



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αντιπηκτική Αγωγή στην Χρόνια Αιμοκάθαρση

Γεωργία Καυκούλα

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Ιατρικής / Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
(Επιβλέπων)

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Επίκουρος καθηγητής Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος, 2023



UNIVERSITY OF THESSALY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCE

FACULTY OF MEDICINE

MASTER PROGRAM IN

«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

Anticoagulation in Chronic Hemodialysis

Georgia Kafkoulas

Examination committee

Stefanidis Ioannis , Professor of Medicine / Nephrology University of Thessaly, (Supervisor)

Eleftheriadis Theodoros , Assistant professor of Nephrology at University of Thessaly

Liakopoulos Vasilios, Professor of Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, January, 2023

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Περίληψη

Μία από τις προκλήσεις που κλήθηκαν να αντιμετωπίσουν οι επιστήμονες στην προσπάθεια της επίτευξης της βέλτιστης δυνατής αιμοκάθαρσης από τις πρώτες ακόμη προσπάθειες τους ήταν η πρόληψη πήξης του αίματος κατά την έξοδο του από τον οργανισμό και την κυκλοφορία του στο κύκλωμα αιμοκάθαρσης. Η διασφάλιση της αντιπηξίας στην αιμοκάθαρση είναι ζωτικής σημασίας για την υγεία του ασθενούς, την αποτελεσματική ολοκλήρωση της θεραπείας και την αποφυγή δυσμενών καταστάσεων για τον ασθενή.

Οι κυριότερες μέθοδοι αντιπηξίας στην αιμοκάθαρση είναι η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (Unfractionated Heparin – UFH), η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (Low –Molecular-Weight Heparin – LMWH), η περιφερική αντιπηκτική αγωγή με κιτρικό και η αιμοκάθαρση χωρίς ηπαρίνη. Από τις παραπάνω μεθόδους η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους έχει την μεγαλύτερη εφαρμογή, καθώς στην χορήγηση της είναι χαμηλός ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβοκυτταροπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη (Heparin induced thrombocytopenia - HIT). Στα μειονεκτήματα της συγκεκριμένης ηπαρίνης συμπεριλαμβάνονται το υψηλότερο κόστος, η έλλειψη παράγοντα αντιστροφή και ο κίνδυνος βιοσυσώρευσης. Μελέτες έχουν δείξει την σημαντική αποτελεσματικότητα της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης στην πρόληψη περιπτώσεων θρόμβωσης και αιμορραγίας και είναι φτηνότερη από την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.

Ωστόσο, καθώς υπάρχουν πολλοί παράγοντες, που σχετίζονται με τον ασθενή και τις συνθήκες αιμοκάθαρσης, καθιστούν την αντιπηκτική αγωγή μία σύνθετη διαδικασία. Σε κάθε συνεδρία θα πρέπει να αξιολογείται σχολαστικά η αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής λαμβάνοντας υπόψη τους παράγοντες που δύνανται να επηρεάζουν την εμφάνιση αιμορραγίας, όπως είναι η συνοσηρότητες, η λήψη φαρμακευτικής αγωγής και η βαρύτητα της κατάστασης του ασθενούς.

Σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των επεισοδίων θρόμβωσης ή και αιμορραγίας, καθώς και στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αντιπηκτικής αγωγής, διαδραματίζουν οι νοσηλεύτες νεφρολογίας, που παρέχουν συστηματική φροντίδα στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση.

Λέξεις κλειδιά: Αιμοκάθαρση, αντιπηξία, θρόμβωση, πήξη, πηκτικότητα, ηπαρίνη

Abstract

One of the challenges that scientists have had to face in trying to achieve the best possible dialysis from their earliest efforts was the prevention of blood clotting as it exits the body and circulates through the dialysis circuit. Ensuring anticoagulation in dialysis is vital for the health of the patient, the effective completion of treatment and the avoidance of adverse patient outcomes.

The main methods of anticoagulation in dialysis are Unfractionated Heparin (UFH), Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH), peripheral citrate anticoagulation and hemodialysis without heparin. Of these methods, low-molecular-weight heparin is the most widely used, as its administration carries a low risk of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). The disadvantages of this heparin include its higher cost, lack of reversal agent and risk of bioaccumulation. Studies have shown the significant efficacy of unfractionated heparin in preventing cases of thrombosis and bleeding and it is cheaper than low molecular weight heparin.

However, as there are many factors, related to the patient and dialysis conditions, make anticoagulation a complex process. At each session, the efficacy of anticoagulation should be thoroughly evaluated taking into account factors that may influence the occurrence of bleeding, such as comorbidities, medication and the severity of the patient's condition.

Nephrology nurses, who provide systematic care to patients on dialysis, play an important role in preventing episodes of thrombosis and/or bleeding and in evaluating the effectiveness of anticoagulation.

Key words: Hemodialysis, anticoagulation, thrombosis, coagulation, coagulation, heparin

Ευχαριστίες

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Ειδίκευση στη Νεφρολογική Φροντίδα». Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Στεφανίδη Ιωάννη, για την επιστημονική και συμβουλευτική καθοδήγηση που μου προσέφερε σε όλα τα στάδια εκπόνησης της εργασίας με τις εύστοχες και πολύ εποικοδομητικές παρατηρήσεις του.

Επίσης, οφείλω να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες σε όλους τους διδάσκοντες καθηγητές μου για το σπουδαίο εκπαιδευτικό τους έργο και τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση των σπουδών μου, αλλά και όλους τους συναδέλφους μου στο Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας και ιδιαιτέρως στην Επιμελήτρια Β' Νεφρολογίας κα Προβατοπούλου Σιμέλλα, για τη συνεχή υποστήριξη στην προσπάθειά μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την πολύτιμη συμπαράσταση και κατανόηση που έδειξε καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών

Πίνακας συμβόλων-ακρωνυμίων-συντομογραφιών

ΠΚ = Περιτοναϊκή Κάθαρση

ΣΒ = Σωματικό Βάρος

XNN = Χρόνια Νεφρική Νόσος

ΗΠΑ = Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

CI = Confidence Interval

FDA = Food and Drug Administration

GFR = Glomerular Filtration Rate

HIT = Heparin induced thrombocytopenia

HR = Hazard Ratio

IU = International Units

LMWH = Low Molecular Weight Heparin

UFH = Unfractionated Heparin

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Το ουροποιητικό σύστημα	1
Εικόνα 2. Η εσωτερική ανατομία του νεφρού.....	2
Εικόνα 3. Επιπολασμός του Σακχαρώδη Διαβήτη στον ενήλικο πληθυσμό των χωρών του ΟΟΣΑ για το 2017	7
Εικόνα 4. Επίπτωση των νέων ετήσιων διαγνώσεων νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στις ΗΠΑ (νέες διαγνώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού)	10
Εικόνα 5. Επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς με διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη στις ΗΠΑ.....	11
Εικόνα 6. Επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς με διάγνωση καρδιαγγειακά νοσήματα στις ΗΠΑ.....	11
Εικόνα 7. Επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς με διάγνωση υπέρταση στις ΗΠΑ	12
Εικόνα 8. Ένα σύγχρονο μηχάνημα αιμοκάθαρσης	20
Εικόνα 9. Ένα σύγχρονο φίλτρο αιμοκάθαρσης	20
Εικόνα 10. Ο ιατρός Georg Haas πραγματοποιεί αιμοκάθαρση σε ασθενή στο Πανεπιστήμιο του Giessen.....	22
Εικόνα 11. Ο περιστρεφόμενος νεφρός με τύμπανο του Kolff.....	23
Εικόνα 12. Η παράκαμψη Scribner	25

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Τα στάδια της ΧΝΝ με βάση τον υπολογισμό του GFR.....	15
---	----

Περιεχόμενα

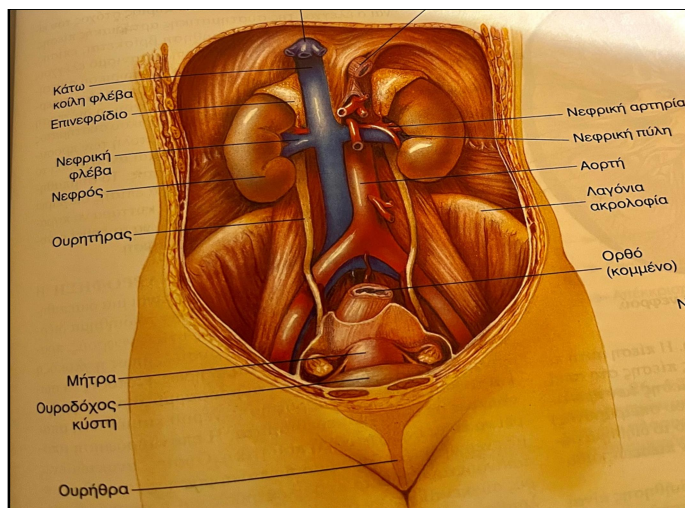
Περίληψη	iv
Abstract.....	v
Ευχαριστίες.....	vi
Πίνακας συμβόλων-ακρωνυμίων-συντομογραφιών	vii
Κατάλογος Εικόνων	viii
Κατάλογος Πινάκων	ix
Περιεχόμενα	x
Κεφάλαιο 1: Ο Νεφρός και οι Λειτουργίες του	1
1.1 Η Ανατομία του νεφρού.	1
1.2 Η φυσιολογία του νεφρού.....	2
1.3 Παθολογία του νεφρού	4
1.3.1 Χρόνια Νεφρική Νόσος	7
Κεφάλαιο 2. Η Αιμοκάθαρση.....	16
2.1 Η διαδικασία της αιμοκάθαρσης.	16
2.1.1 Ιστορική αναδρομή στην αιμοκάθαρση.....	19
2.2 Συμπεράσματα κεφαλαίου.....	27
Κεφάλαιο 3. Η Αντιπηκτική Αγωγή στην Χρόνια Αιμοκάθαρση	28
3.1. Οι διαταραχές της αιμόστασης στην αιμοκάθαρση.....	28
3.2. Η φαρμακολογία της ηπαρίνης.....	29
3.3 Μέθοδοι αντιπηκτικής αγωγής	30
3.3.1 Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.....	30
3.3.2 Οφέλη και κίνδυνοι από τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.....	31
3.3.3 Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.....	35
3.3.4 Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους – Οφέλη και Κίνδυνοι.....	37
3.3.5 Περιφερική αντιπηκτική αγωγή με κιτρικό.	38
3.3.6 Η αιμοκάθαρση χωρίς ηπαρίνη.....	40

3.3.7 Αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης χωρίς ηπαρίνη.	41
3.4 Ο ρόλος του νοσηλευτή στην αξιολόγηση της αντιπηκτικής αγωγής.	46
Κεφάλαιο 4. Συμπεράσματα.....	48
Βιβλιογραφικές Αναφορές	49

Κεφάλαιο 1: Ο Νεφρός και οι Λειτουργίες του

1.1 Η Ανατομία του νεφρού.

Οι νεφροί αποτελούν μέρος του ουροποιητικού συστήματος του ανθρώπου, όπου τα υπόλοιπα όργανα είναι οι δύο ουρητήρες, η ουρήθρα και τέλος η ουροδόχος κύστη. Οι νεφροί είναι αμφίπλευρα όργανα σε σχήμα φασολιού, έχουν κοκκινωπό-καφέ χρώμα και βρίσκονται στην οπίσθια κοιλιακή χώρα. Ειδικότερα βρίσκονται μεταξύ του 12^{ου} θωρακικού σπονδύλου και του 3^{ου} οσφυϊκού, εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης. Εκτιμάται ότι το μήκος τους είναι περίπου 11,4 εκατοστά και το πλάτος τους 6,4 εκατοστά. Το έξω χείλος του νεφρού είναι κυρτό και το έσω είναι κοίλο και σχηματίζει μια εσοχή, την ονομαζόμενη πύλη. Από την πύλη αυτή εισέρχονται και εξέρχονται ο ουρητήρας, η νεφρική αρτηρία, η νεφρική φλέβα, τα λεμφικά αγγεία και τα νεύρα (Εικόνα 1) (Lemone, Burke and Bauldoff, 2014; Gilory, 2019).

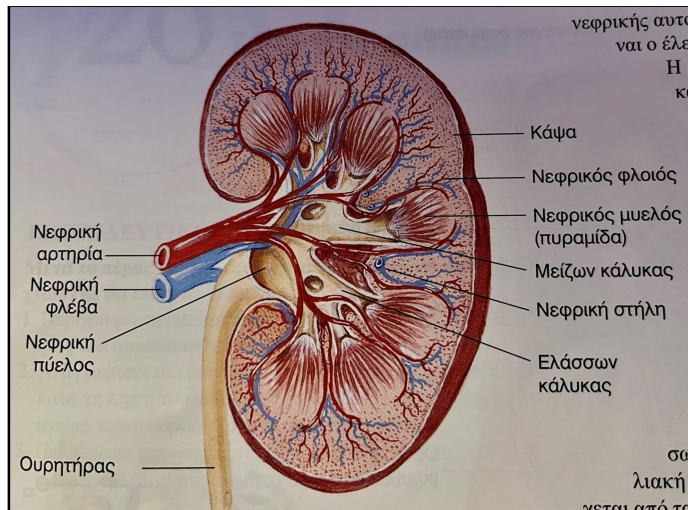


Εικόνα 1. Το ουροποιητικό σύστημα.

Πηγή: (Lemone, Burke and Bauldoff, 2014).

Στο εσωτερικό του ο νεφρός χωρίζεται σε τρεις διαφορετικές περιοχές, το φλοιό, το μυελό και την πύελο. Ο νεφρικός φλοιός, η εξωτερική δηλαδή περιοχή, έχει κοκκιώδη εμφάνιση και είναι ανοιχτόχρωμη. Στη μοίρα αυτή του νεφρού περιέχονται τα σπειράματα, που είναι μικρά σύνολα τριχοειδών. Ο ρόλος των σπειραμάτων είναι η μεταφορά αίματος και η μεταφορά επίσης των άχρηστων προϊόντων από τους νεφρώνες, τις λειτουργικές μονάδες των νεφρών. Ο νεφρικός μυελός, εσωτερικά από τον φλοιό, περιέχει κωνοειδείς ιστικές μάζες, τις ονομαζόμενες νεφρικές πυραμίδες, και αποτελούνται αποκλειστικά από δεσμίδες

αθροιστικών σωληναρίων. Τα αθροιστικά σωληνάκια μεταφέρουν ούρα στην ενδότερη μοίρα, τη νεφρική πύελο. Η νεφρική πύελος στη συνέχεια καταλήγει στον ουρητήρα,, ο οποίος εξέρχεται από την πύλη. Οι κλάδοι της πύελου, ονομαζόμενοι ως μεγάλοι και μικροί κάλυκες, εκτείνονται προς τον μυελό, για να συλλέγουν τα ούρα, και να τα μεταφέρουν προς την πύελο. Στη συνέχεια τα ούρα διαμέσου του ουρητήρα οδηγούνται στην κύστη όπου και αποθηκεύονται.



Εικόνα 2. Η εσωτερική ανατομία του νεφρού.

Πηγή: (Lemone, Burke and Bauldoff, 2014)

1.2 Η φυσιολογία του νεφρού

Οι βασικές λειτουργίες του νεφρού περιλαμβάνουν τη διατήρηση της σταθερότητας του όγκου και της ωσμωτικότητας του εξωκυττάριου υγρού, με παράλληλη εξισορρόπηση της πρόσληψης και απέκκρισης νατρίου, καλίου και νερού. Επίσης, ο νεφρός έχει την ικανότητα να διατηρεί σταθερό το pH του αίματος. Επιπλέον, ο νεφρός συγκρατεί θρεπτικά συστατικά και απεκκρίνει τελικά προϊόντα του μεταβολισμού, καθώς και ξένες βιολογικές ουσίες. Επίσης, εκτελεί πολλές μεταβολικές λειτουργίες, όπως για παράδειγμα σχηματισμός αργινίνης, γλυκονεογένεση, υδρόλυση πεπτιδίων κα. Αποτελεί πηγή ορμονών, όπως αγγειοτενσίνης, και ερυθροποιητίνης (Despouros and Silbernagl, 1989).

Η επεξεργασία του αίματος και η παραγωγή των ούρων πραγματοποιείται από τους νεφρώνες, τις λειτουργικές μονάδες του νεφρού, όπου σε κάθε νεφρό υπάρχουν 1.000.000 νεφρώνες. Ο κάθε νεφρώνας περιέχει ένα σπείραμα που περιβάλλεται από την κάψα του

σπειράματος ή αλλιώς και κάψα του Bowman. Οι πολύπλοκες αυτές δομές έχουν την ικανότητα να επεξεργάζονται περίπου 180 λίτρα διηθήματος

Η σπειραματική διήθηση αποτελεί μία παθητική μη εκλεκτική διαδικασία, κατά την οποία η υδροστατική πίεση αναγκάζει τα υγρά και τις διαλυμένες ουσίες να περάσουν μέσω μίας μεμβράνης. Η ποσότητα του υγρού που διηθείται από το αίμα προς την κάψα κάθε λεπτό λέγεται ρυθμός σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate – GFR) (ΒΑΡΣΑΜΙΔΗΣ, 2016).

Η σωληναριακή επαναρρόφηση είναι μια διαεπιθηλιακή διαδικασία, και ξεκινά όταν το διήθημα διέρχεται από τα εγγύς σωληνάκια. Στους υγιείς νεφρούς, πρακτικά όλες οι οργανικές θρεπτικές ουσίες, όπως η γλυκόζη και τα αμινοξέα επαναρροφώνται πλήρως. Η σωληναριακή απέκκριση αποτελεί την τελική διαδικασία στο σχηματισμό των ούρων. Διάφορες ουσίες όπως ιόντα υδρογόνου και καλίου, κρεατινίνη, αμμωνία και οργανικά οξέα, μετακινούνται από το αίμα των περισωληναριακών τριχοειδών προς τα σωληνάκια ως διήθημα. Με τον τρόπο αυτόν, στα ούρα περιλαμβάνονται ουσίες από διήθηση και από απέκκριση. Η σωληναριακή απέκκριση είναι επίσης σημαντική και είναι ουσιαστικά η τελική διαδικασία στον σχηματισμό των ούρων. Είναι σημαντική διαδικασία για την απόρριψη ουσιών που δεν υπήρχαν ήδη στο διήθημα, όπως για παράδειγμα τα φάρμακα. Επίσης, μέσω της σωληναριακής απέκκρισης αποβάλλονται ουσίες που έχουν επαναρροφηθεί με παθητικό μηχανισμό και απαλλάσσει τον οργανισμό από τα πλεονάσματα ιόντων καλίου, καθώς ρυθμίζει επίσης το pH του αίματος (Lemone, Burke and Bauldoff, 2014, σελ. 922).

Οι νεφροί ακόμη αποβάλλουν άχρηστα υδατοδιαλυτά προϊόντα και η διαδικασία αυτή ονομάζεται νεφρική κάθαρση. Ειδικότερα, οι νεφροί καθαρίζουν 25-30 γραμμάρια ουρίας την ημέρα, καθώς επίσης και κρεατινίνη, ουρικό οξύ, αμμωνία, όπως και βακτηριακές τοξίνες και υδατοδιαλυτά φάρμακα. Μέσω του ελέγχου της νεφρικής κάθαρσης γίνεται συχνά και προσδιορισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Οι νεφροί συμμετέχουν και στην διαδικασία ενεργοποίησης και σύνθεσης ορμονών. Συγκεκριμένα οι ορμόνες αυτές είναι η ενεργός μορφή της βιταμίνης D, η ερυθροποιητίνη και νατριουρητική ορμόνη. Με τη βιταμίνη D ο οργανισμός μας απορροφά το ασβέστιο και το φωσφόρο από το λεπτό έντερο. Η ερυθροποιητίνη διεγείρει το μυελό των οστών για ερυθροποίηση και ο δεξιός κόλπος της καρδιάς απελευθερώνει νατριουρητική ορμόνη σαν απάντηση στον αυξημένο όγκο και την τάση, όπως συμβαίνει κατά την αύξηση του εξωκυττάριου υγρού (Στεφανίδης, 2020).

1.3 Παθολογία του νεφρού

Η λειτουργικότητα των νεφρών είναι δυνατόν να διαταραχθεί λόγω ασθενειών και καταστάσεων και η διαταραχή αυτή είναι δυνατόν να οδηγήσει σε μείωση της λειτουργικότητας των νεφρών, η οποία μπορεί να είναι πρόσκαιρη ή μόνιμη και σταδιακά να επιδεινώνεται. Η σταδιακή μείωση της λειτουργικότητας μπορεί τελικά να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια θέτοντας σε κίνδυνο την υγεία και τη ζωή του ασθενούς. Βεβαίως υπάρχουν και οξείες καταστάσεις που δύνανται να οδηγήσουν σε περιορισμό της λειτουργικότητας των νεφρών και τελικά νεφρική ανεπάρκεια. Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν συνοπτικά μερικές από τις πιο κοινές νόσους και καταστάσεις που επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία.

Μία κατάσταση που επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία είναι το γήρας, καθώς με την εξέλιξη του γήρατος παρατηρείται απώλεια σπειραμάτων από το νεφρικό φλοιό καθώς και μείωση της μάζας του νεφρού. Ωστόσο οι μεγάλες λειτουργικές εφεδρείες που διαθέτει ο νεφρός, είναι ικανές για να διατηρήσουν μία επαρκή νεφρική λειτουργία. Σημαντική μείωση συμβαίνει και στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), όπου σε έναν ασθενή 80 ετών δύναται να είναι και $< 50\%$ σε σύγκριση πάντα με τον GFR που είχε το ίδιο άτομο σε ηλικία 30 ετών.(Wetzels *et al.*, 2007; Astor *et al.*, 2011; Group, 2013; Grams *et al.*, 2015; Glasscock, Delanaye and Rule, 2020).

Η νόσος των πολυκυστικών νεφρών είναι μία κληρονομική νόσος, κατά την οποία παρουσιάζεται σχηματισμός κύστεων (σάκων με υγρό), οι οποίοι καταστρέφουν τους νεφρώνες, τις λειτουργικές μονάδες των νεφρών. Η διάγνωση παρουσιάζεται κυρίως κατά τη βρεφική ηλικία, αλλά η νόσος εξελίσσεται σχετικά αργά και μπορεί ο ασθενής να φτάσει στην ηλικία των 60 με 70 ετών για να παρουσιαστούν τα συμπτώματα νεφρικής ανεπάρκειας. Η αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νεφροπάθεια, η πιο συχνή μορφή πολυκυστικής νεφροπάθειας, εμφανίζεται σε 1 στις 800 γεννήσεις ζώντων. Προσβάλλει 500.000 άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες και 4 έως 6 εκατομμύρια παγκοσμίως και αποτελεί αιτία αιμοκάθαρσης στο 7 έως 10 % των ασθενών. Η τεράστια κυστική διόγκωση και των δύο νεφρών είναι χαρακτηριστικό της αυτοσωματικής επικρατούσας πολυκυστικής νεφρικής νόσου. Οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά υπέρταση, αιματουρία, πολουρία και πλευρικό πόνο και είναι επιρρεπείς σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και πέτρες στους νεφρούς. Εκτός από την παρουσία εκατοντάδων έως χιλιάδων νεφρικών κύστεων, διαμέτρου έως 10 έως 20 cm, κλινικά σημαντικές κύστεις είναι επίσης συχνές στο ήπαρ (ιδίως στις γυναίκες), στο πάγκρεας και στο έντερο. Οι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο ανευρσμάτων

της αορτής και βλαβών των καρδιακών βαλβίδων, ενώ σε ορισμένες φυλές ο κίνδυνος αιφνίδιου θανάτου από ρήξη ενδοεγκεφαλικού ανeurύσματος είναι πενταπλάσιος από τον κίνδυνο του γενικού πληθυσμού (Winyard and Chitty, 2001; Wilson, 2004; Harris and Torres, 2009; Bergmann *et al.*, 2018).

Οι διαταραχές και οι νόσοι που αφορούν το σπείραμα αποτελούν την κυριότερη αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας στις ΗΠΑ. Είναι η υποκείμενη παθολογική εξεργασία στο 50% των ασθενών που χρήζουν αιμοδιήθηση και προκαλεί ένα σημαντικό αριθμό θανάτων. Η σπειραματονεφρίτιδα αποτελεί μία φλεγμονή της μεμβράνης των τριχοειδών του σπειράματος. Η οξεία σπειραματονεφρίτιδα προκαλείται συνήθως από συστηματικές νόσους.

