



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

***"Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ
ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ Ή ΜΟΣΧΕΥΜΑ
ΓΙΑ ΑΙΜΟΔΙΥΛΙΣΗ"***

υπό

ΔΗΜΟΥ ΕΛΕΝΗ

Ειδικευόμενης Νεφρολογίας

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

Λάρισα, 2025

Επιβλέπων: Σπανός Κωνσταντίνος

*Αναπληρωτής Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΠΑΝΟΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

2. ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ν. ΚΟΥΒΕΛΟΣ

*Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής και Ενδοαγγειακής Χειρουργικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*

3. ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΡΟΥΣΑΣ

Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ ΜΑΤΣΑΓΚΑΣ

Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Effect of antithrombotic agents on outcome of AV Fistula or graft made for hemodialysis access in patients with end stage renal disease

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνησή της.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Σπανό Κωνσταντίνο , για τις υποδείξεις του και την υποστήριξή του στις απορίες που μου προέκυψαν κατά τη διάρκεια της συγγραφής.

Επίσης, ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής, για την πολύτιμη συμβολή τους και τις εποικοδομητικές τους παρατηρήσεις κατά την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου και στο συνάδελφο και φίλο μου, Γιώργο Λάγγα , για όλη τη στήριξη και τη συμπαράστασή τους καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής μου.

Περίληψη

Η τελικού σταδίου νεφρική νόσος (ESRD) απαιτεί αγγειακή προσπέλαση μέσω αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (AVF) ή αρτηριοφλεβικού μοσχεύματος (AVG) για την επίτευξη αιμοκάθαρσης. Η διατήρηση της βατότητας αυτών των προσπελάσεων και η πρόληψη επιπλοκών όπως η θρόμβωση, η λοίμωξη και η στένωση είναι κρίσιμης σημασίας. Ο σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης ήταν η αξιολόγηση του ρόλου της αντιθρομβωτικής αγωγής στη βατότητα της AVF ή AVG. Πραγματοποιήθηκε εκτενής αναζήτηση στη βιβλιογραφία έως τον Μάρτιο του 2025. Συμπεριλήφθηκαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που συνέκριναν ενεργή φαρμακευτική αγωγή με εικονικό φάρμακο (placebo) σε ασθενείς με AVF ή AVG. Δεκαπέντε μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης για ποιοτική ανάλυση των δεδομένων. Εξετάστηκαν αντιαιμοπεταλιακά (π.χ. τικλοπιδίνη, ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη), αντιπηκτικά (βαρφαρίνη) και άλλες ουσίες (π.χ. ιχθυέλαιο). Η τικλοπιδίνη παρουσίασε ενδεχόμενη βραχυπρόθεσμη ωφέλεια στη βατότητα αγγειακών μοσχευμάτων σε τρεις μικρές μελέτες. Για τις υπόλοιπες ουσίες τα δεδομένα δεν επαρκούν για ασφαλή συμπεράσματα, λόγω περιορισμένου αριθμού μελετών, μικρών δειγμάτων, ετερογένειας και ελλιπούς αναφοράς αποτελεσμάτων. Λίγες μελέτες αξιολόγησαν δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία όπως οι επιπλοκές ή οι παρεμβάσεις. Ο συνδυασμός ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη όχι μόνο δεν προλαμβάνει τη θρόμβωση, αλλά και αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Συμπερασματικά, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη συστηματική χρήση φαρμακευτικών επικουρικών θεραπειών για τη διατήρηση της βατότητας των AVF ή AVG, με εξαίρεση το πιθανό βραχυπρόθεσμο όφελος της τικλοπιδίνης. Απαιτούνται περαιτέρω ποιοτικές μελέτες για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας αυτών των θεραπειών.

