokazala negativnu korelaciju produljenog INR-a i razvoja VTE-a jer se i u bolesnika sa znatno produljenim INR-om > 2,2 razvio VTE.^{36,42,43} Međutim, moramo naglasiti da dvije studije koje su u tom kontekstu često referirane, donose zaključke na temelju vrlo malog broja bolesnika (Dabbagh 12 bolesnika s VTE-om;⁴² Aldawood 6 bolesnika s VTE-om).⁴³

Doduše, nijedna studija ne spominje utjecaj perifernih edema na razvoj VTE-a, a ni pitanje osjetljivosti dijagnostičkih metoda, ponajprije obojenog doplera, u tim okolnostima.⁴⁷ Na kraju, valja naglasiti da utjecaj aplikacije profilakse VTE-a nije specifično adresiran na interpretaciju rezultata ni u uključenih bolesnika s cirozom, a ni u kontrola.

S obzirom na sve navedeno, možemo zaključiti da bolesnici s jetrenom bolesti nisu zaštićeni od razvoja VTE-a, no potrebne su dodatne studije kako bi se identificirali rizični čimbenici, odnosno čimbenici specifični za bolest koji predisponiraju razvoju VTE-a u jetrenoj bolesti.

Profilaksa tromboembolijskih događaja

U svakodnevnome kliničkom radu hospitaliziranim bolesnicima s rizičnim čimbenicima za razvoj VTE-a propisujemo farmakoprofilaksu niskomolekularnim heparinom ili mehaničku kompresiju.

Međutim, budući da su bolesnici s teškom jetrenom bolesti uglavnom isključeni iz velikih studija sigurnosti i učinkovitosti antitrombotskih lijekova, aktualne ih smjernice specifično ne adresiraju.^{48–50}

Autori koji se bave ovom tematikom smatraju da ciroza, ako postoje drugi standardni rizični čimbenici za razvoj VTE-a, nije kontraindikacija za medikamentnu trombofilaksu osim u slučaju teške trombocitopenije (< 50.000/μL) i prisutnosti varikoziteta rizičnih za krvarenje.⁵¹

Ipak, postoje naznake da kliničari tomu nisu skloni. U Lauovoj retrospektivnoj studiji profilaksa LMWH znatno je rjeđe propisivana hospitaliziranim bolesnicima s jetrenom bolesti nego kontrolama (29% prema 55%), i to ponajprije bolesnicima koji su hospitalizirani zbog razloga nevezanih za jetrenu bolest.⁵² U Aldawoodovoj studiji na 226 bolesnika s cirozom jetre 76% nije primilo ni farmakološku ni mehaničku profilaksu,⁴³ a sličan rezultat objavio je i Dabbagh u čijoj kohorti od 190 bolesnika 75% nije primalo profilaksu.⁴² Al-Dorzi je, u istoj ustanovi kao Aldawood, na kohorti od 75 kritično bolesnih pacijenata s cirozom jetre pokazao da je praksa u Jedinici intenzivnog liječenja malo drugačija. 73% bolesnika primilo je barem jedan oblik profilakse od

čega mehaničku 57,3%, farmakoprofilaksu 32% i kombiniranu 12%. Autor naglašava da je ipak, u usporedbi s bolesnicima bez jetrene bolesti, onima s cirozom farmakoprofilaksa propisivana znatno rjeđe.³⁹

Omjer koristi i rizika od trombotičke profilakse poseban je izazov kod bolesnika s cirozom.