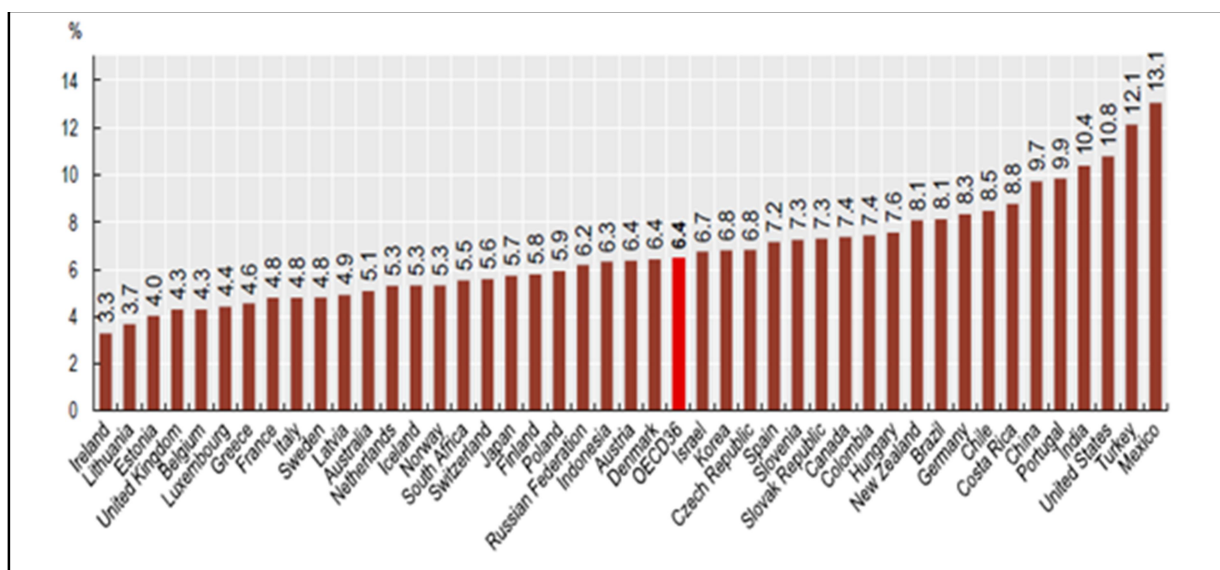
Η οξεία σπειραματονεφρίτιδα που προκαλείται από λοίμωξη εξακολουθεί να αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια του περασμένου αιώνα, η μεταστρεπτοκοκκική οξεία σπειραματονεφρίτιδα που αναπτύσσεται μετά τη θεραπεία της λοίμωξης από στρεπτόκοκκο ομάδας Α μετά από μια διακριτή λανθάνουσα περίοδο στα παιδιά αποτελούσε την πλειονότητα των περιπτώσεων οξείας σπειραματονεφρίτιδας. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια των δύο προηγούμενων δεκαετιών, υπήρξε μια σημαντική αλλαγή παραδείγματος στην επιδημιολογία της οξείας σπειραματονεφρίτιδας. Πιθανώς λόγω της βελτίωσης του περιβάλλοντος διαβίωσης και της επαρκούς χρήσης αντιβιοτικών, η επίπτωση της μεταστρεπτοκοκκικής οξείας σπειραματονεφρίτιδας έχει μειωθεί, ιδίως στις ανεπτυγμένες χώρες. Από την άλλη πλευρά, οι περιπτώσεις οξείας σπειραματονεφρίτιδας ενηλίκων έχουν αυξηθεί, και εκείνες που σχετίζονται με μη στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, ιδίως λοιμώξεις από σταφυλόκοκκο, είναι πλέον εξίσου συχνές με την μεταστρεπτοκοκκική οξεία σπειραματονεφρίτιδα. Επιπλέον, σε ενήλικες ασθενείς με οξεία σπειραματονεφρίτιδα, ιδίως ηλικιωμένους ασθενείς με συννοσηρότητες, οι λοιμώξεις συνήθως βρίσκονται σε εξέλιξη κατά τη στιγμή που διαγιγνώσκεται η σπειραματονεφρίτιδα. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο ο όρος “σπειραματονεφρίτιδα σχετιζόμενη με τη λοίμωξη” χρησιμοποιείται τελευταία συχνότερα αντί του όρου “μεταλοιμώξεις οξείας σπειραματονεφρίτιδας”. Αξίζει να σημειωθεί ότι, ενώ οι περισσότερες μεταστρεπτοκοκκικές οξείες σπειραματονεφρίτιδες στα παιδιά υποχωρούν χωρίς ειδική θεραπεία, η πρόγνωση της σπειραματονεφρίτιδας σχετιζόμενης με τη λοίμωξη των ενηλίκων είναι κακή και οι ηλικιωμένοι ασθενείς, ιδίως εκείνοι με ανοσοκατεσταλμένο ιστορικό, όπως σακχαρώδης διαβήτης, κακοήθειες ή αλκοολισμός, αναφέρεται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο (Oda and Yoshizawa, 2021).

Ο όρος σπειραματονεφρίτιδα περιλαμβάνει μια σειρά από ανοσοδιαμεσολαβούμενες διαταραχές που προκαλούν φλεγμονή στο σπειραματικό σύστημα και σε άλλα διαμερίσματα του νεφρού. Μελέτες με ζωικά μοντέλα έχουν δείξει την κρίσιμη αλληλεπίδραση μεταξύ φλεγμονωδών κυττάρων που προέρχονται από το μυελό των οστών και κυττάρων που ενυπάρχουν στο νεφρό, η οποία είναι θεμελιώδης και μοναδική στην παθογένεια της σπειραματονεφρίτιδας. Οι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτών των κυττάρων και οι μεσολαβητές της συντονισμένης απάντησής τους στη φλεγμονή είναι υπό διαλεύκανση. Παρά αυτές τις παθοφυσιολογικές προόδους, οι θεραπείες για τη σπειραματονεφρίτιδα παραμένουν μη ειδικές, επικίνδυνες και μόνο εν μέρει επιτυχείς. Συνεπώς, η σπειραματονεφρίτιδα παραμένει μια συχνή αιτία νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου παγκοσμίως (Weening *et al.*, 2004; Chadban and Atkins, 2005; Ortega and Fornoni, 2010; Coca, Singanamala and Parikh, 2012; Oda and Yoshizawa, 2021).

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί μία ακόμη νόσο των νεφρών που εμφανίζεται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και αποτελεί μάλιστα την κυριότερη αιτία του τελικού σταδίου νεφροπάθειας. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία χρόνια νόσος, που σχετίζεται με τον τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός μας μετατρέπει την τροφή σε ενέργεια. Κατά τη διάρκεια της αύξησης του σακχάρου στο αίμα μας, η αύξηση αυτή ενεργοποιεί το πάγκρεας να απελευθερώσει ινσουλίνη. Ωστόσο, στους ασθενείς με διαβήτη, το σώμα μας είτε έχει χάσει την ικανότητα να παράγει αρκετή ινσουλίνη είτε δεν είναι σε θέση να μπορεί να χρησιμοποιήσει την ινσουλίνη που παράγει όσο καλά θα έπρεπε. Ως σακχαρώδης διαβήτης δύναται να οριστεί ως «*η χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών και οφείλεται σε μειονεκτική έκκριση ή σε μειονεκτική δράση της ινσουλίνης ή σε συνδυασμό των δύο, με αποτέλεσμα την απόλυτη ή σχετική έλλειψη*» (Δημητριάδης και συν., 2021). Η επίπτωση και ο επιπολασμός του διαβήτη παγκοσμίως είναι υψηλός, το οποίο συνεπάγεται μακροπρόθεσμα και αντίστοιχη αύξηση της επίπτωσης της διαβητικής νεφροπάθειας. Ειδικότερα, σύμφωνα με τα δεδομένα από τον Οργανισμό Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ), υπολογίζεται ότι, κατά το 2017, 98 εκατομμύρια ενήλικα άτομα, το οποίο ισοδυναμεί με το 6,4% του συνολικού πληθυσμού των χωρών που ανήκουν στον ΟΟΣΑ, είναι διαγνωσμένοι με σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης, υπολογίζεται ότι ακόμη 39 περίπου εκατομμύρια άτομα είναι οι αδιάγνωστοι διαβητικοί και τα επόμενα χρόνια θα προστεθούν στην επίπτωση της νόσου (OECD, 2021). Αναλυτικά ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη για τις χώρες του ΟΟΣΑ

παρουσιάζεται στην Εικόνα 3, όπου παρατηρούμε ότι για την χώρα μας τα ποσοστά επιπολασμού σακχαρώδη διαβήτη βρίσκονται στο 4,6% του πληθυσμού των ενηλίκων.

Οι πρώτες ενδείξεις μικροσκοπικής πρωτεϊνουρίας, δηλωτικής νεφρικής βλάβης, παρουσιάζονται συνήθως περίπου 5 έως και 10 έτη μετά την έναρξη του διαβήτη. Έκδηλη πρωτεϊνουρία και νεφροπάθεια, γενικά, αναπτύσσονται πέντε έως 10 έτη μετά την αρχική διάγνωση. Η χαρακτηριστική βλάβη στη διαβητική νεφροπάθεια είναι η σπειραματοσκλήρυνση και η πάχυνση της βασικής μεμβράνης του σπειράματος. Καθώς η νόσος προχωρά, η διάμετρος του αυλού των σπειραματικών τριχοειδών ελαττώνεται, μειώνοντας παράλληλα και την επιφάνεια της σπειραματικής διήθησης. Η αρτηριοσκλήρυνση, ένα κοινό χαρακτηριστικό του σακχαρώδη διαβήτη και της υπέρτασης, συμβάλει στη νόσο, όπως και η νεφρίτιδα και οι σωληναριακές βλάβες. Η πυελονεφρίτιδα, η φλεγμονή του νεφρού, εμπλέκεται και αυτή στην ανάπτυξη της διαβητικής νεφροπάθειας (Lemone, Burke and Bauldoff, 2014).



Εικόνα 3. Επιπολασμός του Σακχαρώδη Διαβήτη στον ενήλικο πληθυσμό των χωρών του ΟΟΣΑ για το 2017.

Πηγή: ΟΟΣΑ, 2021.

1.3.1 Χρόνια Νεφρική Νόσος

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι μία κατάσταση κατά την οποία οι νεφροί χάνουν την ικανότητα να απομακρύνουν τους συγκεντρωμένους μεταβολίτες από το αίμα, με αποτέλεσμα να

προκαλείται σοβαρή διαταραχή στο ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών και στην οξεοβασική ισορροπία. Η αιτία μπορεί να είναι μία πρωτογενής διαταραχή του νεφρού, ή νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να προκληθεί δευτερογενώς από μια συστηματική νόσο ή από άλλες ουρολογικές διαταραχές. Η νεφρική ανεπάρκεια διακρίνεται στην οξεία και την χρόνια. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχει αιφνίδια έναρξη και με την κατάλληλη παρέμβαση στις περισσότερες των περιπτώσεων είναι αναστρέψιμη. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι μία σιωπηλή νόσος, που εξελίσσεται με αργό ρυθμό και ύπουλο τρόπο, παρουσιάζοντας ελάχιστα συμπτώματα, μέχρι να οδηγηθεί ο ασθενής σε πλήρη καταστροφή των νεφρών και να μην έχουν την δυνατότητα να ανταποκριθούν στις απεκκριτικές ανάγκες του οργανισμού. Τόσο η οξεία νεφρική ανεπάρκεια όσο και η νεφρική νόσος του τελικού σταδίου χαρακτηρίζονται από αζωθαιμία, δηλαδή από αυξημένες συγκεντρώσεις αζωτούχων αποβλήτων (ουρία) στο αίμα (Luke, 1998; Schrier *et al.*, 2004; Krasinski *et al.*, 2020; Vaidya and Aeddula, 2022).

Η νεφρική ανεπάρκεια είναι σχετικά συνήθης και έχει αυξημένο κόστος. Η οξεία νεφρική βλάβη είναι μια ξαφνική μείωση της νεφρικής λειτουργίας με ή χωρίς νεφρική βλάβη, που συμβαίνει σε διάστημα λίγων ωρών ή ημερών. Ο διαβήτης, η υπέρταση και η προχωρημένη ηλικία αποτελούν πρωταρχικούς παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική βλάβη. Αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως ενδονοσοκομειακή επιπλοκή της σήψης, των καρδιακών παθήσεων και των χειρουργικών επεμβάσεων (Moore and Torio, 2017). Το πιο σοβαρό της στάδιο απαιτεί θεραπεία με αιμοκάθαρση. Η οξεία νεφρική βλάβη σχετίζεται επίσης με μεγαλύτερη πιθανότητα μακροχρόνιας περίθαλψης, επίπτωση χρόνιας νεφρικής νόσου και νοσοκομειακής θνησιμότητας και κόστος υγειονομικής περίθαλψης (USRDS, 2022). Αν και ορισμένες μελέτες στις ΗΠΑ έχουν δείξει αύξηση της επίπτωσης της οξείας νεφρικής βλάβης που αντιμετωπίζεται με αιμοκάθαρση από τα τέλη της δεκαετίας του 1990 (Sawhney and Fraser, 2017), δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τις εθνικές τάσεις της οξείας νεφρικής βλάβης που σχετίζεται με τον διαβήτη. Για να εκτιμήσει τις τάσεις της οξείας νεφρικής βλάβης που σχετίζεται με τον διαβήτη και τη μη διαβητική νεφρική βλάβη, το CDC ανέλυσε δεδομένα της περιόδου 2000-2014 από το Εθνικό Δείγμα Νοσηλευόμενων και την Εθνική Έρευνα Συνεντεύξεων Υγείας. Τα ηλικιακά τυποποιημένα ποσοστά νοσηλείας για οξεία νεφρική βλάβη αυξήθηκαν κατά 139% (από 23,1 σε 55,3 ανά 1.000 άτομα) μεταξύ των ενηλίκων με διαγνωσμένο διαβήτη και κατά 230% (από 3,5 σε 11,7 ανά 1.000 άτομα) μεταξύ των ατόμων χωρίς διαβήτη. Η βελτίωση της ευαισθητοποίησης τόσο των ασθενών όσο και των παρόχων ότι ο διαβήτης, η υπέρταση και η προχωρημένη ηλικία συνδέονται συχνά με την οξεία νεφρική βλάβη θα μπορούσε να μειώσει την εμφάνισή της και να βελτιώσει τη

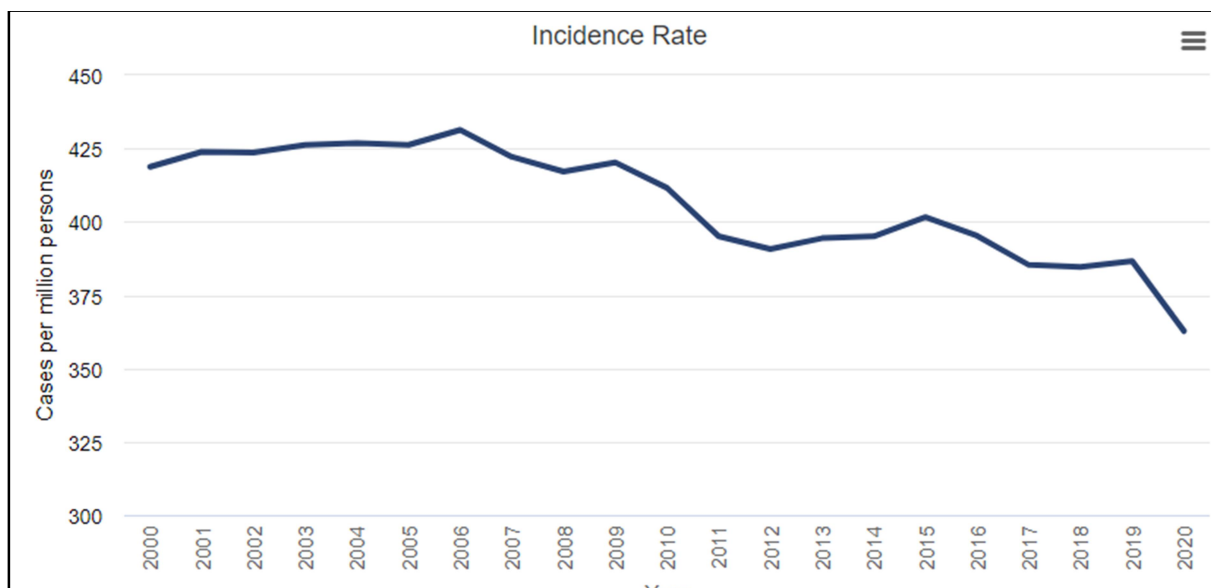
διαχείριση των υποκείμενων νοσημάτων σε έναν γηράσκοντα πληθυσμό (National Center for Health Statistics, 2016).

Αν και στις περισσότερες περιπτώσεις οι νεφροί καταφέρνουν να ανανήψουν μετά την εμφάνιση μίας οξείας βλάβης, εντούτοις ένας σημαντικός αριθμός χρόνιων καταστάσεων είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε μία ολοένα και προοδευτική καταστροφή των νεφρικού ιστού και συνεπώς απώλεια της λειτουργικότητας του. Καθώς οι νεφρώνες καταστρέφονται και παράλληλα η νεφρική μάζα ελαττώνεται, περιορίζονται προοδευτικά η σπειραματική διήθηση, η σωληναριακή απέκκριση και η επαναρρόφηση. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ορίζεται από νεφρική βλάβη που η διάρκεια της κυμαίνεται από 3 μήνες και παραπάνω και από το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας. Στο τέλος, οι νεφροί χάνουν την ικανότητα τους να αποβάλλουν τα άχρηστα προϊόντα προκύπτουν από τον μεταβολισμό και να επιτύχουν την επαρκή σε ικανοποιητικό βαθμό ρύθμιση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών. Η κατάσταση αυτή είναι περισσότερο γνωστή ως νεφρική νόσος τελικού σταδίου, το οποίο αποτελεί το τελικό στάδιο της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (Lemone, Burke and Bauldoff, 2014; Kher, 2002; Abbasi, Chertow and Hall, 2010; Benjamin and Lappin, 2021).

Η χρόνια νεφρική νόσος επηρεάζει περισσότερους από 1 στους 7 ενήλικες των ΗΠΑ, το οποίο υπολογίζεται σε περίπου 37 εκατομμύρια Αμερικανοί (CDC, 2021) Για τους Αμερικανούς με διαβήτη ή υψηλή αρτηριακή πίεση, οι οποίες αποτελούν τις δύο πιο κοινές αιτίες νεφρικής νόσου, ο κίνδυνος για ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής νόσου είναι ακόμη μεγαλύτερος. Σχεδόν 1 στα 3 άτομα με διαβήτη και 1 στα 5 άτομα με υψηλή αρτηριακή πίεση πάσχουν από νεφρική νόσο. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη νεφρικής νόσου περιλαμβάνουν καρδιακές παθήσεις και οικογενειακό ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας. Παρά τον επιπολασμό της νεφρικής νόσου στις Ηνωμένες Πολιτείες, έως και 9 στα 10 άτομα που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο δεν γνωρίζουν ότι πάσχουν από τη νόσο (CDC, 2021). Περίπου 2 στους 1.000 Αμερικανούς ζουν με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, νεφρική ανεπάρκεια που αντιμετωπίζεται με μεταμόσχευση νεφρού ή αιμοκάθαρση (USRDS, 2022).

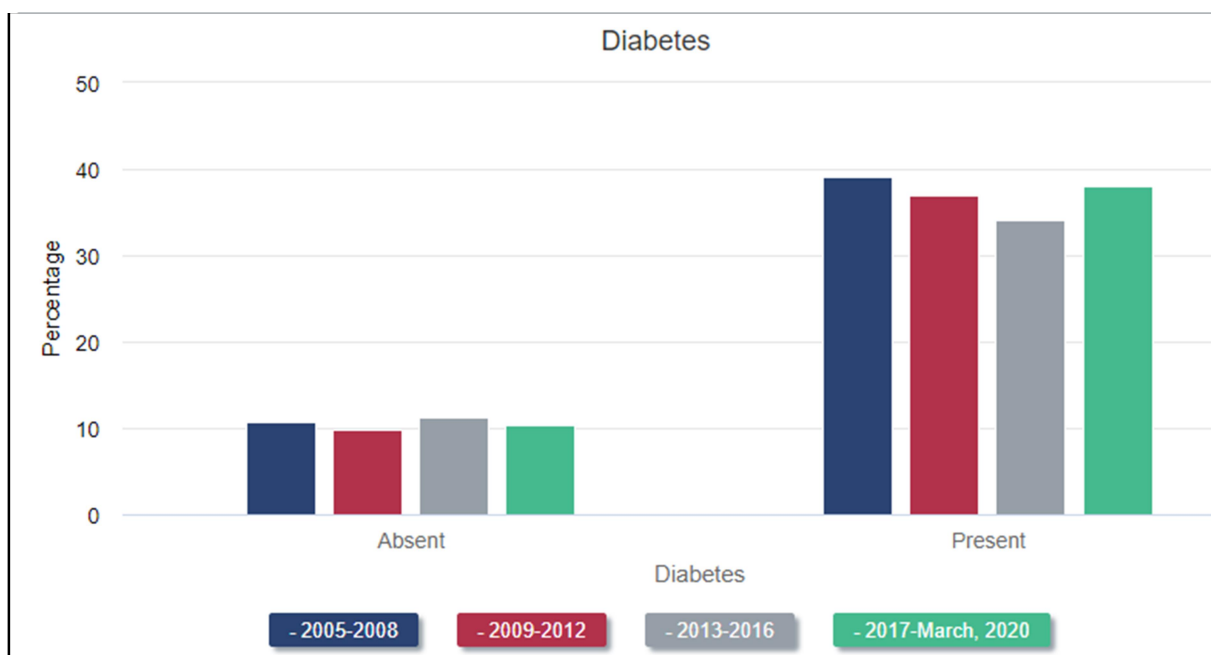
Στην Εικόνα 4 παρουσιάζεται η επίπτωση των νέων ετήσιων διαγνώσεων νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στις ΗΠΑ (νέες διαγνώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού). Παρατηρούμε τη σημαντική στο πέρασμα των ετών μείωση της επίπτωσης. Ειδικότερα, για το έτος 2020, καταγράφηκαν 363 νέες διαγνώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού, όταν πριν από 10 χρόνια (το 2010) ο αντίστοιχος δείκτης ήταν 412 νέες διαγνώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού. Πιθανώς η ενημέρωση των πολιτών και κάποια προγράμματα δημόσιας υγείας να συνέβαλαν στην κατεύθυνση της βελτίωσης του επιπέδου υγείας των πολιτών στις ΗΠΑ.

Στην Εικόνα 5 παρουσιάζεται ο διαχρονικά υψηλός επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, αναδεικνύοντας τη συγκεκριμένη νόσο (σακχαρώδης διαβήτης) ως την πιο συχνή νόσο που οδηγεί σε χρόνια νεφρική νόσο. Παρόμοια υψηλά και τα ποσοστά επιπολασμού της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως βλέπουμε στην Εικόνα 6. Λίγο χαμηλότερα αλλά εξίσου σημαντικά τα ποσοστά που αφορούν την υπέρταση (Εικόνα 7).



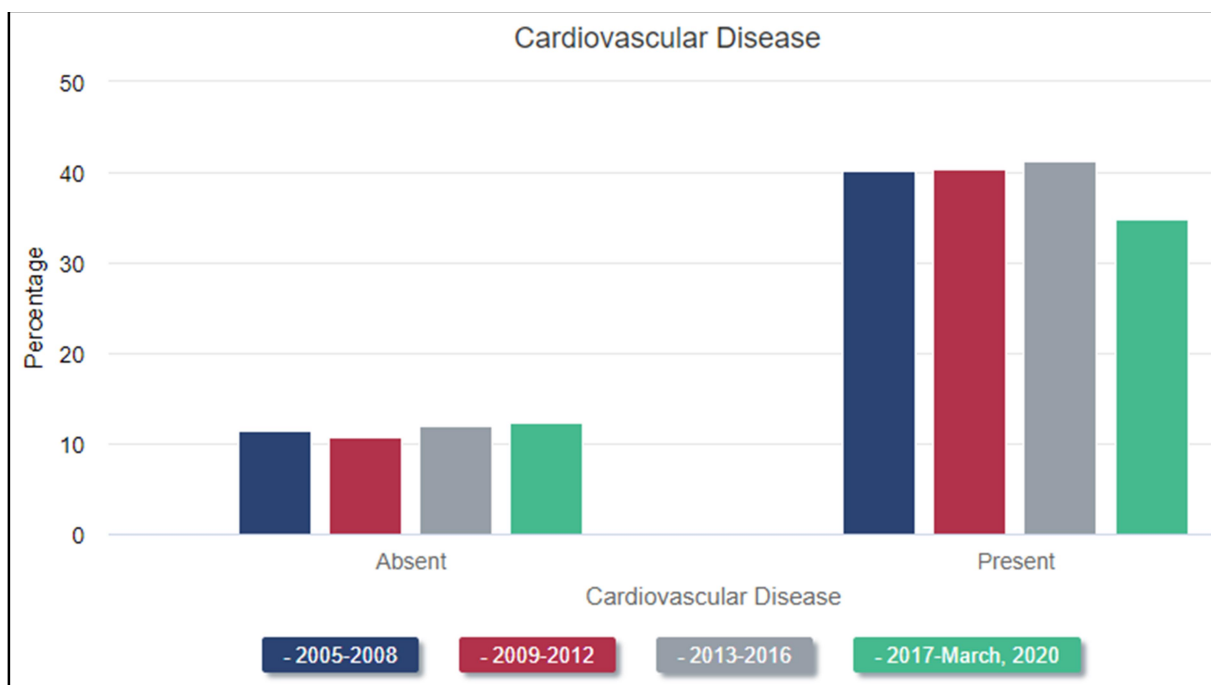
Εικόνα 4. Επίπτωση των νέων ετήσιων διαγνώσεων νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στις ΗΠΑ (νέες διαγνώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού).