Λέξεις- Κλειδιά: Αρτηριοφλεβική επικοινωνία, Αρτηριοφλεβικό μόσχευμα, αντιθρομβωτική αγωγή, ωρίμανση, βατότητα, αιμοκάθαρση, θρόμβωση, αιμορραγία, PTA, ESRD, XNNTΣ

Abstract

End-stage renal disease (ESRD) often necessitates vascular access via an arteriovenous fistula (AVF) or an arteriovenous graft (AVG) to enable haemodialysis. Maintaining the patency of these access sites and preventing complications such as thrombosis, infection, and stenosis is of critical importance. The aim of this systematic review was to evaluate the effect of various antithrombotic agents on AVF or AVG patency. An extensive literature search was conducted up to March 2025. Randomised controlled trials comparing active drug treatment with placebo in patients with AVF or AVG were included. Fifteen studies met the inclusion criteria for qualitative analysis. Antiplatelet agents (e.g., ticlopidine, aspirin, clopidogrel), anticoagulants (warfarin), and other agents (e.g., fish oil, glyceryl trinitrate) were assessed. Ticlopidine showed a potential short-term benefit for vascular access patency in three small studies. For the remaining agents, evidence was insufficient to draw firm conclusions due to the limited number of studies, small sample sizes, heterogeneity, and incomplete outcome reporting. Few studies assessed secondary outcomes such as complications or reinterventions. The combination of aspirin with clopidogrel not only failed to prevent thrombosis but also significantly increased the risk of bleeding. In conclusion, there is currently insufficient evidence to support the routine use of adjuvant pharmacological therapies to maintain AVF or AVG patency, with the exception of the possible short-term benefit of ticlopidine. Further high-quality studies are needed to confirm the efficacy and safety of these treatments.

Key words: End-stage renal disease (ESRD), arteriovenous fistula (AVF), arteriovenous graft (AVG), vascular access, haemodialysis, patency, thrombosis, antiplatelet therapy, anticoagulants, adjuvant drug therapy

Ευρετήριο αρκτικόλεξων / ακρωνύμιων:

ARR: Απόλυτη μείωση κινδύνου

AVF: Αρτηριοφλεβικό Συρίγγιο/Επικοινωνία

AVG: Αρτηριοφλεβικό Μόσχευμα

cAMP : Κυκλική Μονοφωσφορική Αδενοσίνη

cGMP : Κυκλική Μονοφωσφορική Γουανίνη

COX: Κυκλοοξυγενάση

DOACs: Direct Oral Anticoagulants / Νεότερα από του στόματος Αντιπηκτικά

ESRD: Τελικού Σταδίου Νεφρική Νόσος

GFR: Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης

HIT : Heparin-Induced Thrombocytopenia

HXMB : Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους

PAR-1: Protease-Activated Receptor-1

PDE-3 : Φωσφοδιεστεράση 3

PDE-5 : Φωσφοδιεστεράση-5

PGH2: Προσταγλανδίνη

PGI2: Προστακυκλίνη

PTFE: Polytetrafluoroethylene

RCT: Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη

RRR: Σχετική μείωση κινδύνου

TXA2: Θρομβοξάνη

UFH : Unfractionated Heparin, Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη

VKA : Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

ΚΦΚ: Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας

OEM: Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

XNB: Χρόνια Νεφρική Βλάβη

XNN: Χρόνια Νεφρική Νόσος

XNNTΣ: Χρόνια Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	3
Περίληψη.....	4
Abstract	6
Ευρετήριο αρκτικόλεξων / ακρωνύμων:	7
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
1.1 Χρόνια Νεφρική Νόσος	9
1.2 Η αγγειακή προσπέλαση στην αιμοκάθαρση.....	11
1.2.1 AVF	11
1.2.2 AVG	12
1.2.3 ΚΦΚ	14
1.3 Παθοφυσιολογία θρόμβωσης αγγειακής προσπέλασης.....	15
1.3.1 Κλινική Εξέταση - Απεικόνιση	16
1.3.2 Αντιμετώπιση	17
1.4 Αντιαιμοπεταλιακά Φάρμακα	18
1.5 Αντιπηκτικά Φάρμακα	21
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	24
2.1 Σκοπός	24
2.2 Υλικά και Μέθοδοι	24
2.2.1 PICO	24
2.2.2 Κριτήρια ένταξης – αποκλεισμού	24
2.2.3 Αναζήτηση βιβλιογραφίας	25
2.3 Αποτελέσματα.....	28
2.4 Συζήτηση	35
2.5 Συμπέρασμα.....	38
3. Βιβλιογραφία	39