Nema mnogo studija koje su proučavale rizik od krvarenja uz profilaktičke doze heparina u cirozi, a one koje su provedene predočile su konfliktne podatke. Tako je Reichert u studiji objavljenoj 2011. godine zaključio da je rizik od krvarenja uz LMWH kod bolesnika s kroničnom jetrenom bolesti i *baseline* INR-om > 1,5, 3,5 puta veći. Studija je kao nezavisne rizične čimbenike krvarenja identificirala produljen INR, primjenu kemoprofilakse i trombocitopeniju.⁵³

S druge strane, u Villinoj studiji, među izvanbolničkim bolesnicima s cirozom jetre Child-Pughova stadija B i C koji su primali enoksaparin 0,4 mL supkutano tijekom 48 tjedana, nije zabilježen nijedan slučaj krvarenja.⁵⁴ U Shatzellovoj kohorti bolesnika s cirozom incidencija krvarenja bila je podjednaka između bolesnika koji su primali profilaksu i onih koji nisu, međutim, incidencija je bila nešto viša kod onih koji su primali UFH za razliku od LMWH.⁵⁵ Gomez u svojoj metaanalizi nije našao povišen rizik od krvarenja uz farmakoprofilaksu.⁵⁶ Intagliata je u studiju uključio 235 bolesnika (355 hospitalizacija) s jetrenom bolesti (medijan MELD-a 16,2), pri čemu su svi primali farmakoprofilaksu (3/4 UFH, 1/4 LMWH) i zabilježio gastrointestinalno krvarenje u 2,5% hospitalizacija, većinom blago, s padom hemoglobina manjim od 10 g/L.⁵⁷

Kada je u pitanju učinkovitost profilakse, podaci temeljeni na malom broju retrospektivnih kohortnih studija heterogenog dizajna govore u prilog smanjenom riziku od razvoja TVP-a,⁵⁴ no ne i od razvoja DVT-a i PE-a.^{37,55,56,58} Za takve su tvrdnje potrebne prospektivne studije na većem broju bolesnika. Također, potrebno je utvrditi razlike koje proizlaze iz primjene kombinacije farmakoprofilakse i mehaničke kompresije, jer se smatra da sama mehanička kompresija nije učinkovita zaštita,⁵⁹ a posebice je upitan njezin učinak u prisutnosti perifernih edema.

Postavlja se i pitanje redukcije kardiovaskularnog rizika kod bolesnika s cirozom. Naime, bolesnici s cirozom, iako to nije u žarištu ovog teksta, nisu zaštićeni ni od razvoja arterijske tromboze, posebice kada je incidencija jetrene bolesti na podlozi metaboličkog sindroma u porastu, a životni vijek bolesnika s cirozom, zahvaljujući modernoj medicini, produljen. Iako nitko ne može osporiti njihov rizik od gastrointestinalnog krvarenja, neki autori zagovaraju propisivanje acetilsalicilne kiseline uz gastroprotekciju inhibitorima acetonske pumpe kao primarnu i sekundarnu prevenciju te P2Y12-inhibitorima kao sekundarnu prevenciju kardiovaskularnog incidenta u bolesnika bez varikoziteta i ascitesa.³⁵

Terapijska primjena antitrombotičkih lijekova

Uvođenje antitrombotičkih lijekova u terapiju bolesnika s cirozom jetre i dokazanom tromboembolijom problem je u rutinskom radu. Prema mišljenju stručnjaka, terapija je svakako opravdana, međutim, njezin je izbor potrebno individualno prilagoditi svakom bolesniku uz timski nadzor hematologa i hepatologa. Prije uvođenja terapije potrebno je evaluirati status varikoziteta – ako endoskopski verificiramo varikozitete s povišenim rizikom od krvarenja (F2/F3 ili s crvenim znakovima), u bolesnika je prije uvođenja tera-

pije indicirana elektivna ligacija, dok se mali varikoziteti ne smatraju kontraindikacijom za antikoagulaciju. U oba slučaja potrebno je započeti kemoprofilaksu varicealnog krvarenja beta-blokatorom. Nadalje, pri infektivnom zbivanju, koje je rizični čimbenik krvarenja u cirozi, nužno je provesti antibiotsku terapiju te uvijek evaluirati bubrežnu funkciju, jer ona utječe na izbor i dozu antikoagulansa.³⁵