Πηγή: URSDS, 2022.



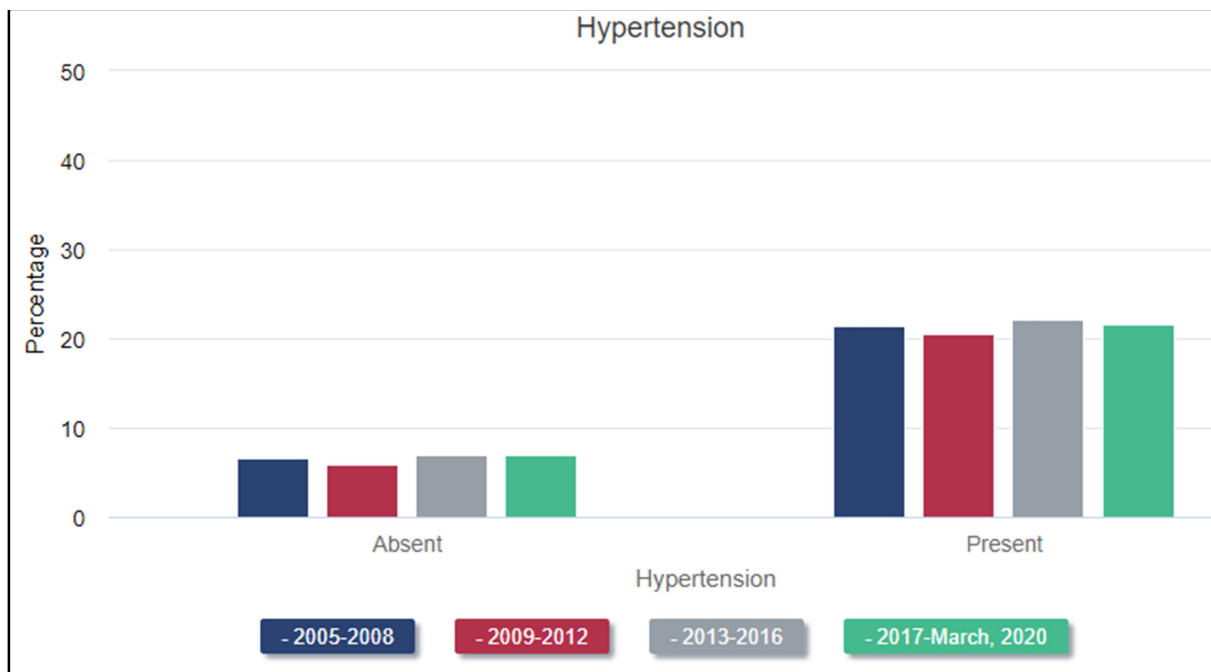
Εικόνα 5. Επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς με διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη στις ΗΠΑ.

Πηγή: URSDS, 2022.



Εικόνα 6. Επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς με διάγνωση καρδιαγγειακά νοσήματα στις ΗΠΑ.

Πηγή: URSDS, 2022.



Εικόνα 7. Επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς με διάγνωση υπέρταση στις ΗΠΑ.

Πηγή: URSDS, 2022.

Όταν ο ασθενής φτάσει σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου, η νεφρική ανεπάρκεια του αντιμετωπίζεται με θεραπεία υποκατάστασης, όπως είναι η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση ή η μεταμόσχευση νεφρού.

Η χρόνια νεφρική νόσος χωρίζεται σε πέντε στάδια. Τα στάδια βασίζονται στο αποτέλεσμα της εξέτασης GFR και στο πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά για να φιλτράρουν τα απόβλητα και τα επιπλέον υγρά από το αίμα σας. Καθώς τα στάδια ανεβαίνουν, η νεφρική νόσος επιδεινώνεται και τα νεφρά λειτουργούν λιγότερο καλά. Σε κάθε στάδιο, είναι σημαντικό να λαμβάνονται μέτρα για την επιβράδυνση της βλάβης των νεφρών σας.

Τα πέντε στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου αναφέρονται στο πόσο καλά λειτουργούν οι νεφροί (Πίνακας 1)(Susantitaphong *et al.*, 2012). Η νεφρική νόσος μπορεί να επιδεινωθεί με την πάροδο του χρόνου. Στα αρχικά στάδια (Στάδια 1-3), οι νεφροί είναι ακόμη σε θέση να φιλτράρουν τα απόβλητα από το αίμα. Στα μεταγενέστερα στάδια (Στάδια 4-5), οι νεφροί πρέπει να εργάζονται σκληρότερα για να φιλτράρουν το αίμα και κάποια μπορεί να σταματήσουν να λειτουργούν εντελώς (American Kidney Fund, 2022).

Στο στάδιο 1 της χρόνιας νεφρικής νόσου σημαίνει ότι υπάρχει φυσιολογικό GFR 90 ή μεγαλύτερο και ήπια βλάβη στους νεφρούς, οι οποίοι εξακολουθούν να λειτουργούν καλά, οπότε μπορεί να μην υπάρχουν και κάποια συμπτώματα. Μπορεί βέβαια να υπάρχουν άλλα σημάδια νεφρικής βλάβης, όπως για παράδειγμα η ύπαρξη πρωτεΐνης στα ούρα. Κατά το στάδιο 2 της χρόνιας νεφρικής νόσου σημαίνει ότι ο GFR έχει μειωθεί μεταξύ 60 και 89 και υπάρχει πλέον μία ήπια βλάβη στους νεφρούς. Τις περισσότερες φορές, τα νεφρά εξακολουθούν να λειτουργούν καλά, οπότε μπορεί να συνεχίσει ο ασθενής να μην έχει συμπτώματα. Μπορεί και σε αυτή την περίπτωση να υπάρχουν άλλα σημάδια νεφρικής βλάβης, όπως πρωτεΐνη στα ούρα ή σωματική βλάβη. Στο επόμενο στάδιο, το στάδιο 3 της χρόνιας νεφρικής νόσου σημαίνει ότι το GFR έχει υποχωρήσει σημαντικά, σε τιμές μεταξύ 30 και 59 και υπάρχει μία ήπια έως μέτρια βλάβη στους νεφρούς, οι οποίοι πλέον αρχίζουν να μη λειτουργούν όσο καλά θα έπρεπε για να φιλτράρουν τα απόβλητα και τα επιπλέον υγρά από το αίμα. Αυτά τα απόβλητα μπορεί να αρχίσουν να συσσωρεύονται στον οργανισμό και να αρχίσουν να προκαλούν άλλα προβλήματα υγείας, όπως υψηλή αρτηριακή πίεση και ασθένεια των οστών. Παράλληλα μπορεί να αρχίσει η εμφάνιση κάποιων άλλων συμπτωμάτων, όπως είναι το αίσθημα αδυναμίας και το αίσθημα της κόπωσης ή οίδημα στα χέρια ή τα πόδια. Κατά το στάδιο 4 της χρόνιας νεφρικής νόσου σημαίνει ότι η τιμή της GFR κυμαίνεται μεταξύ 15 και 29 και υφίσταται μέτρια έως σοβαρή βλάβη στους νεφρούς. Και στην περίπτωση του σταδίου 4 υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης προβλημάτων από την συσσώρευση στον οργανισμό των άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού και να προκληθούν άλλα προβλήματα υγείας, όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, οστικές παθήσεις και καρδιακές παθήσεις. Και στην περίπτωση αυτή είναι πιθανό να εμφανιστούν συμπτώματα όπως οίδημα στα χέρια και τα πόδια και πόνος στο κάτω μέρος της πλάτης. Αυτό είναι το τελευταίο στάδιο πριν από τη νεφρική ανεπάρκεια. Στάδιο 5 της χρόνιας νεφρικής νόσου η τιμή της GFR είναι πάρα πολύ χαμηλή, μικρότερη από 15 και πλέον υφίσταται πολύ σοβαρή βλάβη στους νεφρούς, οι οποίοι είτε βρίσκονται σε πλήρη ανεπάρκεια είτε σε ελάχιστη υπολειπόμενη λειτουργία. Τα νεφρά πλησιάζουν πολύ κοντά στην αποτυχία ή έχουν ήδη αποτύχει (σταματήσει να λειτουργούν). Επειδή τα νεφρά έχουν σταματήσει να λειτουργούν για να φιλτράρουν τα απόβλητα από το αίμα, τα απόβλητα συσσωρεύονται στο σώμα, γεγονός που προκαλεί πολύ σοβαρά προβλήματα υγείας. Τα προβλήματα υγείας που μπορούν να εμφανιστούν περιλαμβάνουν (American Kidney Fund, 2022):

 Υψηλή αρτηριακή πίεση

 Αναιμία

- 🏠 Ασθένεια των οστών
- 🏠 Καρδιακές παθήσεις
- 🏠 Υψηλό κάλιο
- 🏠 Υψηλός φώσφορος
- 🏠 Μεταβολική οξέωση (συσσώρευση οξέων)

Επίσης, συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν:

- ❖ Αίσθημα αδυναμίας και κόπωσης
- ❖ Οιδήματα στα χέρια, τα πόδια ή τα πέλματά
- ❖ Παραγωγή λίγων ή καθόλου ούρων
- ❖ Πονοκέφαλοι
- ❖ Πόνος στο κάτω μέρος της πλάτης
- ❖ Μυϊκές κράμπες
- ❖ Αίσθημα ναυτίας στο στομάχι ή εμετός
- ❖ Αίσθηση ότι ο ασθενής είναι λιγότερο πεινασμένος από το κανονικό
- ❖ Δύσπνοια
- ❖ Αλλαγές στο χρώμα του δέρματός σας

Ο θεράπων νεφρολόγος μπορεί να συστήσει μία σειρά από φάρμακα για την αντιμετώπιση των παραπάνω προβλημάτων και συμπτωμάτων. Τα φάρμακα μπορούν να περιλαμβάνουν:

- ❖ Φάρμακα για την αρτηριακή πίεση, όπως οι αναστολείς ACE (ακόμη και αν δεν υπάρχει υψηλή αρτηριακή πίεση, αυτά τα φάρμακα μπορούν να βοηθήσουν στην επιβράδυνση της βλάβης των νεφρών, ώστε να διατηρήσουν την καλή λειτουργία τους για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα).
- ❖ Φάρμακα για το διαβήτη για να διατηρείται το επίπεδο των τιμών σακχάρου στο αίμα σε υγιή επίπεδα.
- ❖ Συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D για να διατηρούνται τα οστά ισχυρά.
- ❖ Διουρητικά για να μειώσουν το οίδημα (είναι φάρμακα που βοηθούν τα νεφρά να απαλλαγούν από το αλάτι και το νερό και αυξάνουν την ούρηση).

- ❖ Φωσφοροδεσμευτικά, τα οποία εμποδίζουν το σώμα να απορροφήσει φώσφορο από τις διάφορες τροφές.
- ❖ Παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs) ή συμπληρώματα σιδήρου για να βοηθήσουν στην αναιμία.

Ο θεράπων ιατρός αξιολογεί την κατάσταση του ασθενούς, υπολογίζοντας το GFR λαμβάνοντας υπόψιν όμως και την συμπτωματολογία που παρουσιάστηκε. Και όταν κρίνει ότι αυτή η κατάσταση είναι επικίνδυνη για την υγεία και τη ζωή του, συστήνει την έναρξη αιμοκάθαρσης.

Πίνακας 1. Τα στάδια της ΧΝΝ με βάση τον υπολογισμό του GFR.

ΣΤΑΔΙΟ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	GFR (ml/min/1.73 ²)
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή ↑GFR	GFR ≥90
2	Νεφρική βλάβη με μικρή ↓GFR	GFR 60-89
3	Νεφρική βλάβη με μέτρια ↓ GFR	GFR 30-59
4	Νεφρική βλάβη με σοβαρή ↓GFR	GFR 15-29
5	Νεφρική ανεπάρκεια	GFR < 15

Κεφάλαιο 2. Η Αιμοκάθαρση.

Στους ασθενείς με νεφρικά ανεπάρκεια τελικού σταδίου, με την έναρξη εμφάνισης των συμπτωμάτων της ουραιμίας, της σοβαρής υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας με υγρά, της αύξησης της τιμής του καλίου (υπερκαλιαιμία), καθώς και της μεταβολικής οξέωσης, η θεραπεία υποκατάστασης κρίνεται απαραίτητη για να διατηρηθεί ο ασθενής στη ζωή καθώς κινδυνεύει άμεσα η ζωή του. Ως κάθαρση ονομάζεται η διάχυση των διαλυμένων ουσιών διαμέσου μίας ημί-διαπερατής μεμβράνης, από μία περιοχή υψηλής συγκέντρωσης σε μία άλλη με χαμηλότερη συγκέντρωση. Η κάθαρση χρησιμοποιείται στη νεφρική ανεπάρκεια για την απομάκρυνση της περίσσειας νερού και μεταβολικών προϊόντων. Η πρόιμη χρήση της κάθαρσης είναι δυνατόν να μειώσει το ποσοστό επιπλοκών. Η κάθαρση μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την ταχύτερη απομάκρυνση των νεφροτοξινών σε οξεία σωληναριακή νέκρωση. Ωστόσο, ενώ η κάθαρση υποκαθιστά τις ελλειπείς απεκκριτικές λειτουργίες του νεφρού, δεν αποκαθιστά τη μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης. Η αναιμία αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα και πιο συχνά προβλήματα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε κάθαρση.

Κατά τη διάρκεια της εξωτερικής κάθαρσης, το αίμα φέρεται σε επαφή με ένα υδατικό διάλυμα από το οποίο χωρίζεται με ημιδιαπερατή μεμβράνη. Στον ασθενή με οξεία νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να χρησιμοποιηθεί η αιμοκάθαρση, κατά την οποία το αίμα περνά από φίλτρο, το οποίο βρίσκεται έξω από το σώμα, ή περιτοναϊκή κάθαρση, κατά την οποία χρησιμοποιείται το περιτόναιο, ως μεμβράνη διήθησης.

2.1 Η διαδικασία της αιμοκάθαρσης.

Η αιμοκάθαρση χρησιμοποιεί τις αρχές της διάχυσης και της υπερδιήθησης προκειμένου να επιτευχθεί η απομάκρυνση των άχρηστων προϊόντων, των ηλεκτρολυτών και της περίσσειας νερού. Το αίμα λαμβάνεται από τον ασθενή μέσω μίας αγγειακής προσπέλασης και με τη βοήθεια της αντλίας του μηχανήματος αιμοκάθαρσης φτάνει στο μηχάνημα αιμοκάθαρσης. Οι πορώδεις μεμβράνες του φίλτρου επιτρέπουν σε μικρά μόρια, όπως είναι το νερό, η γλυκόζη και οι ηλεκτρολύτες να περάσουν αλλά εμποδίζουν τα μεγαλύτερα μόρια να περάσουν, όπως είναι οι πρωτεΐνες και τα κύτταρα του αίματος. Το διάλυμα αιμοκάθαρσης, ένα υγρό που έχει σύσταση και θερμοκρασία περίπου ίδια με το φυσιολογικό εξωκυττάριο υγρό, περνάει ελεύθερα μέσω της μεμβράνης. Τα μικρά διαλυμένα μόρια περνούν ελεύθερα, με διάχυση, μέσω της μεμβράνης. Η κατεύθυνση μετακίνησης κάθε μίας ουσίας, καθορίζεται από την συγκέντρωση της στο αίμα και στο διάλυμα. Οι ηλεκτρολύτες καθώς και τα άχρηστα

προϊόντα, όπως η ουρία και η κρεατινίνη, διαχέονται από το αίμα προς το διάλυμα. Εάν χρειάζεται να προστεθεί κάτι στο αίμα, όπως για παράδειγμα το ασβέστιο, προκειμένου να αντικαταστήσει τα ελλειμματικά αποθέματα, μπορεί να προστεθεί στο διάλυμα αιμοκάθαρσης προκειμένου να επιτευχθεί να διαχυθεί στο αίμα. Είναι δυνατόν να απομακρυνθεί η περίσσεια νερού, εάν δημιουργήσουμε μεγαλύτερη υδροστατική πίεση στο αίμα από ότι στο διάλυμα, το οποίο κινείται στην άλλη πλευρά της μεμβράνης, κατά την αντίθετη φορά. Η μέθοδος αυτή είναι η ονομαζόμενη υπερδιήθηση.

Πριν την ένταξη του ασθενούς σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης, θα πρέπει να έχει εξασφαλιστεί η κατάλληλη αγγειακή προσπέλαση. Η ιδανική αγγειακή προσπέλαση πρέπει να έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά για να επιτευχθεί αποτελεσματική και ποιοτική αιμοκάθαρση (Κοσμάδης, 2012):

- Να αποτελεί λειτουργικό τμήμα του κυκλοφορικού συστήματος.
- Να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα.
- Να παρέχει επαρκή ρυθμό ροής αίματος για την επίτευξη αποτελεσματικής αιμοκάθαρσης.
- Να έχει χαμηλά ποσοστά επιπλοκών.

Είναι πολύ σημαντικά τα παραπάνω χαρακτηριστικά και φυσικά ο στόχος κάθε αγγειοχειρουργού, καθώς από αυτά εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό η ποιότητα της κάθαρσης αλλά και η ποιότητα ζωής των ασθενών υπό αιμοκάθαρση, καθώς επιπλοκές ή και αδυναμία της προσπέλασης, ισοδυναμεί με νέες χειρουργικές επεμβάσεις, άγχος, κίνδυνος λοιμώξεων κ.α. Τα τρία κυριότερα είδη αγγειακών προσπελάσεων είναι η αρτηριοφλεβική αναστόμωση (AV fistula), το αρτηριοφλεβικό μόσχευμα και ο κεντρικός καθετήρας. Μολονότι, ο κεντρικός καθετήρας θα έπρεπε να αποτελεί την τελευταία λύση ως επιλογή προσπέλασης και αυτή μάλιστα αποτελεί και την σύσταση διεθνών οργανισμών (Lok *et al.*, 2020), ωστόσο σε πολλές χώρες το ποσοστό χρήσης του φτάνει έως και το 50% (Ethier *et al.*, 2008). Η χρήση των καθετήρων θα πρέπει να περιορίζεται στο βαθμό που είναι δυνατόν, καθώς υφίστανται σοβαροί κίνδυνοι για τους ασθενείς όπως λοιμώξεις όσο και θρομβώσεις (Arhuidese *et al.*, 2018; Kumbhar and Yee, 2019).

Αρχικά, οι ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια υποβάλλονται 3-4 ώρες ημερησίως και στη συνέχεια 3-4 φορές την εβδομάδα., αναλόγως με τις ενδείξεις. Η αιμοκάθαρση δεν πραγματοποιείται όταν ο ασθενής παρουσιάζει αιμοδυναμική αστάθεια, όπως για παράδειγμα εμφανίζονται συμπτώματα όπως χαμηλής αρτηριακής πίεσης, ή χαμηλή καρδιακή παροχή. Οι

ασθενείς που εντάσσονται σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης θα πρέπει να γνωρίζουν τόσο κατά την ένταξή τους όσο και στην υπόλοιπη ζωή τους τα παρακάτω (Κοσμαδάκης, 2012):

- ✓ Τις αρχές της αιμοκάθαρσης
- ✓ Τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης
- ✓ Τα δεδομένα της συγκεκριμένης συνεδρίας αιμοκάθαρσης
- ✓ Τα συμπτώματα και σημεία επιπλοκών της αιμοκάθαρσης
- ✓ Την ανάγκη χρήσης της αντιπηξίας (και τις επιπλοκές της)
- ✓ Την χρήση και φροντίδα της αγγειακής προσπέλασης
- ✓ Τις προγραμματισμένες εργαστηριακές εξετάσεις
- ✓ Την παρακολούθηση της επάρκειας της αιμοκάθαρσης
- ✓ Την ανάγκη της φαρμακευτικής αγωγής και τη συμμόρφωση με αυτήν
- ✓ Τη συνιστώμενη διαίτα
- ✓ Την αξία του περιορισμού του άλατος και τη διαχείριση της δίψας
- ✓ Την ανάγκη αναφοράς κάθε εκδήλωσης που έχει και τον ενοχλεί

Οι πιθανές επιπλοκές που μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια ή και μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης είναι (Κοσμαδάκης, 2012; Lemone, Burke and Bauldoff, 2014):

-  Η υπόταση, η οποία αποτελεί την συχνότερη επιλογή κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, σχετίζεται με τις αλλαγές στην ωσμωτικότητα του πλάσματος, με την ταχεία απομάκρυνση όγκου από τον ενδοαγγειακό χώρο, με την αγγειοδιαστολή και με άλλους παράγοντες. Άλλες πιθανές αιτίες είναι η υπερβολική αφαίρεση υγρών, η ταχεία απομάκρυνση των υγρών, η χρήση αντιυπερτασικών σκευασμάτων, η ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου, το βαρύ γεύμα κατά την αιμοκάθαρση, η αναιμία κα.
-  Ναυτία και έμετοι κυρίως λόγω υποτασικών επεισοδίων.
-  Προκάρδιο άλγος, που σχετίζεται με αλλεργική αντίδραση, υποτασικό επεισόδιο και στεφανιαία νόσο.
-  Εμβολή από αέρα.
-  Καρδιαγγειακές αρρυθμίες.

✚ Κράμπες.

✚ Αιμορραγία για την οποία είναι υπεύθυνη η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, λόγω της ουραιμίας και της χρήσης ηπαρίνης κατά την εξωνεφρική κάθαρση.

✚ Λοίμωξη, η οποία δύναται να είναι τοπική ή συστηματική, λόγω της καταστροφής των λευκών αιμοσφαιρίων και της καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος. Η σηψαιμία με σταφυλόκοκκο Aureus συνήθως σχετίζεται με λοίμωξη του σημείου της αγγειακής προσπέλασης. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση παρουσιάζουν σε αυξημένη συχνότητα ηπατίτιδα Β', ηπατίτιδα C, κυτταρομεγαλοϊό, και λοίμωξη HIV σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

2.1.1 Ιστορική αναδρομή στην αιμοκάθαρση

Η εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης σε συνδυασμό με την τεχνολογία, οδήγησε στην κατασκευή σύγχρονων και πολύ εξελιγμένων μηχανημάτων αιμοκάθαρσης, καλύτερων ποιοτικά φίλτρων και διαλυμάτων, εξασφαλίζοντας στους ασθενείς υψηλής ποιότητας αιμοκάθαρση. Η υψηλή ποιότητα αιμοκάθαρσης εξασφαλίζει στους ασθενείς καλύτερη ποιότητα ζωής, μειώνει την νοσηρότητα και αυξάνει την επιβίωση των ασθενών. Μάλιστα η ποιότητα ζωής των ασθενών υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών αυτών (Szeto *et al.*, 2000, 2001; Fukuhara *et al.*, 2003; Mapes *et al.*, 2004; Paluchamy and Vaidyanathan, 2018; Chen *et al.*, 2020; Aichi *et al.*, 2022).

Στην Εικόνα 8 παρουσιάζεται ένα σύγχρονο μηχάνημα αιμοκάθαρσης και στην Εικόνα 9 ένα φίλτρο αιμοκάθαρσης.



Εικόνα 8. Ένα σύγχρονο μηχάνημα αιμοκάθαρσης.

Πηγή: Ο διαδικτυακός τόπος της εταιρείας του μηχανήματος



Εικόνα 9. Ένα σύγχρονο φίλτρο αιμοκάθαρσης.

Πηγή: Ο διαδικτυακός τόπος της εταιρείας του φίλτρου

Η οξεία και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο εάν δεν αντιμετωπιστεί για αρκετές ημέρες ή εβδομάδες, είναι μια ασθένεια τόσο παλιά όσο και η ίδια η ανθρωπότητα. Στην πρώιμη Ρώμη και αργότερα στον Μεσαίωνα, οι θεραπείες για την

ουραιμία περιλάμβαναν τη χρήση θερμών λουτρών, θεραπείες εφίδρωσης, αφαίμαξη και κλύσματα. Οι σημερινές διαδικασίες για τη θεραπεία της νεφρικής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν φυσικές διεργασίες όπως η όσμωση και η διάχυση, οι οποίες είναι ευρέως διαδεδομένες στη φύση και βοηθούν στη μεταφορά του νερού και των διαλυμένων ουσιών, και οι οποίες δεν είχαν ακόμη ανακαλυφθεί τότε.