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Χρόνια Νεφρική Νόσος

Περισσότεροι από 500.000 άνθρωποι στις Ηνωμένες Πολιτείες ζουν με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ). Η ανάπτυξη της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) και η εξέλιξή της σε ΧΝΝΤΣ παραμένει σημαντικός λόγος υποβάθμισης της ποιότητας ζωής και της πρόωρης θνησιμότητας. Πολλά χρόνια νοσήματα μπορούν να οδηγήσουν σε ΧΝΝΤΣ. Για αυτόν ακριβώς το λόγο, η συνεργασία διαφόρων ειδικοτήτων αποτελεί επιτακτική ανάγκη για τη σωστή φροντίδα των ασθενών με αυτή την πάθηση.¹

Η ΧΝΝ είναι μια εξουθενωτική ασθένεια και τα πρότυπα ιατρικής περίθαλψης περιλαμβάνουν επιθετική παρακολούθηση για σημεία εξέλιξης της νόσου και έγκαιρη παραπομπή σε ειδικούς για αιμοκάθαρση ή πιθανή μεταμόσχευση νεφρού.

Ο επιπολασμός της ΧΝΝ αυξάνεται με την ηλικία, με την ταχύτερη αύξηση στα άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω. Για παράδειγμα, ο επιπολασμός είναι 6,0% στις ηλικίες 18 έως 44 ετών και 38,1% στις ηλικίες άνω των 65 ετών.

Η αθροιστική επίπτωση της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου είναι υψηλότερη στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO, ορίζουν τη ΧΝΝ χρησιμοποιώντας δείκτες νεφρικής βλάβης, και συγκεκριμένα αυτούς που προσδιορίζουν την πρωτεϊνουρία και τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

Εξ ορισμού, η παρουσία και των δύο παραγόντων (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR] μικρότερος από 60 ml/min και αλβουμίνη μεγαλύτερη από 30 mg ανά γραμμάριο κρεατινίνης) μαζί με ανωμαλίες της δομής ή της λειτουργίας των νεφρών για διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών υποδηλώνει χρόνια νεφρική νόσο. Η ΧΝΝΤΣ ορίζεται ως GFR μικρότερος από 15 ml/min.

- Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO 2024, η ΧΝΝ ταξινομείται ως εξής:²

Εμμένουσα <u>αλβουμινουρία</u> Εύρος τιμών			A1 Φυσιολογική ή αυξημένη <30 mg/g <3 mg/mmol	A2 Μέτρια αύξηση 30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	A3 Σοβαρή αύξηση >300 mg/g >30 mg/mmol
Κατηγορίες GFR (ml/min/1.73 m ²) Περιγραφή και Εύρος	G1	<u>Φυσιολογικό ή αυξημένο</u>	≥90		
	G2	<u>Ήπια μείωση</u>	60-89		
	G3a	<u>Ήπια έως μέτρια μείωση</u>	45-59		
	G3b	<u>Μέτρια έως σοβαρή μείωση</u>	30-44		
	G4	Σοβαρή μείωση	15-29		
	G5	<u>Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου</u>	<15		

Πολλές χρόνιες ασθένειες μπορούν να προκαλέσουν νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Σε πολλές ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες, ο σακχαρώδης διαβήτης είναι η κύρια αιτία. Νοσήματα που μπορεί να οδηγήσουν σε ΧΝΝ είναι τα παρακάτω:³

- Αγγειακά Νοσήματα (Στένωση Νεφρικής Αρτηρίας, c-ANCA και p-ANCA αγγειίτιδα, Αθηροεμβολή, Υπερτασική Νεφροσκλήρυνση, Θρόμβωση Νεφρικής Φλέβας)
- Αιτίες Πρωτοπαθών Σπειραματικών Νόσων (Μεμβρανώδης Σπειραματονεφρίτιδα, IgA Σπειραματονεφρίτιδα, Εστιακή Και Τμηματική Σπειραματονεφρίτιδα, Νόσος Ελαχίστων Αλλοιώσεων, Ουραιμικό Αιμολυτικό Σύνδρομο, Νόσος Πυκνής Κηλίδας, Ταχέως Εξελισσόμενη Σπειραματονεφρίτιδα)
- Αιτίες Δευτεροπαθών Σπειραματικών Νόσων (Σακχαρώδης Διαβήτης, Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, Μικτή Νόσος Συνδετικού Ιστού, Σκληρόδερμα, Λοιμώξεις, Χρήση Ναρκωτικών Ουσιών, Αμυλοείδωση, Θρομβωτική Ορομιοπενική Πορφύρα, Νόσος Εναπόθεσης Ελαφρών Αλύσων, Κρυοσφαιριναιμία, Κοκκιωμάτωση Με Πολυαγγειίτιδα, Νεφροπάθεια Από Παλινδρόμηση)