Varfarin inhibira sintezu koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K i prvi je izbor u liječenju tromboembolije u općoj populaciji.⁴⁸ Međutim, primjena u bolesnika s cirozom predmet je rasprave zbog pretpostavljenoga povišenog rizika od krvarenja. Nadalje, monitoriranje terapijskog učinka varfarina u cirozi je nepouzdan. Naime, bolesnici s uznapredovalom cirozom već imaju bazično produljen INR, stoga je preporuka da se varfarin uvodi samo kod bolesnika s urednim INR-om, a u slučaju bazično povišenog INR-a potrebno je razmotriti primjenu drugih antikoagulansa.^{35,60,61}

Kao antikoagulans izbora u bolesnika s cirozom predloženi su direktni inhibitori trombina (dabigatran) ili direktni inhibitori FXa (rivaroksaban, apiksaban) (engl. *direct oral anticoagulants* – DOACS) koji se primjenjuju peroralno, ne utječu na razinu PC-a i nisu ovisni o AT-u. Do sada je provedena jedna studija o sigurnosnom profilu primjene DOACS-a u cirozi u usporedbi s primjenom tradicionalnih antikoagulansa, na ukupno 39 bolesnika. Iako je rizik od krvarenja bio podjednak u obje skupine bolesnika, potrebne su dodatne studije kako bi se ovi lijekovi preporučili u svakodnevnom radu.⁶²

Nefrakcionirani heparin (NFH), stvarajući kompleks s AT-om i trombinom, inhibira koagulacijsku kaskadu (FXa, FIXa, FXIa, FXIIa), formiranje fibrina i aktivaciju trombocita induciranu trombinom, FV, FVIII i FXI. Razina antitrombina negativno korelira s težinom jetrene bolesti te se postavlja pitanje jesu li kod bolesnika s cirozom potrebne više doze NFH za postizanje terapijskog učinka. Dodatni ograničavajući čimbenici uporabe NFH jesu trombocitopenija inducirana heparinom (TIH) te rizik od krvarenja neovisan o njegovu antikoagulantnom učinku, a posredovan direktnom interakcijom s trombocitima i endotelnim stanicama.³⁵

Niskomolekularni heparini (LMWH) dobivaju se kemijskom ili enzimatskom depolimerizacijom NFH. Ne vežu se za plazmatske proteine osim za antitrombin, što čini njihov učinak prediktabilnijim, te nose manji rizik od razvoja TIH-a, jedne od težih nehemoragijskih komplikacija primjene heparina općenito. Doziranje LMWH određuje se ovisno o tjelesnoj težini bolesnika, pri čemu je potreban oprez kod bolesnika s obilnim ascitesom. Monitoriranje terapijskog učinka nije potrebno iako je moguće mjerenjem aktivnosti anti-Xa.⁶³ Međutim, studije spominju neadekvatnost mjerenja te aktivnosti u bolesnika s cirozom zbog lažno niskih vrijednosti i posljedično potencijalno opasne eskalacije doze.^{35,64} Nadalje, kod bolesnika s cirozom često se javlja oštećenje bubrežne funkcije te se smatra da će se do u 39% bolesnika s cirozom i ascitesom razviti hepatorenalni sindrom. Budući da se LMWH izlučuju bubrežima, studije farmakokinetike pokazale su da aktivnost anti-Xa negativno korelira s klirensom kreatinina te se primjena LMWH ne preporučuje kod bolesnika s klirensom manjim od 30 mL/min.⁶³ Povezanost rizika od krvarenja i povišene aktivnosti anti-Xa nije nedvojbeno dokazana, a ni studije u populaciji bolesnika s cirozom nisu dostupne.

Fondaparinuks je sintetski pentasaharid koji kao i heparini ostvaruje svoj antikoagulantni učinak vezanjem za antitrombin, no za njega specifični antidot ne postoji.⁶³ Iako

jedna *in vitro* studija govori u prilog sniženom antikoagulantnom potencijalu u bolesnika s cirozom,⁶⁶ a posljedično možda deficijenciji AT-a, učinkovitost i sigurnost primjene nisu evaluirane kliničkim studijama. Teoretska prednost pred primjenom LMWH jest minimalan rizik od razvoja trombocitopenije inducirane heparinom.