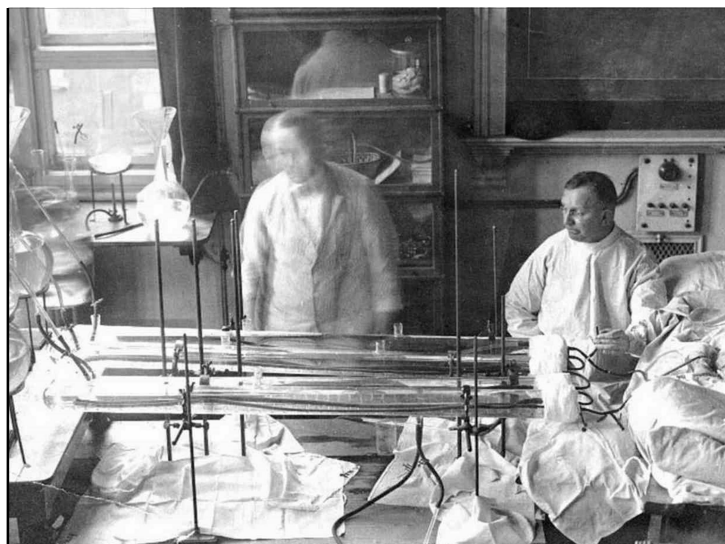
Οι πρώτες επιστημονικές περιγραφές αυτών των διαδικασιών χρονολογούνται από τον 19ο αιώνα και προέρχονται από τον Σκωτσέζο χημικό Τόμας Γκράχαμ (Thomas Graham), ο οποίος έγινε γνωστός ως ο «πατέρας της αιμοκάθαρσης» ('ARTIFICIAL KIDNEY', 1945; Skeggs and Leonards, 1948; Cole *et al.*, 1986). Αρχικά, η όσμωση και η διάχυση έγιναν δημοφιλείς ως μέθοδοι που χρησιμοποιούνταν στα χημικά εργαστήρια και επέτρεπαν τον διαχωρισμό διαλυμένων ουσιών ή την απομάκρυνση νερού από διαλύματα μέσω ημιπερατών μεμβρανών. Πολύ πιο μπροστά από την εποχή του, ο Γκράχαμ υπέδειξε στο έργο του τις πιθανές χρήσεις αυτών των διαδικασιών στην ιατρική. Σήμερα η αιμοκάθαρση περιγράφει μια εξωσωματική διαδικασία, ή διαδικασία εκτός του σώματος, για το φιλτράρισμα ουραιμικών ουσιών από το αίμα ασθενών που πάσχουν από νεφρική νόσο.

Η πρώτη ιστορική περιγραφή της διαδικασίας της αιμοκάθαρσης δημοσιεύθηκε το έτος 1913. Οι Abel, Rowntree και Turner "αιμοκάθαρσαν" αναισθητοποιημένα ζώα κατευθύνοντας το αίμα τους έξω από το σώμα και μέσα από σωλήνες με ημιπερατές μεμβράνες κατασκευασμένες από κολλόδιο, ένα υλικό με βάση την κυτταρίνη (Wizemann and Benedum, 1994; Gottschalk and Fellner, 1997; Wizemann and Ritz, 1998; Paskalev, 2001; Twardowski, 2008; Vienken, 2012). Είναι αδύνατον να πούμε με βεβαιότητα αν ο Abel και οι συνάδελφοί του είχαν εξ αρχής σκοπό να χρησιμοποιήσουν αυτή τη διαδικασία για τη θεραπεία της νεφρικής ανεπάρκειας. Δεν υπάρχει αμφιβολία, ωστόσο, ότι η θεραπεία της αιμοκάθαρσης σήμερα συνεχίζει να χρησιμοποιεί σημαντικά στοιχεία της μηχανής διάχυσης του Abel. Προτού το αίμα μπορέσει να διοχετευθεί μέσω του φίλτρου αιμοκάθαρσης, έπρεπε να ανασταλεί τουλάχιστον προσωρινά η ικανότητά του να πήζει. Ο Abel και οι συνάδελφοί του χρησιμοποίησαν μια ουσία γνωστή ως hirudin, η οποία είχε εντοπιστεί ως το αντιπηκτικό στοιχείο στο σάλιο από τις βδέλλες το 1880.

Ένας Γερμανός γιατρός με το όνομα Georg Haas, από την πόλη Giessen κοντά στη Φρανκφούρτη επί του Μάιν, πραγματοποίησε τις πρώτες θεραπείες αιμοκάθαρσης που αφορούσαν ανθρώπους (Wizemann and Benedum, 1994; Gottschalk and Fellner, 1997; Wizemann and Ritz, 1998; Paskalev, 2001; Twardowski, 2008; Vienken, 2012). Πιστεύεται ότι ο Haas έκανε αιμοκάθαρση στον πρώτο ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια στο Πανεπιστήμιο

του Giessen το καλοκαίρι του 1924, αφού πραγματοποίησε προπαρασκευαστικά πειράματα. Μέχρι το 1928, ο Haas είχε κάνει αιμοκάθαρση σε επιπλέον έξι ασθενείς, κανέναν από τους οποίους δεν επέζησε, πιθανότατα λόγω της κρίσιμης κατάστασης των ασθενών και της ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας της θεραπείας αιμοκάθαρσης. Ο αιμοδυλιστής Haas, ο οποίος επίσης χρησιμοποιούσε μεμβράνη Collodion, κατασκευάστηκε σε διάφορα μοντέλα και μεγέθη (Εικόνα 10).

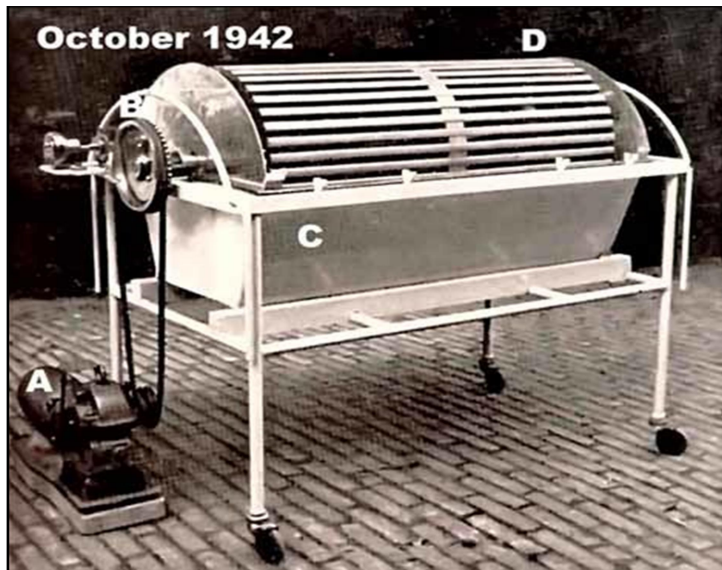
Ο Haas, όπως και ο Abel, χρησιμοποίησε επίσης την ιρουδίνη ως αντιπηκτικό στις πρώτες του θεραπείες αιμοκάθαρσης. Ωστόσο, η ουσία αυτή οδηγούσε συχνά σε μαζικές επιπλοκές που προέκυπταν από αλλεργικές αντιδράσεις, επειδή δεν ήταν επαρκώς καθαρισμένη και προερχόταν από ένα είδος πολύ μακρινό από τον άνθρωπο. Τελικά, ο Haas χρησιμοποίησε την ηπαρίνη στο έβδομο και τελευταίο του πείραμα. Η ηπαρίνη είναι το καθολικό αντιπηκτικό στα θηλαστικά. Η ουσία αυτή προκάλεσε σημαντικά λιγότερες επιπλοκές από την ιρουδίνη, ακόμη και όταν ήταν ανεπαρκώς καθαρισμένη και μπορούσε να παραχθεί σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες (Guarino and Guarino, 1952; Stevens and Davies, 1990; Benedum, 2003b, 2003a; Featherstone and Ball, 2019). Μετά την ανάπτυξη καλύτερων μεθόδων καθαρισμού το 1937, η ηπαρίνη υιοθετήθηκε ως το απαραίτητο αντιπηκτικό και συνεχίζει να χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα.



Εικόνα 10. Ο ιατρός Georg Haas πραγματοποιεί αιμοκάθαρση σε ασθενή στο Πανεπιστήμιο του Giessen

Πηγή: Πανεπιστήμιο του Giessen

Η πρώτη επιτυχής θεραπεία αιμοκάθαρσης πραγματοποιήθηκε το φθινόπωρο του 1945 από τον Willem Kolff, από τις Κάτω Χώρες. Ο Kolff χρησιμοποίησε ένα περιστρεφόμενο νεφρό με τύμπανο (Εικόνα 11), που είχε αναπτύξει για να πραγματοποιήσει μια εβδομαδιαία θεραπεία αιμοκάθαρσης σε έναν 67χρονο ασθενή που είχε εισαχθεί στο νοσοκομείο με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Ο ασθενής πήρε στη συνέχεια εξιτήριο με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (Friedman, 2009).



Εικόνα 11. Ο περιστρεφόμενος νεφρός με τύμπανο του Kolff.

Πηγή: (Friedman, 2009).

Ο ασθενής αυτός απέδειξε ότι η ιδέα που ανέπτυξαν οι Abel και Haas μπορούσε να εφαρμοστεί στην πράξη και έτσι αποτέλεσε την πρώτη σημαντική ανακάλυψη στη θεραπεία ασθενών με νεφρική νόσο. Η επιτυχία οφειλόταν εν μέρει στις τεχνικές βελτιώσεις του πραγματικού εξοπλισμού που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία. Ο περιστρεφόμενος τυμπανικός νεφρός του Kolff χρησιμοποιούσε μεμβρανώδεις σωλήνες από ένα νέο υλικό με βάση την κυτταρίνη, γνωστό ως σελοφάν, το οποίο χρησιμοποιούνταν στην πραγματικότητα στη συσκευασία τροφίμων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι γεμάτοι με αίμα σωλήνες τυλίγονταν γύρω από ένα ξύλινο τύμπανο που περιστρεφόταν μέσα από ένα διάλυμα ηλεκτρολυτών, γνωστό ως "διαλυτικό". Καθώς οι μεμβρανώδεις σωλήνες περνούσαν μέσα από το λουτρό, οι νόμοι της φυσικής προκαλούσαν το πέρασμα των ουραιμικών τοξινών σε αυτό το υγρό έκπλυσης.

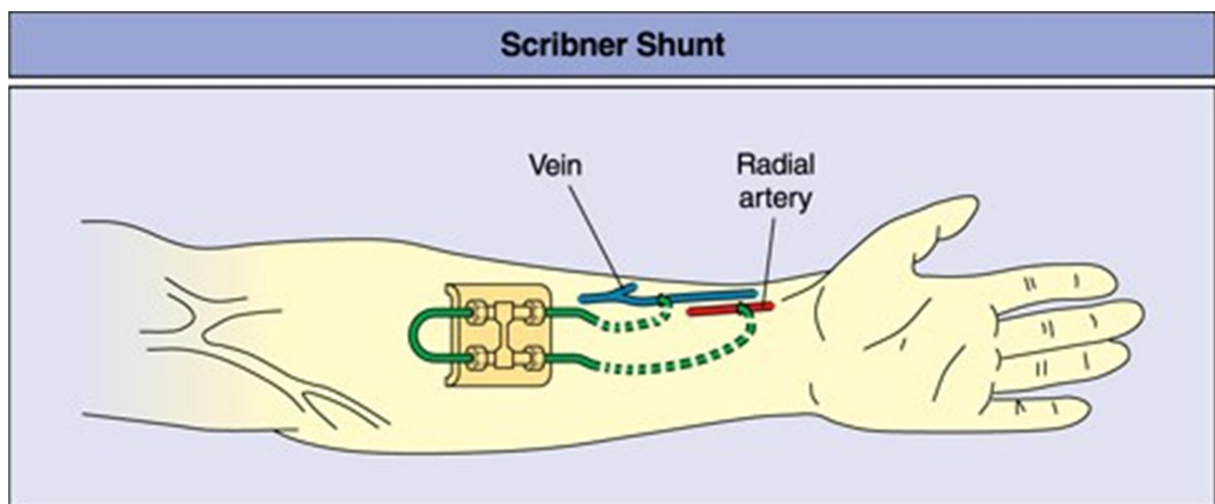
Ο μηχανισμός αυτός του Kolff αναπτύχθηκε ακόμη περισσότερο όταν αυτός μεταφέρθηκε στις ΗΠΑ. Συγκεκριμένα, μηχανήματα εστάλησαν στο νοσοκομείο Peter Brent Brigham της Βοστώνης, όπου υπέστησαν σημαντική τεχνική βελτίωση. Τα τροποποιημένα μηχανήματα έγιναν γνωστά ως τεχνητός νεφρός Kolff-Brigham και μεταξύ 1954 και 1962 στάλθηκαν από τη Βοστώνη σε σημαντικό για εκείνη την εποχή αριθμό νοσοκομείων, περίπου 22 νοσοκομεία σε όλο τον κόσμο. Ο νεφρός Kolff-Brigham είχε προηγουμένως δοκιμαστεί υπό ακραίες συνθήκες κατά τη διάρκεια του πολέμου της Κορέας. Η θεραπεία της αιμοκάθαρσης με το μηχανήμα αυτό του Kolff κατάφερε να βελτιώσει το μέσο ποσοστό επιβίωσης των στρατιωτών που έπασχαν από μετατραυματική νεφρική ανεπάρκεια και έτσι κέρδισαν χρόνο για πρόσθετες ιατρικές διαδικασίες και μεγαλύτερες πιθανότητες επιβίωσης (Merrill, 1984; Teschan, 1998; TWARDOWSKI, 2000; Kolff and Henderson, 2009; Vienken, Klinkmann and Rakhorst, 2009; Morrissey, 2012).

Στη συνέχεια, η εξέλιξη της αιμοκάθαρσης περιλάμβανε την αιμοκάθαρση και την υπερδιήθηση, καθώς μία από τις σημαντικότερες λειτουργίες του φυσικού νεφρού, εκτός από το φιλτράρισμα των ουραιμικών τοξινών, είναι η απομάκρυνση της περίσσειας νερού. Η διαδικασία με την οποία το νερό του πλάσματος του ασθενούς συμπίεζεται μέσω της μεμβράνης του διαλυτή με τη χρήση πίεσης ονομάζεται υπερδιήθηση. Αυτή την τεχνική άρχισε να αναπτύσσει το 1947, ο Σουηδός Nils Alwall που δημοσίευσε μια επιστημονική εργασία στην οποία περιέγραφε έναν συνδυασμό αιμοκάθαρσης και υπερδιήθησης, η οποία θα επέφερε καλύτερα αποτελέσματα από τον αρχικό νεφρό Kolff. Οι μεμβράνες σελοφάν που χρησιμοποιούνταν σε αυτόν τον διαλυτή μπορούσαν να αντέξουν υψηλότερη πίεση λόγω της τοποθέτησής τους μεταξύ δύο προστατευτικών μεταλλικών σχαρών. Όλες οι μεμβράνες βρίσκονταν σε έναν ερμητικά σφραγισμένο κύλινδρο, ώστε να μπορούν να δημιουργηθούν διαφορετικές αναλογίες πίεσης (Klinkmann and Kjellstrand, 1987; Klinkmann, 1990; Kurkus and Ostrowski, 2019; Bhuiyan, Misskey and Hsiang, 2022).

Ο Kolff προκάλεσε μια έντονη δραστηριότητα σε όλο τον κόσμο για την ανάπτυξη βελτιωμένων και πιο αποτελεσματικών φίλτρων αιμοκάθαρσης. Το «φίλτρο παράλληλων πλακών» εξελίχθηκε ως η σημαντικότερη εξέλιξη αυτής της περιόδου (Dawids and Boe, 1977b, 1977a). Αντί να αντλεί το αίμα μέσω μεμβρανικών σωλήνων, αυτός ο διαλυτής κατεύθυνε τη ροή του διαλύματος αιμοκάθαρσης και του αίματος μέσω εναλλασσόμενων στρωμάτων μεμβρανικού υλικού. Καθώς η τεχνολογία των αιμοκαθαριστών συνέχισε να αναπτύσσεται, το ίδιο συνέβη και με τις επιστημονικές αρχές σχετικά με τη μεταφορά ουσιών διαμέσου των μεμβρανών, οι οποίες εφαρμόστηκαν ειδικά στην αιμοκάθαρση. Το έργο αυτό

επέτρεψε στους επιστήμονες να αναπτύξουν μια ποσοτική περιγραφή της διαδικασίας της αιμοκάθαρσης και επέτρεψε την ανάπτυξη φίλτρων με σαφώς καθορισμένα χαρακτηριστικά.

Για να επιτευχθεί όμως ικανοποιητική αιμοκάθαρση, απαιτούνταν και η επαρκής άντληση αίματος από τον ασθενή. Συνεπώς μία ακόμη σημαντική πρόκληση για τους επιστήμονες που ασχολήθηκαν με την αιμοκάθαρση ήταν και η δημιουργία μίας αποτελεσματικής αγγειακής προσπέλασης. Ο Belding Scribner, Αμερικανός γιατρός, έκανε μια σημαντική ανακάλυψη στον τομέα αυτό το 1960 στις Ηνωμένες Πολιτείες με την ανάπτυξη αυτού που αργότερα θα γινόταν γνωστό ως "παράκαμψη Scribner" (Εικόνα 12) (Clark and Parsons, 1966; Dunea, 2020). Αυτή η νέα μέθοδος παρείχε ένα σχετικά απλό μέσο πρόσβασης στο κυκλοφορικό σύστημα ενός ασθενούς που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για μια περίοδο αρκετών μηνών, πράγμα που σήμαινε ότι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο θα μπορούσαν, για πρώτη φορά, να αντιμετωπίζονται με αιμοκάθαρση. Η παράκαμψη βρισκόταν σε μια μικρή πλάκα που θα στερεωνόταν στο σώμα του ασθενούς, για παράδειγμα στο χέρι. Ένας σωλήνας από τεφλόν εμφυτεύθηκε χειρουργικά σε μια φλέβα και ένας άλλος σε μια αρτηρία. Έξω από το σώμα, οι κάνουλες ενώνονταν σε ένα κυκλοφορικό βραχυκύκλωμα, εξ ου και η ονομασία "παροχέτευση". Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, η παράκαμψη άνοιγε και συνδεόταν με τον αιμοκαθαριστή (Clark and Parsons, 1966; 'Vascular Access', 2009; Dunea, 2020).



Εικόνα 12. Η παράκαμψη Scribner.

Πηγή: ('Vascular Access', 2009).

Η εξέλιξη αυτή επέτρεψε τη μακροχρόνια θεραπεία ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Την άνοιξη του 1960, ο Scribner εμφύτευσε μια παράκαμψη στον Αμερικανό Clyde Shields, στο Σιάτλ. Ο Shields ουσιαστικά έγινε ο πρώτος ασθενής με χρόνια αιμοκάθαρση και οι θεραπείες αιμοκάθαρσης του επέτρεψαν να ζήσει επιπλέον έντεκα χρόνια, πριν πεθάνει από καρδιακή νόσο (Blagg, 1999, 2011; Chazot and Paris, 2009). Αυτές οι επιτυχίες αποτέλεσαν γόνιμη βάση για το πρώτο παγκοσμίως πρόγραμμα χρόνιας αιμοκάθαρσης, το οποίο καθιερώθηκε στο Σιάτλ τα επόμενα χρόνια. Εκείνη την εποχή, ο Σκρίμπνερ και η ομάδα του απέφυγαν να ζητήσουν προστασία με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας για πολλές από τις εφευρέσεις και τις καινοτομίες τους, ώστε να εξασφαλίσουν την ταχεία διάδοση των σωτήριων τεχνικών τους για τους ασθενείς με αιμοκάθαρση. Η ανάπτυξη βελτιωμένων μεθόδων πρόσβασης στα αιμοφόρα αγγεία σήμαινε ότι για πρώτη φορά μπορούσε να προσφερθεί αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Ωστόσο, στις αρχές της δεκαετίας του 1970, μια θεραπεία αιμοκάθαρσης διαρκούσε περίπου δώδεκα ώρες και ήταν πολύ δαπανηρή, λόγω της υψηλής δαπάνης για τα υλικά και την ίδια τη θεραπεία. Ως αποτέλεσμα, δεν είχαν όλοι οι νεφροπαθείς πρόσβαση σε αυτή τη σωτήρια για τη ζωή θεραπεία. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, για παράδειγμα, επιτροπές αποφάσιζαν για το πώς έπρεπε να κατανεμηθεί ο μικρός αριθμός θέσεων θεραπείας - ένα θέμα λήψης αποφάσεων για τη ζωή ή τον θάνατο.

Η περαιτέρω ανάπτυξη έφερε το 1962 την εισαγωγή βελτιωμένων προσπελάσεων κατασκευασμένων εξ ολοκλήρου από εύκαμπτα υλικά. Παρόλα αυτά, η πιο αποφασιστική ανακάλυψη στον τομέα της αγγειακής πρόσβασης ήρθε το 1966 από τους Michael Brescia και James Cimino. Το έργο τους παραμένει θεμελιωδώς σημαντικό για την αιμοκάθαρση σήμερα (Singh and Harita, 2019). Κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης, συνέδεσαν μια αρτηρία στο χέρι με μια φλέβα. Η φλέβα δεν ήταν κανονικά εκτεθειμένη στην υψηλή αρτηριακή πίεση του αίματος και διογκώθηκε σημαντικά. Οι βελόνες μπορούσαν στη συνέχεια να τοποθετηθούν ευκολότερα σε αυτή τη φλέβα, η οποία βρισκόταν κάτω από το δέρμα, ώστε να είναι δυνατή η επανειλημμένη πρόσβαση. Η τεχνική αυτή μείωσε τον κίνδυνο μόλυνσης και επέτρεψε τη θεραπεία αιμοκάθαρσης για μια περίοδο ετών. Η αρτηριοφλεβική φίστουλα παραμένει η πρόσβαση επιλογής για τους ασθενείς με αιμοκάθαρση και ορισμένες φίστουλες που εμφυτεύτηκαν πριν από 30 και πλέον χρόνια χρησιμοποιούνται ακόμη και σήμερα (Brescia *et al.*, 2009; Cimino, Brescia and Aboody, 2009; Kandil *et al.*, 2014).

2.2 Συμπεράσματα κεφαλαίου.

Αναμφισβήτητα η διαδικασία της αιμοκάθαρσης αποτελεί την τελευταία θεραπεία για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η παράλληλη εξέλιξη της ιατρικής και της τεχνολογίας οδήγησε σε σημαντικές εξελίξεις σε όλα τα επίπεδα της αιμοκάθαρσης, που περιλαμβάνουν τα μηχανήματα, τα φίλτρα, τα διαλύματα και τις αγγειακές προσπελάσεις. Ο συνδυασμός όλων αυτών εξασφαλίζει υψηλής ποιότητας αιμοκάθαρση, επιμήκυνση της επιβίωσης των ασθενών αυτών και καλύτερη ποιότητα ζωής. Η εξέλιξη δεν σταματά και παράλληλα οι έρευνες παρέχουν σημαντικές γνώσεις για την παροχή ποιοτικής φροντίδας. Η νεφρολογική ιατρική και νοσηλευτική φροντίδα παρακολουθούν τις εξελίξεις αυτές και εξασφαλίζουν την βέλτιστη φροντίδα των ασθενών υπό αιμοκάθαρση.

Κεφάλαιο 3. Η Αντιπηκτική Αγωγή στην Χρόνια Αιμοκάθαρση

Μία από τις προκλήσεις που κλήθηκαν να αντιμετωπίσουν οι επιστήμονες στην προσπάθεια της επίτευξης της βέλτιστης δυνατής αιμοκάθαρσης από τις πρώτες ακόμη προσπάθειες τους ήταν η πρόληψη πήξης του αίματος κατά την έξοδο του από τον οργανισμό και την κυκλοφορία του στο κύκλωμα αιμοκάθαρσης. Η διασφάλιση της αντιπηξίας στην αιμοκάθαρση είναι ζωτικής σημασίας για την υγεία του ασθενούς, την αποτελεσματική ολοκλήρωση της θεραπείας και την αποφυγή δυσμενών καταστάσεων για τον ασθενή.

3.1. Οι διαταραχές της αιμόστασης στην αιμοκάθαρση.