- Αιτίες Διαμεσοσωληναριακών Νοσημάτων (Φάρμακα, Λοιμώξεις, Χρόνια Υποκαλσιμία Και Υπερασβεστιαμία, Πολλαπλούν Μυέλωμα, Πολυκυστική Νόσος Των Νεφρών, Σύνδρομο Sjogren)
- Αποφρακτική Ουροπάθεια (Καλοήθης Υπερπλασία Του Προστάτη, Λιθίαση, Όγκοι Ουροποιητικού, Νευρογενής Κύστη, Οπισθοπεριτοναϊκή Ίνωση)

1.2 Η αγγειακή προσπέλαση στην αιμοκάθαρση

Η αιμοκάθαρση απαιτεί αξιόπιστη και κατάλληλη αγγειακή πρόσβαση στην κυκλοφορία του αίματος του ασθενούς, όπως αρτηριοφλεβική επικοινωνία με τη μορφή αυτόλογου αρτηριοφλεβικού συριγγίου (AVF), μη αυτόλογου αρτηριοφλεβικού μοσχεύματος (AVG) και τέλος κεντρικού φλεβικού καθετήρα (ΚΦΚ).⁴

1.2.1 AVF

Το είδος της AVF που θα δημιουργηθεί χειρουργικά εξαρτάται από πολλούς παράγοντες (επαρκής διάμετρος φλέβας, κατάσταση αγγείων του ασθενούς, ηλικία, συννοσηρότητες κλπ) και είναι απόλυτα εξειδικευμένο για τον κάθε ασθενή. Η ιδανική σειρά προτίμησης των τύπων της AVF είναι η εξής:⁵

- **Κερκιδοκεφαλική** (αναστόμωση κερκιδικής αρτηρίας και κεφαλικής φλέβας στο άνω αντιβράχιο). Ονομάζεται και AVF Cimino. Η χρήση αυτής της απομακρυσμένης θέσης πρόσβασης διατηρεί εγγύτερα αγγεία για μεταγενέστερες προσπάθειες δημιουργίας αναστόμωσης.
- **Βραχιονοκεφαλική** (αναστόμωση βραχιονίου αρτηρίας και κεφαλικής φλέβας στο εγγύς αντιβράχιο)
- **Βραχιονοβασιλική** (αναστόμωση βραχιονίου αρτηρίας και βασιλικής φλέβας στο εγγύς τμήμα του βραχίονα με μετάθεση ή με δευτερογενή επιφανειοποίηση της τελευταίας)

Η σειρά προτίμησης αμφισβητείται σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα, καθώς οι AVF του βραχίονα φαίνεται να έχουν ανώτερη ωρίμανση αυτών του αντιβραχίου.⁶ Ωστόσο οι AVF του αντιβραχίου έχουν μικρότερη πιθανότητα για θρόμβωση, στένωση, σύνδρομο υποκλοπής και μεταβολές της καρδιακής παροχής.⁷

Η αναστόμωση δημιουργείται μεταξύ αρτηρίας και φλέβας πλευρικά ή πλευρικά της αρτηρίας με το τελικό άκρο της φλέβας. Η ωρίμανση μιας AVF αξιολογείται με τον «κανόνα των 6». Ο κανόνας αυτός περιλαμβάνει:⁸

- Ροή αίματος μεγαλύτερη από 600 ml/λεπτό
- Διάμετρο αναστόμωσης >6 χιλ
- Βάθος αναστόμωσης <6 χιλ κάτωθεν του δέρματος
- Μήκος φλέβας για παρακέντηση τουλάχιστον 6 εκ.
- Πλήρη εκτίμηση της ωρίμανσης σε 6 εβδομάδες

Επιπλοκές AVF :