Pri predoziranju varfarinom i heparinom na raspolaganju nam stoje svježe smrznuta plazma, protrombinski kompleks, vitamin K i protamin.⁶³ Iako je u okolnostima uznapredovale jetrene bolesti učinak svježe smrznute plazme nepredvidljiv,^{32,67} metabolizam vitamina K je poremećen te su potrebne više doze protrombinskog kompleksa nego u bolesnika bez jetrenog oštećenja za isti terapijski učinak.⁶⁸ Specifične preporuke postupanja u ovim okolnostima, osim monitoriranja učinka temeljem laboratorijskih parametara i individualne prilagodbe doze lijeka, nisu poznate.

Korekcija koagulacijskih parametara i zbrinjavanje aktivnog krvarenja

Koagulacijski sustav bolesnika s cirozom rebalansiran je te je pri kompenziranoj bolesti, unatoč poremećenim laboratorijskim parametrima koagulacije, rizik od spontanog krvarenja neuvjetovanog hemodinamskim abnormalnostima, nizak.⁶⁹ Stoga bi liječenje koagulopatije u bolesnika s cirozom trebalo biti usmjereno na zaustavljanje krvarenja, a ne na korekciju laboratorijskih pokazatelja. Činjenica je da se bolesnici s jetrenom bolesti često podvrgavaju invazivnim postupcima uz preproceduralnu korekciju koagulograma radi INR-a nižeg od 1,5 i broja trombocita iznad 50.000 – 60.000/μL, ponajprije nadoknadom svježe smrznute plazme (SSP) i koncentratima trombocita.⁵

Međutim, istraživanja propituju utemeljenost navedene prakse, dapače, preporuka je Američkog društva za bolesti jetre individualizirana priprema bolesnika prije biopsije jetre, temeljena na iskustvu i lokalnoj praksi, jer nisu poznate stroge *cut-off* vrijednosti PV-a/INR-a i broja trombocita ispod kojih bi se komplikacije krvarenja mogle sa sigurnošću predvidjeti.²¹ Sve je više studija koje prijavljuju sigurnu transplantaciju jetre uz količinski manju perioperativnu nadoknadu koncentrata trombocita, eritrocita i SSP-a, što se može pripisati poboljšanju kirurške tehnike i anesteziološke skrbi, ali i pristupu evaluaciji hemostatske abnormalnosti ponajprije TEM mjerenjima. Nadalje, studije također upozoravaju i na rizike u praksi često izvođenih intervencija radi korekcije koagulograma uključujući volumno preopterećenje, akutne hemolitičke i nehemolitičke reakcije, alergije i febrilitet, infekcije prenesene transfuzijom te ozljedu pluća povezanu s transfuzijom.²

Svježe smrznuta plazma (SSP) sadržava sve prokoagulanse i antikoagulanse uključujući ADMATS13 i fibrinogen. Procjenjuje se da 10 – 20mL/kg SSP-a diže razinu faktora zgrušavanja 20 – 30%. Međutim, kod bolesnika s cirozom učinak SSP-a je nepredvidljiv, a potpuna korekcija laboratorijskih parametara, unatoč velikom infundiranom volumenu, često se ne postiže.⁶⁷ To se može pripisati nebalansiranoj defecitu faktora i ekstravaskularnoj distribuciji.

Najteže komplikacije transfuzije SSP-a uključuju ozljedu pluća povezanu s transfuzijom čiji rizik raste proporcionalno apliciranom volumenu (posebice nakon ukupno četiri doze) i volumnom opterećenju. Naime, kod bolesnika s cirozom i bazičnim volumnim opterećenjem veliki volumen SSP-a vodi u splenoportalnu volumnu ekspanziju, što je rizični čimbenik krvarenja tijekom transplantacije, krvarenja i novih krvarenja iz varikoziteta jednjaka te općenito pogoršava jetrenu dekompenzaciju.^{70,71}