Καθώς οι ουραιμικές ουσίες συσσωρεύεται στο αίμα, δύνανται να επηρεάσουν την αιμόσταση προκαλώντας διαταραχές στον πηκτικό μηχανισμό. Η επίδραση της ουραιμίας αφορά την πρόκληση αιμορραγικής διάθεσης λόγω της δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων (Von Kaulla *et al.*, 1966; Molino, De Lucia and De Santo, 2006). Αυτή η δυσλειτουργία εντείνεται περαιτέρω με την χρήση των αντιπηκτικών που χορηγούνται στη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Συχνά είναι τα περιστατικά θρομβώσεων των αγγειακών προσπελάσεων των ασθενών, με τα μοσχεύματα να έχουν υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης σε σύγκριση με την φίστουλα (Masud *et al.*, 2018; Murea *et al.*, 2019; Polkinghorne and Viecelli, 2022; Roetker *et al.*, 2022). Επιπρόσθετα, μόλις το αίμα εξέρχεται από τον οργανισμό και έρχεται σε επαφή με τα συνθετικά υλικά, βελόνες παρακέντησης, κύκλωμα αίματος και φίλτρο αιμοκάθαρσης, ενεργοποιείται ο πηκτικός μηχανισμός (Συργκάνης, 2021). Αρχικά, συμβαίνει η επικάλυψη των επιφανειών των ξένων σωμάτων από πρωτεΐνες του πλάσματος, και συνεχίζεται με προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων με ενεργοποίηση και έκκριση θρομβοξάνης A₂. Με τον τρόπο αυτό ενεργοποιείται η ενδογενής οδός του «καταρράκτη» της πήξης, όπως είναι χαρακτηριστικά γνωστή η διαδικασία (Συργκάνης, 2021).

Υπάρχουν ωστόσο και μία σειρά από άλλους παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή και τις συνθήκες αιμοκάθαρσης, που επηρεάζουν την εμφάνιση του αναφερομένου παραπάνω καταρράκτη πήξης. Οι παράγοντες αυτοί που σχετίζονται με τον ασθενή είναι (Κοσμαδάκης, 2012; Συργκάνης, 2021):

- ❖ Ο υψηλός αιματοκρίτης, που δύναται να προκαλέσει αιμοσυμπύκνωση και αύξηση του ιξώδους.

- ❖ Τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου.
- ❖ Τα μειωμένα επίπεδα πρωτεΐνης C ή S
- ❖ Μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden
- ❖ Παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου
- ❖ Ομοκυστινουρία

Οι παράγοντες αυτοί που σχετίζονται με τις συνθήκες αιμοκάθαρσης:

- ❖ Η χαμηλή ροή του αίματος στο φίλτρο της αιμοκάθαρσης.
- ❖ Κακή παροχή της αγγειακής προσπέλασης.
- ❖ Επανακυκλοφορία της αγγειακής προσπέλασης.
- ❖ Ο υψηλός ρυθμός υπερθιήθησης.
- ❖ Η χορήγηση αίματος και προϊόντων του στη διάρκεια της συνεδρία αιμοκάθαρσης.
- ❖ Η ενδοφλέβια χορήγηση λιπιδίων κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης.
- ❖ Το μέγεθος, η διάμετρος και η σύσταση του υλικού του κυκλώματος.
- ❖ Η χρήση θαλαμίσκων ενστάλαξης.
- ❖ Το φίλτρο της αιμοκάθαρσης

Για την πρόληψη της πήξης του κυκλώματος και του φίλτρου στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης επιλέγεται η χρήση της ηπαρίνης, η οποία είναι η πλέον χρησιμοποιούμενη μέθοδος αντιπηξίας.

3.2. Η φαρμακολογία της ηπαρίνης.

Η ηπαρίνη προέρχεται από τον εντερικό βλεννογόνο των χοίρων. Η ηπαρίνη συνδέεται στην ενζυμικό αναστολέα αντιθρομβίνη III, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίησή του. Με τη σειρά της η ενεργοποιημένη αντιθρομβίνη αδρανοποιεί τη θρομβίνη, τον παράγοντα ΧΑ και άλλες προτεάσες. Ο σχηματισμός τριαδικού συμπλέγματος αντιθρομβίνης, θρομβίνης και ηπαρίνης προκαλεί την αδρανοποίηση της θρομβίνης. Για αυτό το λόγο, η ηπαρινική δράση κατά της θρομβίνης εξαρτάται από τον πολυμερισμό της ηπαρίνης, καθώς το τριαδικό σύμπλεγμα απαιτεί τουλάχιστον 18 μονάδες σακχαριδίου για τον αποτελεσματικό

σχηματισμό του. Αντιθέτως, η δράση της κατά του παράγοντα ΧΑ απαιτεί μόνο τη θέση ενός πεντεσακχαριδίου. Αυτή η διαφορά στο μέγεθος έχει οδηγήσει τις φαρμακοβιομηχανίες στην ανάπτυξη ηπαρινών μικρού μοριακού βάρους (Low –Molecular-Weight Heparin, LMWH), και πιο πρόσφατα ακόμη του fondaparinux ως αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Η Low –Molecular-Weight Heparin και το fondaparinux (Arixtra) στοχεύουν στη δράση του παράγοντα ΧΑ αντί της θρομβίνης. Το fondaparinux είναι συνθετικός πεντασακχαρίτης, του οποίου η μοριακή δομή είναι σχεδόν ταυτόσημη με αυτή της πεντασακχαριδικής ακολουθίας προσδέσεως της αντιθρομβίνης που βρίσκεται στην πολυμερισμένη ηπαρίνη. Τόσο η LMWH, όσο και η fondaparinux στοχεύουν στην μείωση των κινδύνων οστεοπόρωσης και ηπαρινοεπαγώμενης θρομβοκυτταροπενίας (Συργκάνης, 2021; Hirsh *et al.*, 2001; Alquwaizani *et al.*, 2013; Mulloy *et al.*, 2016).

3.3 Μέθοδοι αντιπηκτικής αγωγής

3.3.1 Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (Unfractionated Heparin – UFH) κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης απαιτεί αρχική δόση εφόδου, που ακολουθείται από δόση συντήρησης. Η ηπαρίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής $\pm 1,5$ ώρα. Ως αρχική δόση εφόδου συστήνεται σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες 50 IU/Kg ΒΣ στην αρτηριακή γραμμή του κυκλώματος αίματος. Η δόση συντήρησης της ηπαρίνης είναι 500-1500 IU/ώρα, που χορηγούνται με σταθερή έγχυση στην αρτηριακή γραμμή χρησιμοποιώντας αντλία έγχυσης και με διακοπή της χορήγησης 30-45 λεπτά πριν το τέλος της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Εναλλακτικά, η δόση συντήρησης μπορεί να χορηγηθεί ως επαναλαμβανόμενη δόση εφόδου. Ακόμη, σε περιπτώσεις όπου υπάρχει ανάγκη απουσίας αιμορραγικής διάθεσης στο τέλος της συνεδρίας (πχ. πριν από πραγματοποίηση χειρουργικών επεμβάσεων), μπορεί να γίνει τοπική ηπαρινοθεραπεία στο κύκλωμα αιμοκάθαρσης με παράλληλη χορήγηση αντιδότη της ηπαρίνης (θειϊκή πρωταμίνη στο τέλος της φλεβικής γραμμής). Κατά τη διάρκεια της διαλείπουσας αιμοκάθαρσης ο ασθενής λαμβάνει αντιπηξία συστηματικά. Η αποτελεσματικότητα της μπορεί να εκτιμάται με τη μέτρηση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης.

Εάν συμβεί αιμορραγία στο σημείο παρακέντησης μετά την ολοκλήρωση της συνεδρίας, τότε θα πρέπει να επανεκτιμήσουμε τη δόση της ηπαρίνης σε συνδυασμό με τον έλεγχο της αγγειακής προσπέλασης. Ένα μικρό ποσοστό θρομβώσεων του εξωσωματικού κυκλώματος είναι αναπόφευκτο και γενικά δεν καθιστά αναγκαία την αλλαγή του σχήματος χορήγησης

της ηπαρίνης. Ωστόσο, οι επανειλημμένες θρομβώσεις επιβάλλουν αναγκαία την επανεκτίμηση του ασθενούς και την προσαρμογή της δοσολογίας της ηπαρίνης. Ο κίνδυνος αιμορραγίας από την αντιπηκτική αγωγή είναι 25-50% σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η αιμορραγική τάση ενισχύεται από τις διαταραχές της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλίου λόγω της ουραιμίας (Cronin and Reilly, 2010a; Davenport, 2011b; Shen and Winkelmayer, 2012; Kessler, Moureau and Nguyen, 2015).

3.3.2 Οφέλη και κίνδυνοι από τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

Η αντιπηκτική αγωγή είναι απαραίτητη για την αιμοκάθαρση και η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο αντιπηκτικό στις Ηνωμένες Πολιτείες. Στα πλεονεκτήματα της συγκεκριμένης ηπαρίνης περιλαμβάνονται, η ευκολία χρήσης, η ευκολία αντιστροφής της με την χρήση της πρωταμίνης, ο μικρός χρόνος ημιζωής και το χαμηλό της κόστος. Στους κινδύνους από την χρήση της συμπεριλαμβάνονται, ο κίνδυνος αιμορραγίας (σημείο αγγειακής προσπέλασης, εσωτερικά όργανα), η υπερτριγλυκεριδαιμία, η θρομβοκυτταροπενία που προκαλείται από ηπαρίνη (Heparin induced thrombocytopenia - HIT) και θεωρητικά η οστεοπόρωση και η υπερκαλιαιμία (Claudel, Miles and Murea, 2021).

Ωστόσο, δεν υπάρχει ένα καθολικά αποδεκτό πρότυπο για τη χορήγησή της στη μακροχρόνια αιμοκάθαρση. Τα δοσολογικά σχήματα ποικίλλουν και περιλαμβάνουν πρωτόκολλα με βάση το βάρος και πρωτόκολλα χαμηλής δόσης για άτομα με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, καθώς και περιφερειακή αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη και αιμοκάθαρση με επικάλυψη ηπαρίνης. Οι προσαρμογές βασίζονται σε μεγάλο βαθμό σε κλινικές ενδείξεις υπο- και υπερ-αντιπηκτικότητας. Άλλοι σημαντικοί κίνδυνοι της χρήσης UFH περιλαμβάνουν την αναφυλαξία και ενδεχομένως οστική ανόργανη νόσο, και σήψη που σχετίζεται με καθετήρα. Στα εναλλακτικά αντιπηκτικά περιλαμβάνονται η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης, τα ηπαρινοειδή και το κιτρικό άλας. Η αιμοκάθαρση χωρίς αντιπηκτικά και η περιτοναϊκή κάθαρση αποτελούν επίσης δυνητικά υποκατάστατα. Ωστόσο, ορισμένες από αυτές τις εναλλακτικές θεραπείες δεν είναι τόσο διαθέσιμες ή είναι πιο δαπανηρές από την UFH, εξαρτώνται από τη χώρα και το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και παρουσιάζουν προκλήσεις όσον αφορά τη δοσολογία. Όταν παρακολουθείται σωστά, η UFH είναι μια σχετικά ασφαλής και οικονομική επιλογή για την αντιπηκτική αγωγή στη μακροχρόνια αιμοκάθαρση για τους περισσότερους ασθενείς (Shen and Winkelmayer, 2012). Οι παρενέργειες τόσο της UFH όσο **βεβαίως και της χαμηλού βάρους ηπαρίνης**

περιλαμβάνουν την επαγόμενη από ηπαρίνη θρομβοπενία, την υπερτριγλυκεριδαιμία και την υπερκαλιαιμία. Δεν είναι βέβαιο αν η οστεοπόρωση αποτελεί σημαντική παρενέργεια, καθώς η ανεπάρκεια βιταμίνης D, ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, η ηλικία και η αδυναμία αποτελούν συγχυτικούς παράγοντες. Όταν η UFH ενέχει κίνδυνο ή αντενδείκνυται η χρήση της, π.χ. μετά την ανάπτυξη θρομβοπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη, μπορεί να είναι κατάλληλη η χρήση άμεσων αναστολέων της θρομβίνης, περιφερειακής κιτρικής αντιπηκτικής αγωγής, κιτρικής αιμοκάθαρσης και αιμοκάθαρσης χωρίς ηπαρίνη (Cronin and Reilly, 2010b).

Έρευνα στη Γαλλία, διερεύνησε τη φαρμακοδυναμική της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης κατά τη διάρκεια και μετά από μια συνεδρία αιμοκάθαρσης (Brunet *et al.*, 2008). Η δραστηριότητα anti-Xa χρησιμοποιείται ως κλινικός οδηγός για την αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη, αλλά τα δοσολογικά σχήματα της ηπαρίνης για την αιμοκάθαρση καθορίστηκαν πριν αναπτυχθούν οι δοκιμασίες anti-Xa. Η μέτρηση της αντι-Xa δραστηριότητας της ηπαρίνης χρησιμοποιείται για τον έλεγχο των επιπέδων της ηπαρίνης στο πλάσμα ασθενών υπό θεραπεία με μη κλασματοποιημένη (UFH) και χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH). Η τυπική ηπαρίνη (μη κλασματοποιημένη, UFH) και η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH) είναι αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται συνήθως για να μειώσουν τον κίνδυνο φλεβικής ή αρτηριακής θρόμβωσης. Η υπερδοσολογία με αυτά τα φάρμακα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας ενώ η ανεπαρκής δοσολογία μειώνει την αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής. Αυτά τα φάρμακα λειτουργούν ως **αντιπηκτικά** ενισχύοντας την ικανότητα της αντιθρομβίνης του πλάσματος να δεσμεύει και να απενεργοποιεί τις πρωτεάσες σερίνης XIIa, XIa, IXa, Xa και της θρομβίνης. Η θεραπευτική παρακολούθηση πραγματοποιείται λόγω της ευρείας διακύμανσης της απόκρισης των ασθενών στη συγκεκριμένη θεραπεία. Στόχος της μελέτης ήταν να επιβεβαιωθούν τα σημαντικά χαρακτηριστικά της φαρμακοκινητικής της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης για την αντιπηκτική αγωγή της αιμοκάθαρσης, να δοθεί εικόνα του αιμορραγικού κινδύνου των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και να καθοριστεί η δόση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και ο κατάλληλος τρόπος χορήγησής της. Η έρευνα ήταν συγχρονική της φαρμακοκινητικής της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια και μετά από μια 4ωρη συνεδρία αιμοκάθαρσης στο μέσο της εβδομάδας. Οι συμμετέχοντες ήταν 35 ασθενείς με μακροχρόνια αιμοκάθαρση σε μονάδα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Μασσαλίας, Μασσαλία, Γαλλία. Η αντιπηκτική αγωγή περιλάμβανε τη συνεχή έγχυση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε δόση 50

IU/kg/συνεδρία (25 IU/kg/h κατά την πρώτη ώρα, 12,5 IU/kg κατά τη δεύτερη και τρίτη ώρα και διακοπή κατά την τελευταία ώρα). Η δραστηριότητα anti-Xa παρακολουθήθηκε κατά τη διάρκεια των 10 ωρών μετά την έναρξη της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Επίπεδα 0,3 έως 0,7 IU/ml θεωρούνταν επαρκή για την αντιπηκτική αγωγή. Η φαρμακοκινητική προσδιορίστηκε με τη χρήση πληθυσμιακής προσέγγισης (μη γραμμική μοντελοποίηση μικτών επιδράσεων). **Μετά τη συλλογή και ανάλυση των δεδομένων δεν καταγράφηκε καμία περίπτωση θρόμβωσης.** Ο τελικός χρόνος ημιζωής ήταν 54 λεπτά. Οι διάμεσες δραστηριότητες anti-Xa ήταν 0,55 IU/mL στην αιχμή, 0,25 IU/mL στο τέλος της 4ωρης συνεδρίας και λιγότερο από 0,1 IU/mL στα 90 λεπτά μετά τη συνεδρία. Ακόμη, οι ερευνητές προσομοίωσαν μια συνεχή έγχυση της δόσης των 50 IU/kg για 1, 2, 3 και 4 ώρες. Οι μέγιστες τιμές ήταν 1,1, 0,8, 0,6 και 0,5 IU/mL, αντίστοιχα. Οι τιμές στο τέλος της συνεδρίας ήταν 0,12, 0,18, 0,3 και 0,5 IU/mL, αντίστοιχα. Οι τιμές έγιναν μικρότερες από 0,1 IU/mL στα 15, 60, 105 και 120 λεπτά μετά τη συνεδρία, αντίστοιχα. Τα συμπεράσματα των ερευνητών ήταν ότι η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη που χορηγήθηκε μέσω συνεχούς έγχυσης διάρκειας 3 ωρών για την αντιπηκτική αγωγή της αιμοκάθαρσης παρείχε ένα αποτελεσματικό και ασφαλές αποτέλεσμα, που εξαφανίστηκε γρήγορα μετά το τέλος της συνεδρίας (Brunet *et al.*, 2008).

Η αντιπηκτική αγωγή απαιτείται συνήθως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο για τη θεραπεία ή την πρόληψη θρομβοεμβολικών νόσων. Ωστόσο, το όφελος αυτό μπορεί εύκολα να αντισταθμιστεί από τον κίνδυνο αιμορραγίας. Μελέτη πραγματοποιήθηκε για να προσδιοριστεί η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της αντιπηκτικής αγωγής σε νοσηλευόμενους ασθενείς με XNN και να συγκριθούν τα ποσοστά μειζόνων αιμορραγικών συμβάντων μεταξύ των χρηστών μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH) και ενοξαπαρίνης (Enoxaparin) (Sharif-Askari *et al.*, 2014). Διεξήχθη μία προοπτική μελέτη παρατήρησης διάρκειας ενός έτους σε ασθενείς με XNN σταδίων 3 έως 5 (εκτιμώμενος GFR, 10-59 ml/min/1,73 m²), που εισήχθησαν στη νεφρολογική κλινική του νοσοκομείου του Ντουμπάι. Χρησιμοποιήθηκαν βαθμολογίες προδιάθεσης για τη χρήση αντιπηκτικών, οι οποίες υπολογίστηκαν για κάθε έναν από τους 488 ασθενείς, για τον προσδιορισμό μιας ομάδας 117 ζευγαριών ασθενών. Η μέθοδος παλινδρόμησης Cox χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ της χρήσης αντιπηκτικών και των δυσμενών εκβάσεων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σημαντική αιμορραγία εμφανίστηκε σε 1 στους 3 ασθενείς, που έλαβαν αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (αναλογία κινδύνου [HR], 4,61 [95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 2,05-10,35]). Σε σύγκριση με τους ασθενείς που τους χορηγήθηκε ενοξαπαρίνη, **οι ασθενείς που έλαβαν αντιπηκτική αγωγή με μη**

κλασματοποιημένη ηπαρίνη είχαν χαμηλότερο μέσο επίπεδο ορού των αιμοπεταλίων και είχαν υψηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (HR, 4,79 [95% CI, 1,85-12,36]). Επιπλέον, σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν αντιπηκτικά, οι ασθενείς που έλαβαν είχαν υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα (HR, 2,54 [95% CI, 1,03-6,25]), μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας (HR, 1,04 [95% CI, 1,01-1,06]) και υψηλότερη επανεισαγωγή στο νοσοκομείο μετά από τις 30 ημέρες (HR, 1,79 [95% CI, 1,10-2,91]). Η αντιπηκτική αγωγή μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών με ΧΝΝ συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας. Ως εκ τούτου, δικαιολογείται εντατική παρακολούθηση και προληπτικά μέτρα, όπως εργαστηριακή παρακολούθηση και/ή προσαρμογή της δόσης.

Η επίτευξη επιτυχούς συνεδρίας αιμοκάθαρσης στην πλειονότητα των συνεδριών απαιτεί αντιπηκτική αγωγή που συνήθως περιλαμβάνει είτε τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) είτε την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH). Καθώς πολλές φορές δεν είναι σαφές αν υπάρχουν διαφορές στον κίνδυνο ή το όφελος μεταξύ αυτών των παραγόντων., έρευνα σύγκρινε τους κινδύνους εμφάνισης σημαντικής αιμορραγίας σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και λάμβαναν είτε LMWH είτε UFH για την αντιπηκτική αγωγή του κυκλώματος αιμοκάθαρσης. Παράλληλα, στη διάρκεια της μελέτης εξετάστηκε επίσης τυχόν επίδραση των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων ή των από του στόματος αντιπηκτικών στα ποσοστά αιμορραγίας (Nadarajah *et al.*, 2015). Η συγκεκριμένη έρευνα ήταν μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης ενός κέντρου αιμοκάθαρσης. Τα αιμορραγικά επεισόδια περιγράφονται χρησιμοποιώντας τον ορισμό της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH) για το μείζον αιμορραγικό συμβάν και επεκτείνοντας την ομάδα αυτή ώστε να περιλαμβάνει όλες τις αιμορραγίες που οδήγησαν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο (κλινικά σημαντικές). Τα ποσοστά των περιστατικών αναφέρονται ανά 100 έτη ασθενών σε κίνδυνο και η επιβίωση χωρίς περιστατικά υπολογίζεται με τη χρήση πολυπαραγοντικής ανάλυσης με αναλογία κινδύνου κατά Cox. Στη μελέτη εντάχθηκαν 522 ασθενείς (792 έτη έκθεσης) στην κοόρτη UFHHD και 889 ασθενείς (1.200 έτη έκθεσης) στην κοόρτη LMWH-HD. Η συχνότητα εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας ήταν 1,33% και 1,92% αιμορραγίες αντίστοιχα στις δύο ομάδες. Τα ποσοστά εμφάνισης κλινικά σημαντικών αιμορραγιών ήταν 3,33% και 3,96% αντίστοιχα. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην επιβίωση χωρίς αιμορραγία μεταξύ της UFH σε σύγκριση με την LMWH (OR 0,904, CI 0,557 â 1,468, $p = 0,684$). Η χρήση βαρφαρίνης ή αντιαιμοπεταλιακών δεν αύξησε τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη σύγκριση των ασθενών που δεν έπαιρναν αντιπηκτικά. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης αυτής,

δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά αιμορραγίας μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με UFH ή LMWH για την αντιπηκτική αγωγή του εξωσωματικού κυκλώματος αιμοκάθαρσης. Φαίνεται ότι και οι δύο ηπαρίνες έχουν παρόμοιο προφίλ ασφάλειας, όταν χρησιμοποιούνται για την εξωσωματική αντιπηκτική αγωγή και ότι ο αιμορραγικός κίνδυνος δεν θα πρέπει να καθορίζει την επιλογή της αντιπηκτικής αγωγής.

3.3.3 Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.

Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (Low –Molecular-Weight Heparin – LMWH) περιλαμβάνει ένα μείγμα ανιονικών γλυκοζαμινογλυκανών μικρότερου μεγέθους (μοριακό βάρος 4-8 kDa) σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Για την παρακολούθηση της δράσης της πρέπει να προσδιορίζεται η δραστηριότητα του παράγοντα αντί-X, ενώ δεν είναι αξιόπιστες οι μετρήσεις aPTT. Συνιστάται τα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα anti-X να είναι μεγαλύτερα από 0,5 IU/ml στη φλεβική γραμμή του κυκλώματος. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας χαμηλότερα επίπεδα δραστηριότητας anti-X μπορεί να επαρκούν για την πρόληψη πήξης του κυκλώματος της αιμοκάθαρσης. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει αυτοάνοσο θρομβοπενία, ενώ μία μέτρια πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων παρατηρείται συχνά μετά την έναρξη της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Το βασικό πλεονέκτημα της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους είναι ο χαμηλός κίνδυνος εμφάνισης θρομβοκυτταροπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη (Heparin induced thrombocytopenia - HIT). Στα μειονεκτήματα της συγκεκριμένης ηπαρίνης συμπεριλαμβάνονται το υψηλότερο κόστος, η έλλειψη παράγοντα αντιστροφή και ο κίνδυνος βιοσυσώρευσης (Claudel, Miles and Murea, 2021)

Η αιμοκάθαρση με την αποκλειστική χρήση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους έχει αποδειχθεί ασφαλής και εξίσου αποτελεσματική. Ο μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής επιτρέπει την χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης κατά την έναρξη της συνεδρίας αιμοκάθαρσης, η οποία δόση είναι αρκετή για την αποτροπή της πήξης στο κύκλωμα αιμοκάθαρσης. Σε σύγκριση με την UFH, η οποία μπορεί να απαιτεί μία ή δύο bolus ενέσεις ή μία bolus ακολουθούμενη από έγχυση, η LMWH απαιτεί απλώς μία bolus ένεση κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Ενώ η LMWH είναι το αντιπηκτικό της επιλογής για την αιμοκάθαρση σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες, λόγω του χαμηλότερου κόστους, ωστόσο η UFH παραμένει το τυπικό αντιπηκτικό παγκοσμίως. Σε άλλες κλινικές περιπτώσεις οι LMWHs έχει αποδειχθεί

ότι έχουν ανώτερη επίδραση από την UFH όσον αφορά τη μείωση της μετεγχειρητικής εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και τη μείωση της απελευθέρωσης του παράγοντα von Willebrand, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και τη μείωση των συμπλεγμάτων γλυκοπρωτεΐνης Ib/IX των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Άλλα δυνητικά οφέλη που αναφέρθηκαν περιλαμβάνουν λιγότερη απελευθέρωση οστεοπροτεγερίνης από τα ενδοθηλιακά σωμάτια Weibel-Palade και διαλυτού υποδοχέα ενεργοποιητή του συνδέτη του πυρηνικού παράγοντα κΒ και μειωμένη δέσμευση οστεοβλαστών με λιγότερη οστεοπόρωση σε σύγκριση με την UFH. Μελέτες οι οποίες συνέκριναν τις LMWHs με την UFH, ανέφεραν συντομότερους χρόνους αιμορραγίας από το σημείο της φλεβοκέντησης μετά την αιμοκάθαρση, με είτε παρόμοια είτε λιγότερα επεισόδια πήξης και αιμορραγίας σε σχέση με την UFH, και βελτιωμένες καθάρσεις ουρίας και λιγότερες περιπτώσεις θρομβοπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη (Davenport, 2008, 2009, 2011a, 2013; Al-Saran *et al.*, 2010; Pettigrew *et al.*, 2011a; Shantha *et al.*, 2015).