- Πρώιμη θρόμβωση AVF. Ορίζεται ως η θρόμβωση που επισυμβαίνει σε διάστημα περίπου < 3 μήνες και συνήθως οφείλεται σε μη κατάλληλη επιλογή αγγείων ή στη χειρουργική τεχνική.
- Όψιμη θρόμβωση AVF. Ορίζεται ως η θρόμβωση που επισυμβαίνει σε διάστημα > 3 μήνες συνήθως λόγω υπερπλασίας του έσω χιτώνα της φλέβας και στένωσης αυτής.
- Καθυστερημένη ωρίμανση – πρωτογενής δυσλειτουργία. Ορίζεται ως η αποτυχία χρήσης της AVF λόγω ανεπαρκούς ωρίμανσης του αγγείου εντός 6 εβδομάδων και συμβαίνει συχνότερα σε AVF Cimino-Brescia, σε γυναίκες και σε άτομα με ΣΔ.⁹

Άλλες επιπλοκές όπως αιματώματα, ανευρύσματα, λοιμώξεις, φλεβική υπέρταση (ανάπτυξη στένωσης κεντρικής φλέβας), το «σύνδρομο υποκλοπής» (υποκλοπή του αίματος από την αιμάτωση της άκρας χείρας), απαιτούν έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία. Μια αρτηριοφλεβική πρόσβαση με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας αποτελεί επείγον χειρουργικό περιστατικό.¹⁰

1.2.2 AVG

Τα AVGs έχουν το πλεονέκτημα της δημιουργίας αγγειακής προσπέλασης σε ασθενείς που δεν έχουν αγγεία ικανά για να υποστηρίξουν τη δημιουργία της AVF, αλλά παρουσιάζουν συχνότερα φλεγμονές, θρομβώσεις και σύνδρομο υποκλοπής σε σχέση με τις AVFs.⁹ Το πιο συχνό υλικό από το οποίο κατασκευάζονται τα AVGs είναι το πολυτετραφλουοροεθυλένιο (PTFE). Τα AVGs χαρακτηρίζονται από δύο αναστομώσεις, μία αρτηριακή και μία φλεβική και τα είδη είναι τα εξής:¹¹

- Μόσχευμα αντιβραχίου δίκην αγκύλης (αναστόμωση βραχιονίου αρτηρίας και κεφαλικής φλέβας)
- Ευθύ μόσχευμα βραχίονα (αναστόμωση βραχιονίου αρτηρίας και μασχαλιαίας φλέβας)

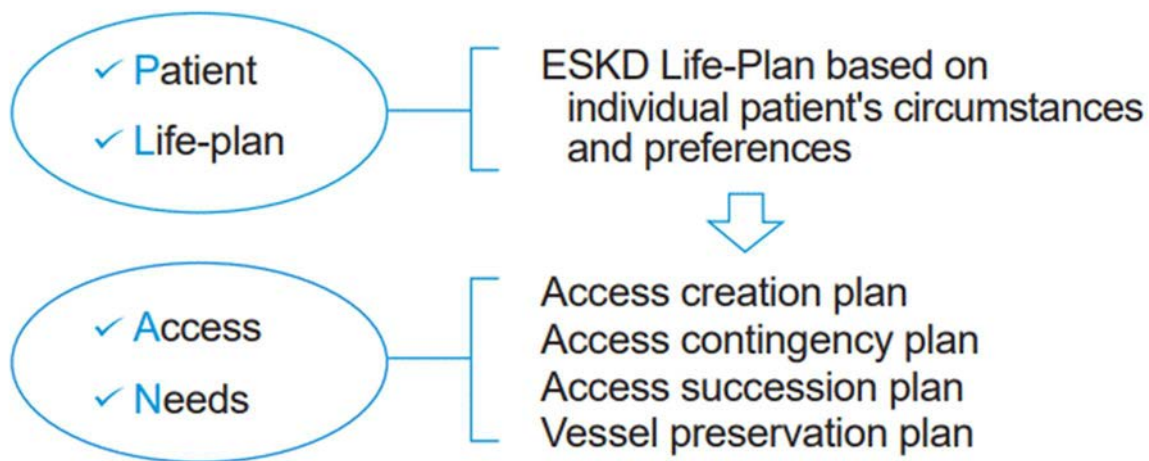
- Μόσχευμα μασχαλο-μασχαλιαίο δίκην αγκύλης (αναστόμωση μασχαλιαίας αρτηρίας και μασχαλιαίας φλέβας)
- Μόσχευμα αναστόμωσης μηριαίας αρτηρίας και μείζονος σαφηνούς φλέβας)