Nažalost, velike randomizirane studije o učinkovitosti i rizicima primjene SSP-a u bolesnika s cirozom nisu provedene. Studija SHIP (*Study of Hemostasis in Invasive Procedures*, 2005.), čiji je cilj bio usporediti incidenciju neželjenih događaja prilikom invazivnih postupaka u bolesnika s produljenim INR-om (1,3 – 1,9), randomiziranih u skupinu s preproceduralnom korekcijom koagulograma SSP-om i bez nje, prekinuta je zbog nedostatno uključjenih bolesnika.^{21,72} U tijeku je studija POCKET (*Point-of-care Versus Standard Coagulation Tests Versus Restrictive Strategy to Guide Transfusion in Chronic Liver Failure Patients Requiring Central Venous Line: Prospective Randomized Trial*, No: NCT02311985) čiji je primarni cilj evaluirati proporciju pacijenata kod kojih se koagulogram preproceduralno korigira SSP-om, krioprecipitatom ili koncentratom trombocita, a sekundarni evaluirati incidenciju neželjenih događaja pri njihovoj primjeni i usporediti rizik od krvarenja između bolesnika s nekorigiranim i korigiranim koagulogramom.

Primjena krioprecipitata preporučuje se kada su razine fibrinogena u plazmi niže od 1 g/L. Iako su hipofibrinogenemija i disfibrinogenemija česte u cirozi, a *in vitro* studije su dokazale da čvrstoća zgruška ne korelira samo s brojem trombocita nego neovisno i s razinom fibrinogena, autori ipak dovode u pitanje indicaciju za terapiju krioprecipitatom. Naime, uz fibrinogen potrebno je nadoknaditi i druge faktore, a jedna doza krioprecipitata, iako u manjem volumenu, u odnosu prema jednoj dozi SSP-a sadržava značajno manje količine fibrinogena (250 mg prema 400 mg). Stoga postoji preporuka da se krioprecipitat rabi u slučaju volumnog opterećenja u stanju dokazane hipofibrinogenemije i fibrinolize.⁵ Dodatno, krioprecipitat, kao i SSP, sadržava FVIII i VWF. S obzirom na to da znamo kako upravo relativni višak faktora VIII pridonosi protrombotskoj tendenciji, postoji teorijski rizik od razvoja tromboze, međutim, istraživanja o toj temi nisu poznata.

Učinkovitost postizanja hemostaze i prevencije krvarenja primjenom rekombinantnog aktiviranog faktora VII, unatoč inicijalno obećavajućim rezultatima, kao i primjenom protrombinskog kompleksa (PK) nije nedvojbeno dokazana.^{5,73,74} U tijeku je studija PROTON čiji je primarni cilj evaluirati hemostatski učinak PK u bolesnika koji se podvrgavaju transplantaciji jetre, što je definirano kao potreba za primjenom koncentrata eritrocita preoperativno i u prva 24 sata postoperativno, dok je kao sekundarni cilj postavljena procjena perioperativne trombogenosti.⁷⁵

Primjena vitamina K, u jednokratnoj dozi od 10 mg, preporučuje se ako postoji opravdana klinička sumnja na deficijenciju vitamina K (malnutricija, proljevi, antibiotska terapija, kolestaza). Osim u tim okolnostima malo je dokaza o učinkovitosti ove terapijske intervencije.⁴

Korekcija razine trombocita posebno je izazovan pothvat u okolnostima ciroze. U kliničkoj praksi najčešće posežemo za nadoknadom koncentrata trombocita, međutim, uzrok je trombocitopenije multifaktorski, od poremećaja na razini produkcije do sekvestracije i razaranja u povećanoj slezeni, zbog čega često ne postižemo željene rezultate.⁸ Također, nakon ponovljenih transfuzija moguć je i razvoj refrakternosti uvjetovan aloimunizacijom, a nije zanemariv ni rizik od komplikacija same transfuzije uključujući bakterijsku kontaminaciju, koja je češća nego pri transfuziji drugih krvnih komponenta.^{72,76}