Ορισμένες μορφές ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους που χορηγούνται κατά την αιμοκάθαρση στην χώρα μας περιλαμβάνουν:

📌 **Dalteparin – Δαλτεπαρίνη** (εμπορική ονομασία Fragmin). Η δαλτεπαρίνη (dalteparin) είναι ένας αντιθρομβωτικός παράγοντας, που είναι νατριούχος ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (κατά μέσο όρο M.B. 5000), η οποία λαμβάνεται από βλεννογόνο χοίρου. Δρα αντιθρομβωτικά επιταχύνοντας κυρίως το ρυθμό εξουδετέρωσης του παράγοντα Xa και της θρομβίνης του πλάσματος (APTT) από την αντιθρομβίνη. Δίδεται bolus στην αρχή της αιμοκάθαρσης με αρχική δόση 70 IU/Kg ΣΒ και τιτλοποιείται ανάλογα με την εμφάνιση αιμορραγικής διάθεσης, υπερπηξίας ή αν χορηγηθεί αργότερα θεραπεία που επηρεάζει την πήξη του ασθενούς (Dager and Kiser, 2010; Sridharan *et al.*, 2012; Κοσμάδακης, 2012).

📌 **Tinzaparin – Τινζαπαρίνη** (εμπορική ονομασία Innohep). Η τινζαπαρίνη είναι μια χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, χοίρειας προελεύσεως, με μεγάλο και σταθερό Anti-Xa προς Anti-IIa πηλίκο. Η νατριούχος τινζαπαρίνη συμπεριφέρεται σαν αντιπηκτικό ενισχύοντας την ικανότητα της αντιθρομβίνης III να παρεμποδίζει τους ενεργοποιημένους παράγοντες πήξεως, ειδικά τον παράγοντα Xa. Δίδεται Bolus στην αρχή της αιμοκάθαρσης και όσοι ασθενείς κάνουν αιμοκάθαρση για περισσότερο από 4 ώρες, μπορεί να χρειαστούν περαιτέρω δόση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Η αρχική δόση είναι 3.500-4.500 IU, οι οποίες όμως μπορεί να αυξηθούν εάν είναι απαραίτητο (Pettigrew *et al.*, 2011b; Pauwels *et al.*, 2014).

 **Enoxaparin - Ενοξαπαρίνη** (εμπορική ονομασία Clexane). Η ενοξαπαρίνη είναι μια ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους που χρησιμοποιείται για την πρόληψη των φλεβικών θρομβώσεων και των πνευμονικών εμβολών που μπορούν να συμβούν ιδιαίτερα μετά από μερικές χειρουργικές επεμβάσεις, καθώς και για την πρόληψη της δημιουργίας θρόμβων κατά την εξωσωματική κυκλοφορία και την αιμοκάθαρση. Η αρχική δόση bolus κατά την έναρξη της συνεδρίας αιμοκάθαρσης είναι 0,6 mg/Kg ΣΒ, η οποία μπορεί είτε να αυξηθεί είτε να μειωθεί αναλόγως με τις ανάγκες (Ouseph and Ward, 2000; Fischer, 2007; Michael Suranyi and Chow, 2010; Pon *et al.*, 2014).

 **Bemiparin - Νατριούχος βεμπαρίνη** (εμπορική ονομασία Ivor). Η βεμπαρίνη είναι μία ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους που είναι δραστική ως αντιθρομβωτικό και στις συνιστώμενες δόσεις, δεν παρατείνει σημαντικά τις συνολικές δοκιμασίες πήξης. Χρησιμοποιείται σε αρχική bolus χορήγηση στην έναρξη της αιμοκάθαρσης σε δόση 3.500 IU, η οποία σε άτομα με βάρος σώματος μεγαλύτερο από 70 κιλά μπορεί να χορηγηθεί και σε μεγαλύτερη δόση (Lyseng-Williamson, 2013; Ciccone *et al.*, 2014; Martínez-González and Rodríguez, 2014).

3.3.4 Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους – Οφέλη και Κίνδυνοι

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) έχουν μελετηθεί εκτενώς και αποτέλεσαν τη θεραπεία εκλογής για διάφορες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής. Ενώ η αποτελεσματικότητά τους στην αιμοκάθαρση θεωρείται παρόμοια με την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), η ασφάλειά τους παραμένει αμφιλεγόμενη κυρίως λόγω του κινδύνου βιοσυσσωρευσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Η ασφάλεια της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους έχει διερευνηθεί και αξιολογηθεί σε έρευνες της διεθνούς βιβλιογραφίας. Στο πλαίσιο αυτό των ερευνών, μία μελέτη, συστηματική ανασκόπηση, αξιολόγησε την ασφάλεια της LMWH σε σύγκριση με την UFH για την αντιπηκτική αγωγή σε εξωσωματικό κύκλωμα αιμοκάθαρσης (Lim, Cook and Crowther, 2004). Σκοπός της ανασκόπησης ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της LMWH σε σύγκριση με την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) για την πρόληψη της θρόμβωσης του κυκλώματος εξωσωματικής κάθαρσης. Επιλέχθηκαν τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες που συνέκριναν μια LMWH με ένα άλλο αντιπηκτικό κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου και ανέφεραν τουλάχιστον ένα από τα εξής: αιμορραγία, θρόμβωση εξωσωματικού κυκλώματος ή επίπεδα

anti-Xa. Από την ανάλυση των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι η LMWH δεν επηρέασε σημαντικά τον αριθμό των αιμορραγικών συμβάντων (σχετικός κίνδυνος, 0,96- 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0,27 έως 3,43), την αιμορραγία που αξιολογήθηκε με βάση το χρόνο συμπίεσης της αγγειακής πρόσβασης (σταθμισμένη μέση διαφορά, -0,87- 95% CI, -2,75 έως 1,02) ή τη θρόμβωση του εξωσωματικού κυκλώματος (σχετικός κίνδυνος, 1,15- 95% CI, 0,70 έως 1,91) σε σύγκριση με την UFH. Η LMWH φαίνεται να είναι εξίσου ασφαλής με την UFH όσον αφορά τις αιμορραγικές επιπλοκές και εξίσου αποτελεσματική με την UFH στην πρόληψη της θρόμβωσης του εξωσωματικού κυκλώματος. Ωστόσο, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι τα συμπεράσματα από αυτές τις δοκιμές που αξιολογούν την αντιπηκτική αγωγή για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση θα συνεχίσουν να είναι αδύναμα έως ότου διεξαχθούν μεγαλύτερες, αυστηρότερες τυχαιοποιημένες δοκιμές.

Παρόμοια συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση με την προηγούμενη αναφορικά με την αξιολόγηση της ασφάλειας της LMWH σε σύγκριση με την UFH για την αντιπηκτική αγωγή σε εξωσωματικό κύκλωμα αιμοκάθαρσης πραγματοποιήθηκε το 2017 (Lazrak *et al.*, 2017). Στην συστηματική ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν μελέτες, οι οποίες ήταν ελεγχόμενες πειραματικές μελέτες που συνέκριναν την LMWH με την UFH για την αντιπηκτική αγωγή του εξωσωματικού κυκλώματος αιμοκάθαρσης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση. Οι μελέτες, τα αποτελέσματα των οποίων αναλύθηκαν, έπρεπε να αναφέρουν τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες εκβάσεις: αιμορραγία, λιπιδαιμικό προφίλ, καρδιαγγειακά συμβάντα, οστεοπόρωση ή θρομβοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη. Επιλέχθηκαν δεκαεπτά μελέτες στο πλαίσιο της συστηματικής αυτής ανασκόπησης. Ο σχετικός κίνδυνος για τη συνολική αιμορραγία ήταν 0,76 (95% CI 0,26-2,22). Η LMWH έδειξε ότι είναι τουλάχιστον εξίσου ασφαλής με την UFH για την αντιπηκτική αγωγή του εξωσωματικού κυκλώματος αιμοκάθαρσης στην χρόνια αιμοκάθαρση. Ο περιορισμένος αριθμός μελετών που αναφέρουν την οστεοπόρωση και την HIT δεν επέτρεψε τους ερευνητές για την εξαγωγή συμπερασμάτων για αυτές τις εκβάσεις και συστήνουν την πραγματοποίηση μεγαλύτερων μελετών για να αξιολογηθεί σωστά η ασφάλεια της LMWH στην χρόνια αιμοκάθαρση.

3.3.5 Περιφερική αντιπηκτική αγωγή με κιτρικό.

Η μέθοδος αυτή αποτελεί μία εναλλακτική λύση σε σύγκριση με την ηπαρίνη σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Κιτρικό εγχέεται στη αρτηριακή γραμμή και δεσμεύει το

ασβέστιο και το μαγνήσιο αναστέλλοντας τον «καταρράκτη» της πήξης στην εξωσωματική κυκλοφορία.

Το κιτρικό οξύ έχει πολλά χαρακτηριστικά του ιδανικού αντιπηκτικού για την αιμοκάθαρση. Η αντιπηκτική του δράση (με τη μεσολάβηση της εξάντλησης του Ca^{++} - παράγοντα IV) είναι άμεση, πλήρης και περιορίζεται στο κύκλωμα αιμοκάθαρσης. Το κιτρικό οξύ έχει ένα πολύ συγκεκριμένο αντίδοτο - το ασβέστιο. Εκτός από την αναστολή της πήξης, το κιτρικό μειώνει την εναπόθεση αιμοπεταλίων στη μεμβράνη του φίλτρου, με αποτέλεσμα την αύξηση της χορηγούμενης δόσης αιμοκάθαρσης. Με τη χηλική σύνδεση του ασβεστίου και του μαγνησίου, το κιτρικό άλας μειώνει ορισμένες από τις επιπτώσεις της αλληλεπίδρασης του αίματος με τη μεμβράνη του φίλτρου, οι οποίες εξαρτώνται από το ασβέστιο και το μαγνήσιο, βελτιώνοντας έτσι τη βιοσυμβατότητα του κυκλώματος αιμοκάθαρσης. Σε αντίθεση με την ηπαρίνη, το κιτρικό δεν έχει αντιγονικότητα. Το κιτρικό οξύ εύκολα διαλύεται (μοριακό βάρος του κιτρικού τρινατρίου νατρίου: 294 Da) και η απομάκρυνσή του κατά την αιμοκάθαρση υψηλής ροής αποδείχθηκε ότι είναι >80%. Ένα μόριο κιτρικού μεταβολίζεται σε τρία μόρια διττανθρακικού στον κύκλο του Krebs στο ήπαρ, τους μύες και τους νεφρούς. Ο μεταβολισμός δεν είναι μειωμένος σε ασθενείς με αιμοκάθαρση. Ο χρόνος ημιζωής του κιτρικού είναι 60 ± 29 λεπτά. Η συνολική κάθαρση του σώματος μειώνεται κατά το ήμισυ σε κίρρωτικούς ασθενείς. Το κόστος του κιτρικού είναι χαμηλό.

Ο κίνδυνος μεταβολικών επιπλοκών και η πολυπλοκότητα της διαδικασίας περιφερειακής αντιπηκτικής αγωγής με κιτρικό άλας με ανησυχίες για την ασφάλεια ήταν δύο σημαντικά ζητήματα που εμπόδιζαν την ευρύτερη χρήση του κιτρικού άλατος στο παρελθόν. Ο κίνδυνος μεταβολικών επιπλοκών (αλκάλωση, οξέωση, υπο- ή υπερασβεσταιμία, υπερνατριαιμία) μειώνεται σημαντικά με τη χρήση αιμοκάθαρσης υψηλής ροής με υψηλή κάθαρση κιτρικών και ρύθμιση του νατρίου και των διττανθρακικών που προσφέρουν οι σύγχρονες οθόνες αιμοκάθαρσης. Η ευρύτερη διαθεσιμότητα αντλιών έγχυσης και ιονόμετρων που επιτρέπουν τον άμεσο έλεγχο του ιονισμένου ασβεστίου και τη ρύθμιση της έγχυσης κιτρικού και ασβεστίου έχει βελτιώσει σημαντικά την ασφάλεια της διαδικασίας, επιτρέποντας έτσι τη χρήση της όχι μόνο σε ενήλικες αλλά και σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Το έλλειμμα σε ιονισμένο ασβέστιο παρατηρείται μόνο σε τοπικό επίπεδο στην εξωσωματική κυκλοφορία, διότι πριν την επιστροφή του αίματος, το ιονισμένο ασβέστιο αποκαθίσταται στη φλεβική γραμμή. Το κιτρικό μεταβολίζεται στο ήπαρ και μετατρέπεται σε διττανθρακικό άλας προκαλώντας μεταβολική αλκάλωση. Για το λόγο αυτό η συγκέντρωση διττανθρακικών στην αιμοκάθαρση πρέπει να μειώνεται για να αποφεύγεται η πιθανότητα μεταβολικής

αλκάλωσης. Επίσης, το κιτρικό νάτριο μπορεί να προκαλέσει υπερνατριαιμία και για αυτό το λόγο η συγκέντρωση νατρίου στο διάλυμα αιμοκάθαρσης πρέπει να μειώνεται. Η συγκέντρωση του χορηγούμενου ιονισμένου ασβεστίου θα πρέπει να είναι αντίστοιχη της συγκέντρωσης του χορηγούμενου κιτρικού νατρίου: αν υπερτερεί το κιτρικό μπορεί να προκληθεί υπασβεστιαϊμία ενώ εάν υπερτερεί το ασβέστιο, υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας. Η μεταβολική αλκάλωση συνήθως δεν αποτελεί σημαντικό πρόβλημα καθώς είναι ταχέως αναστρέψιμη (Apsner *et al.*, 2005; Slowinski *et al.*, 2015; Buturovic-Ponikvar, 2016; Singer *et al.*, 2016).

3.3.6 Η αιμοκάθαρση χωρίς ηπαρίνη.

Αποτελεί μία μέθοδο εκλογής σε ασθενείς με ενεργό αιμορραγία, με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή γενικότερα με αντένδειξη στην χορήγηση ηπαρίνης (όπως για παράδειγμα ασθενείς με HIT). Οι παράγοντες που αποτελούν ενδείξεις για πραγματοποίηση συνεδρίας αιμοκάθαρσης περιλαμβάνουν:

- I. Σοβαρή θρομβοπενία με τιμή αιμοπεταλίων < 50.000.
- II. Διαταραχή πήξης – αιμορροφιλία – επίκτητες ή κληρονομικές αιμορραγικές παθήσεις.
- III. Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, όπως καρδιαγγειακές επεμβάσεις.
- IV. Θρομβοπενία (HIT).
- V. Ενεργός ηπατίτιδα ή ηπατική ανεπάρκεια.
- VI. Ενεργός αιμορραγία.
- VII. Κίρσοι οισοφάγου.
- VIII. Ρήξη διαχωριστικού ανευρύσματος αορτής.
- IX. Πρόσφατο αιμορραγικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.
- X. Πρόσφατος τραυματισμός ήπατος και σπλήνας.
- XI. Περικαρδίτιδα.
- XII. Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα.
- XIII. Επαπειλούμενη αποβολή κυήματος.

Καθώς δεν θα χρησιμοποιηθεί ηπαρίνη, για την αποφυγή πήξης του φίλτρου και του κυκλώματος, το κύκλωμα κατά την προετοιμασία του μηχανήματος αιμοκάθαρσης ξεπλένεται με φυσιολογικό ορό και ηπαρίνη προκειμένου αυτή να επικαθίσει στις επιφάνειες του κυκλώματος και τη μεμβράνη του φίλτρου. Επίσης, για να αποφευχθεί η είσοδος της ηπαρίνης έκπλυσης στην κυκλοφορία του ασθενούς, το διάλυμα αυτό παροχετεύεται πριν τη σύνδεση του ασθενούς με το κύκλωμα. Σημαντική ενέργεια επίσης, αποτελεί η απομάκρυνση όλου του αέρα από το φίλτρο αιμοκάθαρσης. Εάν καταφέρουμε να επιτύχουμε ροή αντλίας αίματος 400ml/min, αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα πρόληψης πήξης. Ακόμη, στη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης μπορούμε να πραγματοποιούμε περιοδικά εκπλύσεις του κυκλώματος με φυσιολογικό ορό (M. Suranyi and Chow, 2010; Ross, 2011; Guéry *et al.*, 2014a; Sahota and Rodby, 2014a).

3.3.7 Αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης χωρίς ηπαρίνη.

Μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί, όπου παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα συνεδριών αιμοκάθαρσης χωρίς την χρήση ηπαρίνης. Η χρήση αντιπηκτικών κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης πλέον είναι η συνήθης πρακτική, αλλά τα ζητήματα που σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας που σχετίζεται με τους νοσηλευόμενους ασθενείς το καθιστούν ανησυχητικό.

Η πραγματοποίηση συνεδριών αιμοκάθαρσης χωρίς την χρήση ηπαρίνης δεν αποτελεί μία καινούργια πρακτική, αλλά ήδη πριν δεκαετίες εφαρμόστηκαν πρωτόκολλα αιμοκάθαρσης και αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητά τους για πραγματοποίηση συνεδριών χωρίς την δημιουργία πήξης. Στο πλαίσιο αυτό, πραγματοποιήθηκε μία προοπτική μελέτη, η οποία αξιολόγησε ένα πρωτόκολλο αιμοκάθαρσης χωρίς αντιπηκτική αγωγή σε μια ομάδα νοσηλευόμενων ασθενών σε ασταθή κατάσταση με σχετικές αντενδείξεις για αντιπηκτική αγωγή (Schwab *et al.*, 1987). Από τις 262 συνεδρίες αιμοκάθαρσης χωρίς αντιπηκτική αγωγή σε 49 ασθενείς, στις 239 συνεδρίες αιμοκάθαρσης, δηλαδή ένα ποσοστό 91% των συνεδριών αυτές ολοκληρώθηκαν επιτυχώς. Περίπου στο 7% των συνεδριών απαιτήθηκε μετατροπή σε σχήμα χαμηλής δόσης ηπαρίνης λόγω θρόμβωσης στο κύκλωμα εξωσωματικής κάθαρσης. Λιγότερο από το 2% των θεραπειών αιμοκάθαρσης οδήγησαν σε θρόμβωση στο εξωσωματικό κύκλωμα, η οποία ήταν ικανή να οδηγήσει σε διακοπή της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Οι χρόνοι μερικής θρομβοπλαστικής και οι ενεργοποιημένοι χρόνοι πήξης δεν μεταβλήθηκαν κατά τη διάρκεια αυτών των θεραπειών αιμοκάθαρσης. Η κάθαρση των

διαλυτών ουσιών, ο ρυθμός υπερδιήθησης και οι μειώσεις της συγκέντρωσης αρτηριακού οξυγόνου και του αριθμού των αιμοπεταλίων δεν διέφεραν από εκείνες των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση με την χρήση της αντιπηκτικής αγωγής. Επίσης, δεν υπήρξαν επεισόδια επιταχυνόμενης αιμορραγίας που να σχετίζονται με αυτή τη μέθοδο αιμοκάθαρσης. Η μελέτη αυτή δείχνει ότι η αιμοκάθαρση χωρίς αντιπηκτική αγωγή μπορεί να είναι αξιόπιστη και αποτελεσματική σε καταστάσεις βεβαίως στενής παρακολούθησης.

Την ίδια περίπου χρονική περίοδο, πραγματοποιήθηκε παρόμοια μελέτη σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, χωρίς την χρήση ηπαρίνης, οι οποίοι όμως ασθενείς είχαν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (Casati *et al.*, 1984). Ειδικότερα, η μελέτη αφορούσε σε 29 ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, όπου πραγματοποιήθηκαν 111 συνεδρίες αιμοκάθαρσης χωρίς την χρήση ηπαρίνης ή κάποια άλλα αντιπηκτικά. Στους ίδιους ασθενείς μετατράπηκε η συνεδρία αιμοκάθαρσης σε αυτή με χαμηλή δόση ηπαρίνης μόλις έπαψε να υφίσταται ο κίνδυνος αιμορραγίας. Στους ίδιους ασθενείς το φίλτρο αιμοκάθαρσης χρειάστηκε να αλλαχθεί σε 11 ασθενείς λόγω μερικής πήξης. Το φαινόμενο αυτό δεν εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της χρήσης χαμηλής δόσης ηπαρίνης. Η συγκριτική αποτελεσματικότητα των δύο τεχνικών αξιολογήθηκε με τη μέτρηση της κάθαρσης της ουρίας και της κρεατινίνης στους ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των εκκαθαρίσεων με χαμηλής δόσης ηπαρίνη και χωρίς ηπαρίνη. Σε 7 από τους 29 ασθενείς, οι μεταβλητές αιμόστασης μελετήθηκαν πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από τους δύο τρόπους θεραπείας. Το ινωδογόνο, ο αριθμός των αιμοπεταλίων, η αντιθρομβίνη III και ο χρόνος προθρομβίνης δεν διέφεραν με τις διαφορετικές διαδικασίες αιμοκάθαρσης. Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, τα επίπεδα του αιμοπεταλιακού παράγοντα 4 (PF4) ήταν σημαντικά υψηλότερα από τις αρχικές τιμές (P μικρότερο από 0,01), χωρίς διαφορά μεταξύ των συνεδριών χωρίς ηπαρίνη και χαμηλής δόσης ηπαρίνη. Τα επίπεδα του ινωδοπεπτιδίου A (FPA) στο πλάσμα παρέμειναν φυσιολογικά κατά τη διάρκεια της χορήγησης χαμηλής δόσης ηπαρίνης, αλλά αυξήθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της συνεδρίας χωρίς ηπαρίνη (P λιγότερο από 0,001). Τα δεδομένα μας δείχνουν ότι η πραγματοποίηση συνεδρίας χωρίς ηπαρίνη είναι εφικτή, με χαμηλό κίνδυνο εξωαγγειακής πήξης. Ο κίνδυνος αιμορραγίας δεν αυξάνεται κατά τη διάρκεια ή μετά την αιμοκάθαρση και ο κίνδυνος ενδοαγγειακής πήξης είναι χαμηλός, όπως επιβεβαιώνεται από την μεμονωμένη αύξηση των επιπέδων FPA στο πλάσμα, χωρίς να συνοδεύεται από μεταβολές σε άλλες μεταβλητές.