Rjede posežemo za splenektomijom i, još rjeđe, primjenom trombo-poetina. Iako obje intervencije dovode do znatnog porasta broja cirkulirajućih trombocita, nose rizik od

razvoja tromboze. Naime, nakon splenektomije, u uvjetima venske staze, raste rizik od tromboze vene porte, koji je dodatno potenciran profilaksom varicealnog krvarenja beta-blokatorima.⁷⁷ Što se tiče primjene trombopoetina (eltrombopag), najviše je proučavana u bolesnika s cirozom zbog hepatitisa C koji su se podvrgavali terapiji interferonom. Zbog učestalih trombotskih komplikacija od njegove se rutinske primjene odustalo.^{77,78} U tijeku su klinička ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti drugih agonista trombopoetinskih receptora, avatromopaka i romiplostima, u bolesnika s cirozom jetre.⁷⁶ No Ikura u recentno objavljenom radu naglašava da samo preciznim definiranjem vodećeg uzroka trombocitopenije uz evaluaciju protrombotskog rizika možemo adekvatno izabrati terapijski pristup te izbjeći neželjene posljedice. Prema njegovoj teoriji „idealne terapije“, ključnu ulogu imaju antitrombotski lijekovi. Naime, ako nema protrombotske tendencije, lijek izbora za bolesnike sa suprimiranom koštanom srži jest trombopoetin, odnosno za bolesnike s hipersplenizmom splenektomija. Međutim, ako postoji rizik od tromboze, uz trombopoetin u terapiju je potrebno uključiti i antitrombotski lijek.

Zaključak

Problematika poremećaja zgrušavanja u uznapredovaloj jetrenoj bolesti zahtijeva timski rad hepatologa i hematologa, a u fazi transplantacijskog liječenja i ekspertizu anesteziologa. Iako sada znamo da bolesnici s cirozom jetre nisu autoantikoagulirani i zaštićeni od razvoja tromboembolijskih komplikacija, zbog fragiliteta hemostatskog aparata i niza čimbenika koji na njega utječu potreban je individualizirani pristup svakom pojedinom bolesniku.