Σε μελέτη εφαρμόστηκε πρωτόκολλο χωρίς ηπαρίνη, και αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητά του στην πραγματοποίηση συνεδρίας αιμοκάθαρσης με την αποφυγή

δημιουργίας θρόμβων στο κύκλωμα και το φίλτρο αιμοκάθαρσης (Sahota and Rodby, 2014b). Ένα πρωτόκολλο χωρίς αντιπηκτική αγωγή στο οποίο, (i) το κύκλωμα αιμοκάθαρσης προετοιμάζεται με φυσιολογικό ορό (N/S 0,9%) σε μια προσπάθεια να ξεπλυθεί από όλο τον αέρα το κύκλωμα και το φίλτρο αιμοκάθαρσης, (ii) η ροή αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνεδρίας αιμοκάθαρσης μεγιστοποιείται για να επιτευχθεί ροή έως και 400 ml/min, (iii) το κύκλωμα αιμοκάθαρσης ξεπλένεται κάθε 15 λεπτά με 100 ml NS και (iv) η χρήση αιμοκαθάρσεων που δεν έχουν διεπαφή αίματος- αέρα αναπτύχθηκε και χρησιμοποιείται για όλες τις ενδονοσοκομειακές θεραπείες αιμοκάθαρσης ενηλίκων στο Rush University Medical Center. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογηθεί το ποσοστό πήξης του κυκλώματος αιμοκάθαρσης με την χρήση αυτής της προσέγγισης και να προσδιοριστεί, εάν παράγοντες όπως ο τύπος αγγειακής προσπέλασης, η ροή αίματος, οι πιέσεις των αρτηριακών και φλεβικών αιμοφόρων γραμμών, η ανάγκη αναστροφής των αρτηριακών και φλεβικών γραμμών πρόσβασης για χαμηλή ροή αίματος ή οι υψηλές πιέσεις των φλεβικών ή αρτηριακών αιμοφόρων γραμμών ή η ποσότητα της καθαρής υπερδιήθησης σχετίζονται με την πήξη του κυκλώματος αιμοκάθαρσης. Οι ασθενείς που αποκλείστηκαν από την έρευνα ήταν αυτοί που λάμβαναν στάγδην ορό ηπαρίνης, κλοπιδογρέλη, βαρφαρίνη ή άμεσους αναστολείς της θρομβίνης. Στη διάρκεια της μελέτης πραγματοποιήθηκε εξέταση και ανάλυση δεδομένων από 400 θεραπείες αιμοκάθαρσης σε 400 ενήλικες ασθενείς σε ένα χρονικό διάστημα 10 περίπου μηνών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η αγγειακή προσπέλαση σε αυτούς τους ασθενείς αποτελούνταν από κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες στο 45% των συμμετεχόντων, από αρτηριοφλεβική φίστουλα στο 40% και από μοσχεύματα στο 15% των ασθενών. Η μέση ροή αίματος στις θεραπείες ήταν 378 ± 46 ml/min. Στο 5% των θεραπειών, η αρτηριακή και η φλεβική γραμμή αίματος χρειάστηκε να αντιστραφούν. Μόνο σε 4 από τις 400, το οποίο ισοδυναμεί μόνο με το 1% του συνόλου των θεραπειών παρατηρήθηκε θρόμβωση του κυκλώματος αιμοκάθαρσης. Οι παράγοντες που σχετίστηκαν με την πήξη ήταν οι χαμηλότερες ροές αίματος (225 ± 50 ml/min έναντι 379 ± 44 ml/min), οι υψηλότερες πιέσεις αρτηριακής γραμμής αίματος (-198 ± 24 mmHg έναντι -151 ± 45 mmHg) και η αντιστροφή των αρτηριακών και φλεβικών γραμμών πρόσβασης. Σύμφωνα με τα δεδομένα της ανάλυσης, το πρωτόκολλο χωρίς αντιπηκτική αγωγή επιτρέπει τη διενέργεια ενδονοσοκομειακής αιμοκάθαρσης σε ενήλικες σε όλους τους τύπους αγγειακής προσπέλασης ουσιαστικά χωρίς θρόμβωση του κυκλώματος. Εκείνο που επίσης είναι άξιο παρατήρησης είναι το υψηλό ποσοστό αγγειακής προσπέλασης μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής, καθώς το 45% είναι πολύ υψηλότερο από αυτό που συστήνουν οι διεθνείς οργανισμοί. Παρόμοια τα ευρήματα σε μελέτη σε έξι ουραιμικούς ασθενείς με υψηλό κίνδυνο

αιμορραγίας (Casati *et al.*, 1984). Ειδικότερα, πραγματοποιήθηκαν είκοσι συνεδρίες αιμοκάθαρσης, με τεχνική αποφυγής οποιουδήποτε αντιπηκτικού φαρμάκου πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή σε όλους τους ασθενείς και δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στο ενδογενές σύστημα πήξης που αξιολογήθηκε πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την αιμοκάθαρση. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, τα κυκλώματα και τα φίλτρα δεν χάθηκαν ποτέ λόγω θρόμβωσης ή ρήξης και οι επιδόσεις τους ήταν παρόμοιες με εκείνες που λαμβάνονταν κατά την αιμοκάθαρση με ηπαρίνη. Προτείνεται ότι σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, που χρειάζονται αιμοκάθαρση, η αιμοκάθαρση χωρίς ηπαρίνη είναι δυνατή και ασφαλής. Σημαντικός περιορισμός της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί το γεγονός του πολύ μικρού δείγματος της μελέτης.

Σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη (Campion *et al.*, 2021) πραγματοποιήθηκε μία αναδρομική ανασκόπηση των δεδομένων συνεδριών αιμοκάθαρσης για όλους τους ασθενείς με διάγνωση COVID-19, που έλαβαν θεραπεία αιμοκάθαρσης στο Banner Medical Center Tucson Campus στην Αριζόνα των ΗΠΑ, με τη διάρκεια της μελέτης να είναι μεταξύ Νοεμβρίου 2020 και Ιανουαρίου 2021. Πρωταρχική έκβαση ήταν το ποσοστό πήξης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Δεδομένα από συνεχή θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Συνολικά 330 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη, το 56% από τις συνεδρίες πραγματοποιήθηκαν στη μονάδα ΜΕΘ και 44% σε νοσηλευτικό τμήμα. Το 57% ήταν ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και το 43% ήταν ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου. Η χρήση αντιπηκτικών χρησιμοποιήθηκε στο 38,5% των συνεδριών (ηπαρίνη IVP κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης ήταν στο 12%, συνεχής συστηματική ηπαρίνη ήταν στο 16% και άλλες (βαρφαρίνη, DOAC, Argatroban κ.λπ.) ήταν κατά 11%). Το ποσοστό πήξης ήταν 12%. Δεν υπήρξε διαφορά στο ποσοστό πήξης μεταξύ της ομάδας με αντιπηκτικό έναντι της ομάδας χωρίς αντιπηκτικό (8% έναντι 15%, p value 0,06). Η πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση για την έκβαση της πήξης έδειξε ότι σε σύγκριση με τη μη αντιπηκτική αγωγή, **η συστηματική συνεχής έγχυση ηπαρίνης μείωσε την πήξη κατά 83% (OR 0,17, 95% CI 0,04-0,77, p -value=0,02)** και άλλα αντιπηκτικά μείωσαν την πήξη κατά 91% (OR=0. 09, 95% CI 0,01-0,85). Σε σύγκριση με την φίστουλα, ο προσωρινός καθετήρας αιμοκάθαρσης αύξησε την πήξη κατά 2,9x φορές (OR 2,9, 95% CI 1,10-7,44, p -value=0,03), και κάθε κατά 10 αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, αύξησε την πήξη κατά 4% (OR 1,04, 95% CI 1,01-1,07, p -value=0,01). Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι η μη αντιπηκτική αγωγή και οι προσωρινοί καθετήρες ενέχουν υψηλό κίνδυνο για θρόμβωση σε ασθενείς με COVID που

υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Θα πρέπει σε αυτούς τους ασθενείς, με διάγνωση COVID-19 να εξετάζεται το ενδεχόμενο συνεχούς ηπαρίνης.

Μία ενδιαφέρουσα μελέτη πραγματοποιήθηκε, με βασικό χαρακτηριστικό της την χρήση φίλτρου αιμοκάθαρσης, το οποίο έχει επικάλυψη της μεμβράνης με ηπαρίνη που παράγει τοπική αντιθρομβογόνο δράση, η οποία μπορεί να βοηθήσει σε ορισμένους επιλεγμένους ασθενείς να πραγματοποιήσουν τακτικές συνεδρίες αιμοκάθαρσης χωρίς συστηματική χρήση ηπαρίνης (Guéry *et al.*, 2014b). Σε αυτή την κλινική δοκιμή, στόχος ήταν να γίνει σύγκριση μεταξύ τριών μεθόδων χρόνιας αιμοκάθαρσης σε ασθενείς με αντένδειξη για συστηματική χρήση ηπαρίνης. Η μελέτη ήταν μια ανοικτή μονοκεντρική τυχαιοποιημένη δοκιμή "n-of-one", που διεξήχθη σε ένα μόνο τριτοβάθμιο κέντρο περιθαλψής, προσέλυσε ασθενείς με χρόνια αιμοκάθαρση με αντένδειξη για συστηματική λήψη ηπαρίνης για τουλάχιστον 3 διαδοχικές συνεδρίες. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση με φίλτρο αιμοκάθαρσης AN69ST και τους χορηγήθηκαν τρεις εναλλακτικές διαδικασίες αιμοκάθαρσης με τυχαία σειρά: (a) διαλείπουσες χορηγήσεις (flash) φυσιολογικού ορού, (b) σταθερή έγχυση φυσιολογικού ορού ή (c) επικάλυψη της μεμβράνης με ηπαρίνη πριν από την αιμοκάθαρση. Η πρωταρχική έκβαση ήταν η ανάγκη διακοπής της συνεδρίας αιμοκάθαρσης λόγω συμβάντων πήξης που οφείλονταν είτε σε i) πλήρη πήξη του κυκλώματος, ii) μερική πήξη του κυκλώματος, iii) αύξηση της φλεβικής πίεσης κατά >50% σε σχέση με την αρχική τιμή. Στο τέλος της περιόδου ένταξης στη μελέτη (Μάιος 2007 έως Δεκέμβριος 2008), ο αριθμός των ασθενών που έπρεπε να συμπεριληφθούν (n=75) δεν είχε επιτευχθεί και τελικά μόνο 46 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν και υποβλήθηκαν σε τυχαιοποίηση. Η μελέτη τερματίστηκε και η στατιστική ανάλυση έλαβε υπόψη 224 συνεδρίες αιμοκάθαρσης που πραγματοποιήθηκαν σε 44 ασθενείς με δεδομένα κατάλληλα για ανάλυση. Η προσρόφηση ηπαρίνης συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της ανάγκης διακοπής της συνεδρίας αιμοκάθαρσης λόγω συμβάντων πήξης: αναλογία πιθανοτήτων 0,3 (CI 95% 0,2 έως 0,6, $p<0,001$, σε σύγκριση με τις διαλείπουσες εκροές φυσιολογικού ορού). Η προσρόφηση ηπαρίνης συσχετίστηκε επίσης με υψηλότερες πιθανότητες για τη διενέργεια συνεδριών αιμοκάθαρσης διάρκειας >3 ωρών και για την πλήρη αποκατάσταση του αίματος. Δεν υπήρχαν σημαντικές επιδράσεις της διαδικασίας αιμοκάθαρσης στην απώλεια βάρους, στην online αιμοκάθαρση και στα ανεπιθύμητα συμβάντα. Η μεμβράνη αιμοκάθαρσης AN69ST με επικάλυψη ηπαρίνης είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για την αποφυγή ή την καθυστέρηση των περιστατικών πήξης ανά διαλυτική διαδικασία σε ασθενείς με αντένδειξη για συστηματική αντιπηκτική αγωγή. Ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευθούν με ασφάλεια σε

ασθενείς με ενεργό αιμορραγία, καθώς ενδέχεται να εμφανιστεί ήπια ηπαριναιμία, η οποία δεν αξιολογήθηκε στην παρούσα μελέτη.

Παρόμοια μελέτη διενεργήθηκε για την αξιολόγηση μίας μεμβράνης αιμοκάθαρσης με επικάλυψη ηπαρίνης. Η μελέτη EnoCit σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την απόδοση ενός φίλτρου αιμοκάθαρσης με μικρή δόση ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης με και χωρίς συστηματική αντιπηκτική αγωγή (Francois *et al.*, 2022). Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ένα ενιαίο κέντρο αιμοκάθαρσης, όπου 26 ασθενείς με αιμοκάθαρση που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 617 συνεδρίες αιμοκάθαρσης. Αιμοκάθαρση με χρήση φίλτρου εμποτισμένου με ηπαρίνη σε συνδυασμό με εμπλουτισμένο με κιτρικό διάλυμα 1,0 mmol/L χωρίς συστηματική αντιπηκτική αγωγή, σε σύγκριση με αιμοκάθαρση που πραγματοποιήθηκε με φίλτρο εμποτισμένο με ηπαρίνη με την συστηματική χορήγηση ηπαρίνης. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε μια πρώτη περίοδο 4 εβδομάδων και πέρασαν στην εναλλακτική στρατηγική για μια δεύτερη περίοδο 4 εβδομάδων. Το πρωταρχικό τελικό σημείο ήταν η διαφορά στην Kt/Vurea μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν ο λόγος μείωσης της ουρίας, η απομάκρυνση μεσαίου μορίου, ο χρόνος θεραπείας, η παραγωγή θρομβίνης και η μείωση του όγκου του διαμερίσματος αίματος του φίλτρου αιμοκάθαρσης. Η εκτιμώμενη διαφορά στο Kt/Vurea μεταξύ της ομάδας των ασθενών χωρίς ηπαρίνη και αυτής με την χορήγηση ηπαρίνης ήταν -0,03 (95% CI, -0,06 έως -0,007), τεκμηριώνοντας τη μη κατωτερότητα με μέσο Kt/Vurea $1,47 \pm 0,05$ για την ομάδα χωρίς ηπαρίνη και $1,50 \pm 0,05$ για την ομάδα με ηπαρίνη. Μη κατωτερότητα διαπιστώθηκε επίσης για τους λόγους μείωσης της ουρίας και της β2-μικροσφαιρίνης. Η πρόωρη διακοπή της αιμοκάθαρσης απαιτήθηκε για το 4,2% των συνεδριών μεταξύ 6 ασθενών κατά τη διάρκεια της ομάδας χωρίς ηπαρίνη και για καμία συνεδρία κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης της ομάδας με ηπαρίνη. Ο αποτελεσματικός χρόνος θεραπείας ήταν 236 ± 5 λεπτά για την ομάδα χωρίς ηπαρίνη και 238 ± 1 λεπτά για την ομάδα με θεραπεία με ηπαρίνη. Η παραγωγή θρομβίνης αυξήθηκε και υπήρξε μεγαλύτερη μείωση του όγκου του διαμερίσματος αίματος του φίλτρου αιμοκάθαρσης μετά από θεραπείες με το κιτρικό διάλυμα σε σύγκριση με τις θεραπείες αποκλειστικά με χορήγηση ηπαρίνης.

3.4 Ο ρόλος του νοσηλευτή στην αξιολόγηση της αντιπηκτικής αγωγής.

Οι νοσηλευτές αποτελούν τους επαγγελματίες υγείας που παρέχουν το μεγαλύτερο ποσοστό της φροντίδας των ασθενών σε χρόνια αιμοκάθαρση. Ανάμεσα στα σημαντικά τους

καθήκοντα είναι η αξιολόγηση της αντιπηκτικής αγωγής, των προβλημάτων και των διαταραχών αιμόστασης.

Η αξιολόγηση ξεκινά με την προσέλευση του ασθενούς και πριν τη σύνδεσή του στο μηχάνημα αιμοκάθαρσης. Η λήψη ενός σύντομου ιστορικού που αφορά ερωτήσεις αναφορικά με την ύπαρξη τραυμάτων, πτώσεων, αιματωμάτων, αιμορραγίας, χειρουργικών επεμβάσεων ή οδοντιατρικών πράξεων αποτελούν μερικές από τις ερωτήσεις στο πλαίσιο μίας λίστας ελέγχου (check-list) που θα προλάμβαναν την πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγικού επεισοδίου μετά την χορήγηση ηπαρίνης. Επίσης, θα πρέπει να καταγράφονται και περιστατικά αιμορραγίας από την αγγειακή προσπέλαση μετά την έξοδο του ασθενούς από τη μονάδα αιμοκάθαρσης.

Το επόμενο βήμα αφορά την συστηματική παρακολούθηση της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Θα πρέπει να καταγράφονται περιπτώσεις όπως η παρουσία θρόμβων στην αεροπαγίδα, εξαιρετικά σκούρο αίμα ή σκούρες μαύρες ραβδώσεις στο φίλτρο αιμοκάθαρσης, υψηλές τιμές αρτηριακής και φλεβικής πίεσης και την παρουσία θρόμβων στα τοιχώματα του κυκλώματος αιμοκάθαρσης. Μετά την ολοκλήρωση της συνεδρίας αιμοκάθαρσης, ο νοσηλευτής καταγράφει την καθαρότητα του φίλτρου, την πιθανή ύπαρξη θρόμβων στην αεροπαγίδα, στο κύκλωμα ή και τις βελόνες παρακέντησης καθώς και τη διάρκεια της αιμόστασης μετά την αφαίρεση των βελονών. Εκτός της καταγραφή του είδους και της ποσότητας της χορηγηθείσας ηπαρίνης, σε περίπτωση πραγματοποίησης αιμοκάθαρσης χωρίς ηπαρίνη, θα πρέπει να καταγράφονται ο αριθμός και η ποσότητα των χορηγούμενων δόσεων (flash) φυσιολογικού ορού. Τέλος, οποιαδήποτε αλλαγή στη φαρμακευτική του ασθενούς και ειδικότερα η προσθήκη αντιπηκτικών από ιατρό άλλης ειδικότητας, θα πρέπει να καταγράφεται και να ενημερώνεται άμεσα ο ιατρός νεφρολόγος, που είναι ο θεράπων ιατρός του ασθενούς, πριν τη σύνδεση του ασθενούς στο μηχάνημα αιμοκάθαρσης. Όλα τα παραπάνω θα πρέπει να συνεκτιμηθούν κατά την απόφαση χορήγησης ηπαρίνης και τη ρύθμιση της δοσολογίας της ή την τροποποίηση κατά περίπτωση (Rushing, 2011; Richardson and Whatmore, 2015; Gao *et al.*, 2018; Συργάνης, 2021).

Κεφάλαιο 4. Συμπεράσματα.

Η αντιπηκτική αγωγή κατά την αιμοκάθαρση είναι θεμελιώδης για την διασφάλιση της ομαλής διεξαγωγής της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους αποτελεί την πρώτη επιλογή για αντιπηξία στην αιμοκάθαρση. Ωστόσο, καθώς υπάρχουν πολλοί παράγοντες, που σχετίζονται με τον ασθενή και τις συνθήκες αιμοκάθαρσης, καθιστούν την αντιπηκτική αγωγή μία σύνθετη διαδικασία. Σε κάθε συνεδρία θα πρέπει να αξιολογείται σχολαστικά η αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής λαμβάνοντας υπόψη τους παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω προκειμένου να προληφθούν περιστατικά αιμορραγίας ή πήξης αντίστοιχα.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Abbasi, M. A. hme., Chertow, G. M. and Hall, Y. N. (2010) 'End-stage renal disease', *BMJ Clinical Evidence*, 2010. doi: 10.1007/978-1-4419-5659-0_244.
- Aichi, M. *et al.* (2022) 'Hemodiafiltration Improves Low Levels of Health-Related Quality of Life (Qol) and Nutritional Conditions of Hemodialysis Patients', *ASAIO Journal*, 68(2), pp. 297–302. doi: 10.1097/MAT.0000000000001466.
- Al-Saran, K. A. *et al.* (2010) 'Profile of low molecular weight tinzaparin sodium for anticoagulation during hemodialysis', *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 21(1), p. 43. Available at: <https://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2010;volume=21;issue=1;spage=43;epage=49;aulast=> (Accessed: 7 December 2022).
- Alquwaizani, M. *et al.* (2013) 'Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications', *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*, 1(2), pp. 83–97. doi: 10.1007/S40138-013-0014-6/TABLES/9.
- American Kidney Fund (2022) *Stages of kidney disease*. Available at: <https://www.kidneyfund.org/all-about-kidneys/stages-kidney-disease> (Accessed: 3 December 2022).
- Apsner, R. *et al.* (2005) 'Citrate for long-term hemodialysis: prospective study of 1,009 consecutive high-flux treatments in 59 patients', *Am J Kidney Dis*, 45(3), pp. 557–564. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.12.002.
- Arhuidese, I. J. *et al.* (2018) 'Utilization, patency, and complications associated with vascular access for hemodialysis in the United States', *Journal of Vascular Surgery*, 68(4), pp. 1166–1174. doi: 10.1016/J.JVS.2018.01.049.
- 'ARTIFICIAL KIDNEY' (1945) *Journal of the American Medical Association*, 128(4), pp. 288–289. doi: 10.1001/JAMA.1945.02860210044012.
- Astor, B. C. *et al.* (2011) 'Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease: A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts', *Kidney Int*, 79, pp. 1331–1340.
- Benedum, J. (2003a) '[The early history of the artificial kidney]', *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*, 38(11), pp. 681–688. doi: 10.1055/S-2003-43386.
- Benedum, J. (2003b) 'Die Frühgeschichte der Künstlichen Niere', *Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, 38(11), pp. 681–688. doi: 10.1055/S-2003-43386.
- Benjamin, O. and Lappin, S. L. (2021) 'End-Stage Renal Disease', *StatPearls*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499861/> (Accessed: 3 December 2022).

- Bergmann, C. *et al.* (2018) 'Polycystic kidney disease', *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), pp. 1–24. doi: 10.1038/s41572-018-0047-y.
- Bhuiyan, I., Misskey, J. D. and Hsiang, Y. N. (2022) 'The arteriovenous fistula and the history of a forgotten pioneer.', *Journal of vascular surgery cases and innovative techniques*, 8(4), pp. 688–692. doi: 10.1016/j.jvscit.2022.06.022.
- Blagg, C. R. (1999) 'The Early Years of Chronic Dialysis: The Seattle Contribution', *American Journal of Nephrology*, 19(2), pp. 350–354. doi: 10.1159/000013475.
- Blagg, C. R. (2011) 'The 50th anniversary of long-term hemodialysis: University of Washington Hospital, March 9th, 1960.', *Journal of Nephrology*, 24 Suppl 17(SUPPL. 17), pp. S84-8. doi: 10.5301/JN.2011.6476.
- Brescia, M. J. *et al.* (2009) 'Chronic Hemodialysis Using Venipuncture and a Surgically Created Arteriovenous Fistula', *The New England Journal of Medicine*, 10(1), pp. 193–199. doi: 10.1056/NEJM196611172752002.
- Brunet, P. *et al.* (2008) 'Pharmacodynamics of Unfractionated Heparin During and After a Hemodialysis Session', *American Journal of Kidney Diseases*, 51(5), pp. 789–795. doi: 10.1053/J.AJKD.2007.12.040.
- Buturovic-Ponikvar, J. (2016) 'Is Regional Citrate Anticoagulation the Future of Hemodialysis?', *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 20(3), pp. 234–239. doi: 10.1111/1744-9987.12429.
- Campion, V. M. *et al.* (2021) 'A comparison of clotting rate during hemodialysis in COVID-19 Patients Receiving Anticoagulant vs. No Anticoagulant in an Inpatient Setting', *Journal of the American Society of Nephrology*, pp. 105–106.
- Casati, S. *et al.* (1984) 'Hemodialysis without anticoagulants: efficiency and hemostatic aspects.', *Clinical Nephrology*, 21(2), pp. 102–105. Available at: <https://europepmc.org/article/med/6723110> (Accessed: 21 December 2022).
- CDC (2021) *Chronic Kidney Disease in the United States, 2021*. Available at: <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/ckd-national-facts.html> (Accessed: 3 December 2022).
- Chadban, S. J. and Atkins, R. C. (2005) 'Glomerulonephritis', *The Lancet*, 365(9473), pp. 1797–1806. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66583-X.
- Chazot, C. and Paris, A. (2009) 'Managing dry weight and hypertension in dialysis patients: Still a challenge for the nephrologist in 2009? Thorough CrITICAL APPrAISAL Managing dry weight and hypertension in dialysis patients: still a challenge for the nephrologist in 2009?', *Article in Journal of Nephrology*, 22, pp. 587–597. Available at: www.sin-italy.org/jnonline-

www.jnephrol.com (Accessed: 5 December 2022).

- Chen, Y. C. *et al.* (2020) 'Relationship between Dialysis Adequacy and Quality of Life in Long-Term Peritoneal Dialysis Patients', *Peritoneal Dialysis International*, 20(5), pp. 534–540. doi: 10.1177/089686080002000508.
- Ciccone, M. M. *et al.* (2014) 'Bemiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: A review', *Vascular Pharmacology*, 62(1), pp. 32–37. doi: 10.1016/J.VPH.2014.03.001.
- Cimino, J. E., Brescia, M. J. and Aboody, R. (2009) 'Simple Venipuncture for Hemodialysis', *The New England Journal of Medicine*, 267(12), pp. 608–609. doi: 10.1056/NEJM196209202671207.
- Clark, P. B. and Parsons, F. M. (1966) 'Routine Use of the Scribner Shunt for Haemodialysis', *British Medical Journal*, 1, pp. 1200–1202. doi: 10.1136/bmj.1.5497.1200.
- Claudel, S. E., Miles, L. A. and Murea, M. (2021) 'Anticoagulation in hemodialysis: A narrative review', *Seminars in Dialysis*, 34(2), pp. 103–115. doi: 10.1111/SDI.12932.
- Coca, S. G., Singanamala, S. and Parikh, C. R. (2012) 'Chronic kidney disease after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis', *Kidney International*, 81(5), pp. 442–448. doi: 10.1038/KI.2011.379.
- Cole, J. J. *et al.* (1986) 'Early History of the Seattle Dialysis Programs as Told in the Transactions—American Society for Artificial Internal Organs', *Artificial Organs*, 10(4), pp. 266–271. doi: 10.1111/j.1525-1594.1986.tb02563.x.
- Cronin, R. E. and Reilly, R. F. (2010a) 'Unfractionated Heparin for Hemodialysis: Still the Best Option', *Seminars in Dialysis*, 23(5), pp. 510–515. doi: 10.1111/J.1525-139X.2010.00770.X.
- Cronin, R. E. and Reilly, R. F. (2010b) 'Unfractionated Heparin for Hemodialysis: Still the Best Option', *Seminars in Dialysis*, 23(5), pp. 510–515. doi: 10.1111/J.1525-139X.2010.00770.X.
- Dager, W. E. and Kiser, T. H. (2010) 'Systemic Anticoagulation Considerations in Chronic Kidney Disease', *Advances in Chronic Kidney Disease*, 17(5), pp. 420–427. doi: 10.1053/J.ACKD.2010.06.002.
- Davenport, A. (2008) 'Low-molecular-weight heparin for routine hemodialysis', *Hemodialysis International*, 12(SUPPL. 2). doi: 10.1111/J.1542-4758.2008.00322.X.
- Davenport, A. (2009) 'Review article: Low-molecular-weight heparin as an alternative anticoagulant to unfractionated heparin for routine outpatient haemodialysis treatments', *Nephrology*, 14(5), pp. 455–461. doi: 10.1111/J.1440-1797.2009.01135.X.
- Davenport, A. (2011a) 'Optimization of heparin anticoagulation for hemodialysis', *Hemodialysis International*, 15(SUPPL. 1). doi: 10.1111/J.1542-4758.2011.00601.X.