LITERATURA

- Buresi M, Hull R, Coffin CS. Venous thromboembolism in cirrhosis: a review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2012;26:905–8.
- Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010;116:878–85.
- Yang ZJ, Costa KA, Novelli EM, Smith RE. Venous thromboembolism in cirrhosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:169–78.
- Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Progr* 2015;2015:243–9.
- Mannucci PM, Tripodi A. Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy. *Blood Transf* 2013;11:32–6.
- Tripodi A, Anstess OM, Sogaard KK, Primignani M, Valla DC. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost* 2011;9:1713–23.
- Potze W, Arshad F, Adelmeijer J i sur. Decreased tissue factor pathway inhibitor (TFPI)-dependent anticoagulant capacity in patients with cirrhosis who have decreased protein S but normal TFPI plasma levels. *Br J Haematol* 2013;16:819–26.
- Maan R, de Knegt RJ, Veldt BJ. Management of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: Focus on Pharmacotherapeutic Strategies. *Drugs* 2015 Oct. (Epub ahead of print).
- Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J i sur. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006;44:53.
- Hollestelle MJ, Geertzen HG i sur. Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost* 2004;9:267–75.
- Mannucci PM, Canciani MT, Forza I i sur. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001;98:2730–5.
- Wilson MD, Davis JE. Antithrombotic reversal agents. *Emerg Med Clin North Am* 2014;32:715–25.
- Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V i sur. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006;44(2):440–5.
- Tripodi A, Primignani M, Lemma L i sur. Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. *Hepatology* 2010;52:249–55.
- Qi X, Li H, Liu X i sur. Novel insights into the development of portal vein thrombosis in cirrhosis patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9(11):1421–32.
- Qi X, Ren W, De Stefano V, Fan D. Associations of coagulation factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1801–12.
- Qi X, Yang Z, De Stefano V, Fan D. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hepatology Res* 2014;44:480–98.
- Gabr MA, Bessa SS, El-Zamarani EA. Portal vein thrombosis in Egyptian patients with liver cirrhosis: Role of methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation. *Hepatology Res* 2010;40:486–93.
- Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO i sur. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology* 2001;12:131–9.
- Rijken DC, Kock EL, Guimarães AH i sur. Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. *J Thromb Haemost* 2012;10:2116–22.
- Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017–44.
- Leebeek FW, Rijken DC. The Fibrinolytic Status in Liver Diseases. *Semin Thromb Hemost* 2015;4:474–80.
- Ng W, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015;47:339–50.
- Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD006640.
- Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005;54:556–63.
- Tripodi A, Baglin T, Robert A, Kitchen S, Lisman T, Trotter JF; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Reporting prothrombin time results as international normalized ratios for patients with chronic liver disease. *J Thromb Haemost* 2010;8:1410–2.
- Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:141–8.
- Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, Smith AD, Arjal R, Kenison J. Changes in international normalized ratio (INR) and model for endstage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. *Am J Transplant* 2007;7:1624–8.
- Fuentes A, Gordon-Burroughs S, Hall JB, Putney DR, Monsour HP Jr. Comparison of anti-Xa and activated partial thromboplastin time monitoring for heparin dosing in patients with cirrhosis. *Ther Drug Monit* 2015;37:40–4.
- Potze W, Lisman T. Issues with monitoring of unfractionated heparin in cirrhosis. *Ther Drug Monit* 2015;37:279–80.
- Violi F, Leo R, Veza E, Basili S, Cordova C, Balsano F. Bleeding time in patients with cirrhosis: relation with degree of liver failure and clotting abnormalities. C.A.L.C. Group. Coagulation Abnormalities in Cirrhosis Study Group. *J Hepatol* 1994;20:531–6.
- Clevenger B, Mallett SV. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014;20:6146–58.
- Harding DJ, Perera MT, Chen F, Olliff S, Tripathi D. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. *World J Gastroenterol* 2015;21:6769–84.
- Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, Guidinger MK, Merion RM. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl* 2010;16:999–1005.
- Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, Porte RJ. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis – possibilities and caveats. *J Hepatol* 2013;59:358–66.
- Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP i sur. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524–8.
- Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci* 2008;53:3012–7.
- Sogaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:96–101.
- Al-Dorzi HM, Tamim HM, Aldawood AS, Arabi YM. Venous thromboembolism in critically ill cirrhotic patients: practices of prophylaxis and incidence. *Thrombosis* 2013;2013:807526.
- Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:800–5.
- Anthony Lizzarraga W, Dalia S, Reinert SE, Schiffman FJ. Venous thrombosis in patients with chronic liver disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010 Jul;21(5):431–5.

42. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest* 2010;137:1145–9.
43. Aldawood A, Arabi Y, Aljumah A i sur. The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients. *Thromb J* 2011;9:1.
44. Ali M, Ananthkrishnan AN, McGinley EL, Saeian K. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with cirrhosis: a nationwide analysis. *Dig Dis Sci* 2011;56:2152–9.
45. Yang Y, Zhang XZ, Ng HS, Fong JC, Lee LH. The effect of chronic liver disease on venous thromboembolism among medically managed patients in Singapore General Hospital. *Thromb Res* 2015;136:548–51.
46. Qi X, Ren W, Guo X, Fan D. Epidemiology of venous thromboembolism in patients with liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2015;10:205–17.
47. Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;109(12 Suppl 1):I9–I14.
48. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9. izd.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;142 Suppl:7S–47S.
49. Tufano A, Guida A, Di Minno MN, Prisco D, Cerbone AM, Di Minno G. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with thrombocytopenia or with platelet dysfunction: a review of the literature. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:267–74.
50. Al-Dorzi HM, Tamim HM, Aldawood AS, Arabi YM. Venous thromboembolism in critically ill cirrhotic patients: practices of prophylaxis and incidence. *Thrombosis* 2013;2013:807526.
51. Kolisčak L, Maynor L. Pharmacologic prophylaxis against venous thromboembolism in hospitalized patients with cirrhosis and associated coagulopathies. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:658–63.
52. Lau C, Burd C, Abeles D, Sherman D. Decision making in venous thromboembolism prophylaxis: Is LWMH being inappropriately withheld from patients admitted with chronic liver disease? *Clin Med (Lond)* 2015;15:31–4.
53. Reichert JA, Hlavinka PF, Stolzhus JC. Risk of hemorrhage in patients with chronic liver disease and coagulopathy receiving pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis. *Pharmacotherapy* 2014;34:1043–9.
54. Villa E, Cammà C, Marietta M i sur. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:1253–60.
55. Shatzel J, Dulai PS, Harbin D i sur. Safety and efficacy of pharmacological thromboprophylaxis for hospitalized patients with cirrhosis: a single-center retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1245–53.
56. Gómez Cuervo C, Bisbal Pardo O, Pérez-Jacoiste Asín MA. Efficacy and safety of the use of heparin as thromboprophylaxis in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2013;13:414–9.
57. Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Lisman T, Caldwell SH, Northrup PG. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver Int* 2014;34:26–32.
58. Aggarwal A, Puri K, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhotic patients: systematic review. *World J Gastroenterol* 2014 21;20:5737–45.
59. Kearon C, O'Donnell M. Graduated compression stockings to prevent venous thromboembolism in hospital: evidence from patients with acute stroke. *Pol Arch Med Wewn* 2011;121(1–2):40–3.
60. Chen WC, Chen YH, Hsu PI, Tsay FW, Chan HH, Cheng JS, Lai KH. Gastrointestinal hemorrhage in warfarin anticoagulated patients: incidence, risk factor, management, and outcome. *Biomed Res Int* 2014;2014:463767.
61. Lee SJ, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. The safety and efficacy of vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *Int J Cardiol* 2015;180:185–91.
62. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northrup PG, Caldwell SH. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhotic Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016 Jan 2. [Epub ahead of print].
63. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9. izd. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141 Suppl:e24S–43S.
64. Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kröger K, Hilgard P. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int* 2011;31:75–82.
65. Fukazawa K, Lee HT. Updates on Hepato-Renal Syndrome. *J Anesth Clin Res* 2013;4:352.
66. Potze W, Arshad F, Dasarthy J i sur. Differential in vitro inhibition of thrombin generation by anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *PLoS One* 2014 Feb 4;9:e88390.
67. Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1391–4.
68. Scherer R, Gille A, Erhard J, Paar D, Kox WJ. [The effect of substitution with AT III- and PPSB-concentrates in patients with terminal liver insufficiency]. [Article in German]. *Anaesthesist* 1994;43:178–82.
69. Rodríguez-Castro KI, Antonello A, Ferrarese A. Spontaneous bleeding or thrombosis in cirrhosis: What should be feared the most? *World J Hepatol* 2015;7:1818–27.
70. Hsieh TT, Kaung A, Hussain S, Curry MP, Sundaram V. The international normalized ratio does not reflect bleeding risk in esophageal variceal hemorrhage. *Saudi J Gastroenterol* 2015;21:254–8.
71. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassin MP, Seal RF, Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl* 2006;12:117–23.
72. Saner FH, Gieseler RK, Akiz H, Canbay A, Görlinger K. Delicate balance of bleeding and thrombosis in end-stage liver disease and liver transplantation. *Digestion* 2013;88:135–44.
73. Planinsic RM, van der Meer J, Testa G i sur. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl* 2005;11:895–900.
74. Lodge JP, Jonas S, Jones RM i sur.; rFVIIa OLT Study Group. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:973–9.
75. Arshad F, Ickx B, van Beem RT i sur. Prothrombin complex concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation: PROTON-trial. *BMC Surg* 2013;13:22.
76. Maan R, de Kneegt RJ, Veldt BJ. Management of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: Focus on Pharmacotherapeutic Strategies. *Drugs* 2015 Oct 26. [Epub ahead of print].
77. Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5:22–40.
78. Violi F, Pignatelli P. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2012;367:2056.
79. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML i sur; TPL102357 Study Group. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357:2227–36.
80. Ikura Y, Osuga T. Changing common sense: Anti-platelet/coagulation therapy against cirrhosis. *World J Hepatol* 2015;7:1730–4.