- Davenport, A. (2011b) 'What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis?', *Nature Reviews Nephrology* 2011 7:9, 7(9), pp. 499–508. doi: 10.1038/nrneph.2011.88.
- Davenport, A. (2013) 'The rationale for the use of low molecular weight heparin for hemodialysis treatments', *Hemodialysis International*, 17(SUPPL1), pp. S28–S32. doi: 10.1111/HDI.12086.
- Dawids, S. and Boe, C. (1977a) 'A New Parallel Plate Dialyser: Description of Design and in Vitro Performance', *Acta Medica Scandinavica*, 202(607 S), pp. 17–25. doi: 10.1111/J.0954-6820.1977.TB18039.X.
- Dawids, S. and Boe, C. (1977b) 'A New Parallel Plate Dialyser', *Acta Medica Scandinavica*, 202(S607), pp. 7–16. doi: 10.1111/J.0954-6820.1977.TB18038.X.
- Despopoulos, A. and Silbernagl, S. (1989) 'Εγχειρίδιο Φυσιολογίας Με Έγχρωμο Άτλαντα', in. Λίτσας. Available at: <https://www.palaiobibliopolio.gr/Εγχειρίδιο-Φυσιολογίας-Με-Έγχρωμο-Άτλαντα-p-48303.html> (Accessed: 1 December 2022).
- Dunea, G. (2020) 'Belding Scribner and his arteriovenous Teflon shunt', *Hektoen International*. Available at: <https://hekint.org/2020/06/19/belding-scribner-and-his-arteriovenous-teflon-shunt/> (Accessed: 5 December 2022).
- Ethier, J. *et al.* (2008) 'Vascular access use and outcomes: an international perspective from the dialysis outcomes and practice patterns study', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(10), pp. 3219–3226. doi: 10.1093/NDT/GFN261.
- Featherstone, P. J. and Ball, C. M. (2019) 'A brief history of haemodialysis and continuous renal replacement therapy', *Anaesthesia and Intensive Care*, 47(3), pp. 220–222. doi: 10.1177/0310057X19853391.
- Fischer, K. G. (2007) 'Essentials of anticoagulation in hemodialysis', *Hemodialysis International*, 11(2), pp. 178–189. doi: 10.1111/J.1542-4758.2007.00166.X.
- François, K. *et al.* (2022) 'Dialyzer Performance During Hemodialysis Without Systemic Anticoagulation Using a Heparin-Grafted Dialyzer Combined With a Citrate-Enriched Dialysate: Results of the Randomized Crossover Noninferiority EvoCit Study', *American Journal of Kidney Diseases*, 79(1), pp. 79-87.e1. doi: 10.1053/J.AJKD.2021.04.004.
- Friedman, E. A. (2009) 'Willem Johan “Pim” Kolff', *Dialysis & Transplantation*, 38(5), pp. 180–182. doi: 10.1002/DAT.20335.
- Fukuhara, S. *et al.* (2003) 'Health-related quality of life among dialysis patients on three continents: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study', *Kidney International*, 64(5), pp. 1903–1910. doi: 10.1046/J.1523-1755.2003.00289.X.
- Gao, J. L. *et al.* (2018) 'Construction of nursing-sensitive quality indicators for haemodialysis using

- Delphi method', *Journal of Clinical Nursing*, 27(21–22), pp. 3920–3930. doi: 10.1111/JOCN.14607.
- Gilory, A. . (2019) *Ανατομία του Ανθρώπου*. Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας.
- Glasscock, R. J., Delanaye, P. and Rule, A. D. (2020) 'Should the definition of CKD be changed to include age-adapted GFR criteria? YES', *Kidney International*, 97(1), pp. 34–37. doi: 10.1016/j.kint.2019.08.033.
- Gottschalk, C. W. and Fellner, S. K. (1997) 'History of the science of dialysis', *American Journal of Nephrology*, 17(3–4), pp. 289–298. doi: 10.1159/000169116.
- Grams, M. E. *et al.* (2015) 'A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Age, Race, and Sex With Acute Kidney Injury', *American Journal of Kidney Diseases*, 66(4), pp. 591–601. doi: 10.1053/J.AJKD.2015.02.337.
- Group, K. D. I. G. O. (KDIGO) C. W. (2013) 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease', *Kidney Int Suppl*, 3, pp. 1–150.
- Guarino, J. R. and Guarino, L. J. (1952) 'An artificial kidney - A simplified apparatus', *Science*, 115(2985), pp. 285–288. doi: 10.1126/SCIENCE.115.2985.285.
- Guéry, B. *et al.* (2014a) 'Hemodialysis without Systemic Anticoagulation: A Prospective Randomized Trial to Evaluate 3 Strategies in Patients at Risk of Bleeding', *PLOS ONE*, 9(5), p. e97187. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0097187.
- Guéry, B. *et al.* (2014b) 'Hemodialysis without Systemic Anticoagulation: A Prospective Randomized Trial to Evaluate 3 Strategies in Patients at Risk of Bleeding', *PLOS ONE*, 9(5), p. e97187. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0097187.
- Harris, P. C. and Torres, V. E. (2009) 'Polycystic Kidney Disease', *Annual Review of Medicine*, 60, p. 321. doi: 10.1146/ANNUREV.MED.60.101707.125712.
- Hirsh, J. *et al.* (2001) 'Mechanism of Action and Pharmacology of Unfractionated Heparin', *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21(7), pp. 1094–1096. doi: 10.1161/HQ0701.093686.
- Kandil, H. *et al.* (2014) 'Arteriovenous fistula survival with buttonhole (constant site) cannulation for hemodialysis access', *ASAIO Journal*, 60(1), pp. 95–98. doi: 10.1097/MAT.0000000000000018.
- Von Kaulla, K. N. *et al.* (1966) 'Blood Coagulation in Uremic Patients Before and After Hemodialysis and Transplantation of the Kidney', *Archives of Surgery*, 92(2), pp. 184–191. doi: 10.1001/ARCHSURG.1966.01320200024004.
- Kessler, M., Moureau, F. and Nguyen, P. (2015) 'Anticoagulation in Chronic Hemodialysis: Progress Toward an Optimal Approach', *Seminars in Dialysis*, 28(5), pp. 474–489. doi: 10.1111/SDI.12380.

- Kher, V. (2002) 'End-stage renal disease in developing countries', *Kidney International*, 62(1), pp. 350–362. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00426.x.
- Klinkmann, H. (1990) 'Historical overview of renal failure therapy--a homage to Nils Alwall.', *Contributions to nephrology*, 78, pp. 1–23. doi: 10.1159/000418265.
- Klinkmann, H. and Kjellstrand, C. M. (1987) 'Professor Nils Alwall — In Memoriam', *Uremia Therapy*, pp. 1–2. doi: 10.1007/978-3-642-72720-7_1.
- Kolff, W. J. and Henderson, L. W. (2009) 'A Tribute to Willem Johan Kolff, M.D., 1912–2009', *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(5), pp. 923–924. doi: 10.1681/ASN.2009030236.
- Krasinski, Z. *et al.* (2020) 'Acute Renal Failure/Acute Kidney Injury (AKI) Associated with Endovascular Procedures', *Diagnostics*, 10(5), p. 274. doi: 10.3390/DIAGNOSTICS10050274.
- Kumbar, L. and Yee, J. (2019) 'Current Concepts in Hemodialysis Vascular Access Infections', *Advances in Chronic Kidney Disease*, 26(1), pp. 16–22. doi: 10.1053/J.ACKD.2018.10.005.
- Kurkus, J. and Ostrowski, J. (2019) 'Nils Alwall and his artificial kidneys: Seventieth anniversary of the start of serial production', *Artificial Organs*, 43(8), pp. 713–718. doi: 10.1111/AOR.13545.
- Lazrak, H. H. *et al.* (2017) 'Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis', *BMC Nephrology*, 18(1), pp. 1–12. doi: 10.1186/S12882-017-0596-4/FIGURES/4.
- Lemone, P., Burke, K. and Bauldoff, G. (2014) *ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ - ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ (ΠΡΩΤΟΣ ΤΟΜΟΣ)* / . ΑΘΗΝΑ: ΛΑΓΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ. Available at: <https://www.politeianet.gr/books/9789607875815-lemone-priscilla-lagos-dimitrios-iatrikes-ekdoseis-pathologiki-cheirurgiki-nosileutiki-protos-tomos-314144> (Accessed: 17 November 2022).
- Lim, W., Cook, D. J. and Crowther, M. A. (2004) 'Safety and Efficacy of Low Molecular Weight Heparins for Hemodialysis in Patients with End-Stage Renal Failure: A Meta-analysis of Randomized Trials', *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(12), pp. 3192–3206. doi: 10.1097/01.ASN.0000145014.80714.35.
- Lok, C. E. *et al.* (2020) 'KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update', *American Journal of Kidney Diseases*, 75(4), pp. S1–S164. doi: 10.1053/J.AJKD.2019.12.001.
- Luke, R. G. (1998) 'Chronic Renal Failure — A Vasculopathic State', *The New England Journal of Medicine*, 339(12), pp. 841–843. doi: 10.1056/NEJM199809173391211.
- Lyseng-Williamson, K. A. (2013) 'Bemiparin: A guide to its use in thromboprophylaxis and the treatment of deep vein thrombosis', *Drugs and Therapy Perspectives*, 29(2), pp. 27–33. doi:

10.1007/S40267-012-0009-5/TABLES/4.

- Mapes, D. L. *et al.* (2004) 'Health-related quality of life in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)', *American Journal of Kidney Diseases*, 44(SUPPL. 2), pp. 54–60. doi: 10.1053/J.AJKD.2004.08.012.
- Martínez-González, J. and Rodríguez, C. (2014) 'New challenges for a second-generation low-molecular-weight heparin: focus on bemiparin', *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 8(5), pp. 625–634. doi: 10.1586/ERC.10.35.
- Masud, A. *et al.* (2018) 'The Complications of Vascular Access in Hemodialysis', *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 44(1), pp. 57–59. doi: 10.1055/S-0037-1606180/ID/JR02492-19.
- Merrill, J. P. (1984) 'The Legacy of "Pim" Kolff', *Nephron*, 36(3), pp. 153–155. doi: 10.1159/000183143.
- Molino, D., De Lucia, D. and De Santo, N. G. (2006) 'Coagulation Disorders in Uremia', *Seminars in Nephrology*, 26(1), pp. 46–51. doi: 10.1016/J.SEMNEPHROL.2005.06.011.
- Moore, B. J. and Torio, C. M. (2017) *Acute Renal Failure Hospitalizations, 2005-2014, HCUP*. Available at: www.hcupnet.ahrq.gov/. (Accessed: 3 December 2022).
- Morrissey, M. (2012) 'Willem J kolff (1911-2009): Physician, Inventor and pioneer: Father of artificial Organs', *Journal of Medical Biography*, 20(3), pp. 136–138. doi: 10.1258/jmb.2012.012030.
- Mulloy, B. *et al.* (2016) 'Pharmacology of Heparin and Related Drugs', *Pharmacological Reviews*, 68(1), pp. 76–141. doi: 10.1124/PR.115.011247.
- Murea, M. *et al.* (2019) 'Vascular access for hemodialysis: A perpetual challenge', *Seminars in Dialysis*, 32(6), pp. 527–534. doi: 10.1111/SDI.12828.
- Nadarajah, L. *et al.* (2015) 'Major bleeding in hemodialysis patients using unfractionated or low molecular weight heparin: a single-center study.', *Clinical Nephrology*, 84(5), pp. 274–279. doi: 10.5414/CN108624.
- National Center for Health Statistics (2016) *Vital and Health Statistics. Series 2, Number 165, (4/2014)*.
- Oda, T. and Yoshizawa, N. (2021) 'Factors Affecting the Progression of Infection-Related Glomerulonephritis to Chronic Kidney Disease', *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol. 22, Page 905, 22(2), p. 905. doi: 10.3390/IJMS22020905.
- OECD (2021) *Health at a Glance 2021 OECD INDICATORS*. Available at: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/ae3016b9-en.pdf?expires=1637171509&id=id&accname=guest&checksum=F5EC5E2B30227D50CD166A0>

693DF5814 (Accessed: 17 November 2021).

- Ortega, L. M. and Fornoni, A. (2010) 'International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research Role of cytokines in the pathogenesis of acute and chronic kidney disease, glomerulonephritis, and end-stage kidney disease', *International Journal of Interferon*, 2010, pp. 49–62. Available at: <https://www.dovepress.com/> (Accessed: 3 December 2022).
- Ouseph, R. and Ward, R. A. (2000) 'Anticoagulation for intermittent hemodialysis', *Seminars in Dialysis*, 13(3), pp. 181–187. doi: 10.1046/J.1525-139X.2000.00052.X.
- Paluchamy, T. and Vaidyanathan, R. (2018) 'Effectiveness of intradialytic exercise on dialysis adequacy, physiological parameters, biochemical markers and quality of life – A pilot study', *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 29(4), p. 910. doi: 10.4103/1319-2442.239661.
- Paskalev, D. (2001) 'Georg Haas (1886-1971): The forgotten hemodialysis pioneer', *undefined*.
- Pauwels, R. *et al.* (2014) 'Bedside monitoring of anticoagulation in chronic haemodialysis patients treated with tinzaparin', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(5), pp. 1092–1096. doi: 10.1093/NDT/GFT508.
- Pettigrew, M. *et al.* (2011a) 'Tinzaparin reduces health care resource use for anticoagulation in hemodialysis', *Hemodialysis International*, 15(2), pp. 273–279. doi: 10.1111/J.1542-4758.2011.00531.X.
- Pettigrew, M. *et al.* (2011b) 'Tinzaparin reduces health care resource use for anticoagulation in hemodialysis', *Hemodialysis International*, 15(2), pp. 273–279. doi: 10.1111/J.1542-4758.2011.00531.X.
- Polkinghorne, K. R. and Vieceilli, A. K. (2022) 'Vascular Access for Hemodialysis', *Evidence-Based Nephrology*, pp. 66–90. doi: 10.1002/9781119105954.CH44.
- Pon, T. K. *et al.* (2014) 'Subcutaneous Enoxaparin for Therapeutic Anticoagulation in Hemodialysis Patients', *Thrombosis Research*, 133(6), pp. 1023–1028. doi: 10.1016/J.THROMRES.2014.03.036.
- Richardson, A. and Whatmore, J. (2015) 'Nursing essential principles: continuous renal replacement therapy', *Nursing in Critical Care*, 20(1), pp. 8–15. doi: 10.1111/NICC.12120.
- Roetker, N. S. *et al.* (2022) 'Hemodialysis Vascular Access and Risk of Major Bleeding, Thrombosis, and Cardiovascular Events: A Cohort Study', *Kidney Medicine*, 4(6), p. 100456. doi: 10.1016/J.XKME.2022.100456.
- Ross, S. (2011) 'Anticoagulation in Intermittent Hemodialysis: Pathways, Protocols, and Pitfalls', *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 41(1), pp. 163–175. doi: 10.1016/j.cvsm.2010.12.001.
- Rushing, J. (2011) 'Caring for a patient's vascular access for hemodialysis', *Nursing Management*,

- 41(10), p. 47. doi: 10.1097/01.NURSE.0000388519.08772.EB.
- Sahota, S. and Rodby, R. (2014a) 'Inpatient hemodialysis without anticoagulation in adults', *Clinical Kidney Journal*, 7(6), pp. 552–556. doi: 10.1093/CKJ/SFU114.
- Sahota, S. and Rodby, R. (2014b) 'Inpatient hemodialysis without anticoagulation in adults', *Clinical Kidney Journal*, 7(6), pp. 552–556. doi: 10.1093/CKJ/SFU114.
- Sawhney, S. and Fraser, S. D. (2017) 'Epidemiology of AKI: Utilizing Large Databases to Determine the Burden of AKI', *Advances in Chronic Kidney Disease*, 24(4), pp. 194–204. doi: 10.1053/J.ACKD.2017.05.001.
- Schrier, R. W. *et al.* (2004) 'Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy', *The Journal of Clinical Investigation*, 114(1), pp. 5–14. doi: 10.1172/JCI22353.
- Schwab, S. J. *et al.* (1987) 'Hemodialysis without anticoagulation: One-year prospective trial in hospitalized patients at risk for bleeding', *The American Journal of Medicine*, 83(3), pp. 405–410. doi: 10.1016/0002-9343(87)90748-0.
- Shantha, G. P. S. *et al.* (2015) 'Efficacy and safety of low molecular weight heparin compared to unfractionated heparin for chronic outpatient hemodialysis in end stage renal disease: Systematic review and meta-analysis', *PeerJ*, 2015(3), p. e835. doi: 10.7717/PEERJ.835/SUPP-7.
- Sharif-Askari, F. S. *et al.* (2014) 'Adverse Outcomes of Anticoagulant Use among Hospitalized Patients with Chronic Kidney Disease: A Comparison of the Rates of Major Bleeding Events between Unfractionated Heparin and Enoxaparin', *PLOS ONE*, 9(9), p. e106517. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0106517.
- Shen, J. I. and Winkelmayer, W. C. (2012) 'Use and Safety of Unfractionated Heparin for Anticoagulation During Maintenance Hemodialysis', *American Journal of Kidney Diseases*, 60(3), pp. 473–486. doi: 10.1053/J.AJKD.2012.03.017.
- Singer, R. F. *et al.* (2016) 'Regional citrate anticoagulation in hemodialysis: An observational study of safety, efficacy, and effect on calcium balance during routine care', *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, 3(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/S40697-016-0113-X/FIGURES/2.
- Singh, D. and Harita, C. (2019) 'A tribute to the inventor of arteriovenous fistula for hemodialysis: James E Cimino', *Indian Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 6(2), p. 127. doi: 10.4103/IJVES.IJVES_20_19.
- Skeggs, L. T. and Leonards, J. R. (1948) 'Studies on an artificial kidney: I. Preliminary results with a new type of continuous dialyzer', *Science*, 108(2800), pp. 212–213. doi: 10.1126/SCIENCE.108.2800.212/ASSET/53F4BAD2-FFE9-4F1C-BA19-A05E97FCCC2D/ASSETS/SCIENCE.108.2800.212.FP.PNG.

- Slowinski, T. *et al.* (2015) 'Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: The Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study', *Critical Care*, 19(1), pp. 1–11. doi: 10.1186/S13054-015-1066-7/FIGURES/4.
- Sridharan, S. *et al.* (2012) 'Dalteparin Dosing in High-Flux Haemodialysis and Haemodiafiltration', *Nephron Clinical Practice*, 122(1–2), pp. 53–57. doi: 10.1159/000348830.
- Stevens, P. E. and Davies, S. P. (1990) 'Artificial kidneys', *Baillière's Clinical Anaesthesiology*, 4(2), pp. 503–529. doi: 10.1016/S0950-3501(05)80297-1.
- Suranyi, M. and Chow, J. S. (2010) 'Review: anticoagulation for haemodialysis', *Nephrology (Carlton)*, 15, pp. 386–392.
- Suranyi, Michael and Chow, J. S. F. (2010) 'Review: Anticoagulation for haemodialysis', *Nephrology*, 15(4), pp. 386–392. doi: 10.1111/J.1440-1797.2010.01298.X.
- Susantitaphong, P. *et al.* (2012) 'GFR at Initiation of Dialysis and Mortality in CKD: A Meta-analysis', *American Journal of Kidney Diseases*, 59(6), p. 829. doi: 10.1053/J.AJKD.2012.01.015.
- Szeto, C. C. *et al.* (2000) 'Importance of dialysis adequacy in mortality and morbidity of Chinese CAPD patients', *Kidney International*, 58(1), pp. 400–407. doi: 10.1046/J.1523-1755.2000.00179.X.
- Szeto, C. C. *et al.* (2001) 'Impact of Dialysis Adequacy on the Mortality and Morbidity of Anuric Chinese Patients Receiving Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis', *Journal of the American Society of Nephrology*, 12(2), pp. 355–360. doi: 10.1681/ASN.V122355.
- Teschan, P. E. (1998) 'Kolff's credo: new ways of thinking!', *Artificial organs*, 22(11), pp. 934–937. doi: 10.1046/J.1525-1594.1998.06238.X.
- Twardowski, Z. J. (2008) 'History of hemodialyzers' designs', *Hemodialysis International*, 12(2), pp. 173–210. doi: 10.1111/j.1542-4758.2008.00253.x.
- TWARDOWSKI, Z. J. (2000) 'Hemodialysis for treatment of', *The International Journal of Artificial Organs*, 23(12), pp. 791–797.
- USRDS (2022) *United States Renal Data System | USRDS | NIDDK*. Available at: <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/usrds> (Accessed: 3 December 2022).
- Vaidya, S. R. and Aeddula, N. R. (2022) 'Chronic Renal Failure', *The Scientific Basis of Urology, Second Edition*, pp. 257–264. doi: 10.29309/tpmj/2009.16.04.2736.
- 'Vascular Access' (2009) in *Manual of Clinical Dialysis*. Boston, MA: Springer, Boston, MA, pp. 37–58. doi: 10.1007/978-0-387-09651-3_4.

- Vienken, J. (2012) 'Hemodialysis as an experimental therapy: Georg Haas and the first clinical treatment of a human kidney patient', *Dialysis: History, Development and Promise*, pp. 43–50. doi: 10.1142/9789814289764_0007.
- Vienken, J., Klinkmann, H. and Rakhorst, G. (2009) “‘Inventions can’t wait’: a tribute to Willem Johan Kolff.”, *The International journal of artificial organs*, 32(4), pp. 191–198. doi: 10.1177/039139880903200402.
- Weening, J. J. *et al.* (2004) 'The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited', *Kidney International*, 65(2), pp. 521–530. doi: 10.1111/J.1523-1755.2004.00443.X.
- Wetzels, J. F. M. *et al.* (2007) 'Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: The Nijmegen Biomedical Study', *Kidney International*, 72(5), pp. 632–637. doi: 10.1038/SJ.KI.5002374.
- Wilson, P. D. (2004) 'Polycystic Kidney Disease', *The New England Journal of Medicine*, 350(2), pp. 151–164. doi: 10.1056/NEJMRA022161.
- Winyard, P. and Chitty, L. (2001) 'Dysplastic and polycystic kidneys: diagnosis, associations and management', *Prenatal Diagnosis*, 21(11), pp. 924–935. doi: 10.1002/PD.208.
- Wizemann, V. and Benedum, J. (1994) 'Nephrology Dialysis Transplantation 70th Anniversary of Haemodialysis — The pioneering contribution of Georg Haas (1886–1971)', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 9(12), pp. 1829–1831. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a092775.
- Wizemann, V. and Ritz, E. (1998) 'Georg Haas: A forgotten pioneer of haemodialysis', *Nephrology*, 4(4), pp. 229–234. doi: 10.1111/J.1440-1797.1998.TB00352.X.
- ΒΑΡΣΑΜΙΔΗΣ, Κ. (2016) *ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ*. UNIVERSITY STUDIO PRESS.
- Δημητριάδης, Γ., Μυγδάλης, Η. and Τεντολούρης, Ν. (2021) *ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ*.
- Κοσμάδακης, Γ. (2012) *Αιμοκάθαρση: Οδηγός για το Νοσηλευτικό Προσωπικό*. Αθήνα: Εκδόσεις Ροτόντα. Available at: <https://www.public.gr/product/books/greek-books/natural-science/iatriki/aimokatharsi/1623921> (Accessed: 5 December 2022).
- Στεφανίδης, Ι. (2020) *Θέματα νεφρολογίας*. Νέον Ιατρικές Εκδόσεις. Available at: <https://www.protoporia.gr/stefanidhs-iwannhs-8emata-nefrologias-9786188415041.html> (Accessed: 4 December 2022).
- Συργκάνης, Χ. (2021) *Αιμοκάθαρση με Τεχνητό Νεφρό για Τελικό Στάδιο Χρόνιας Νεφρικής Νόσου*. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Ροτόντα. Available at: <https://www.vasiliadis-books.gr/shop/αιμοκάθαρση-με-τεχνητό-νεφρό-για-τελι/> (Accessed: 6 December 2022).