Ως ενδείξεις δημιουργίας AVG έχουν οριστεί:¹²

- Ανεπάρκεια αγγειακού μηχανισμού για δημιουργία αναστόμωσης
- Φλεβική εξάντληση λόγω προηγούμενων παρακεντήσεων/AVFs
- Επείγουσα ανάγκη για αιμοκάθαρση με συνυπάρχουσα εξάντληση θέσεων τοποθέτησης ΚΦΚ
- Επιθυμία για γρήγορη ωρίμανση, συγκριτικά με AVFs

Οι ασθενείς με ΧΝΝ θα πρέπει να λαμβάνουν εξατομικευμένη φροντίδα/θεραπεία (γνωστή ως PLAN : Patient Life-Plan Access Needs) θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης και αγγειακή πρόσβαση στην αιμοκάθαρση, συμπεριλαμβανομένων εναλλακτικών για την περίπτωση αποτυχίας της προσπέλασης. *(Εικόνα 1)* Οι AVFs απαιτούν 3 έως 6 μήνες για να επιτευχθεί η ωρίμανση, ενώ τα AVGs δύνανται να φλεβοκεντηθούν 2-4 εβδομάδες μετά τη δημιουργία τους και τα μοσχεύματα «πρώιμης παρακέντησης» 24-72 ώρες από τη δημιουργία τους.¹³

Οι AVFs είναι ο προτιμότερος τύπος αγγειακής προσπέλασης για χρόνια αιμοκάθαρση, καθώς διαθέτουν πολλά από τα χαρακτηριστικά της ιδανικής αγγειακής προσπέλασης (ανώτερη δευτερογενή επιβίωση, υψηλές ταχύτητες ροής, μικρότερα ποσοστά θρομβώσεων και λοιμώξεων, ανθεκτικότητα στις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης).¹⁴ Από την άλλη, intent-to-treat αναλύσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν και την υψηλότερη- πρωτογενή αποτυχία των AVFs, καταδεικνύουν ισοδύναμη δευτερογενή επιβίωση και των δύο τύπων πρόσβασης. Επιπλέον το χαμηλότερο ποσοστό λοιμώξεων της αιματικής κυκλοφορίας των AVFs έναντι των AVGs αντισταθμίζεται από το υψηλότερο ποσοστό λοιμώξεων που σχετίζονται με τον ΚΦΚ αιμοκάθαρσης, ο οποίος είναι απαραίτητος για το διάστημα μέχρι την ωρίμανση της AVF.⁵



Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση του ακρωνύμιου «PLAN» σχετικά με την ορθή διαχείριση ασθενών με ESRD.

Σε ηλικιωμένα άτομα (>65 έτη), προτείνεται η AVF ως πρόσβαση στην αιμοκάθαρση, και συγκεκριμένα η βραχιονοκεφαλική, καθώς έχει φανεί ότι υπερτερεί των AVGs όσον αφορά τα μακροχρόνια πλεονεκτήματα (εγκατάλειψη πρόσβασης και θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας).¹⁵

Βέβαια, σε ορισμένες περιπτώσεις ηλικιωμένων ασθενών με κακή ποιότητα αγγείων και περιορισμένο προσδόκιμο ζωής, μπορεί η AVF να είναι λιγότερο ιδανική λύση από ότι το AVG ή ο ΚΦΚ. Γι αυτό είναι απαραίτητο να συμπεριλαμβάνουμε στην απόφαση επιλογής της αγγειακής πρόσβασης τη γενικότερη κατάσταση του ασθενούς.⁹

1.2.3 ΚΦΚ

Οι ΚΦΚ αποτελούν την τελευταία επιλογή αγγειακής πρόσβασης, διότι πιστεύεται ότι οδηγούν σε αυξημένη θνησιμότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα όμως, φαίνεται πως η χρήση ΚΦΚ είναι δείκτης των ασθενών με μεγαλύτερη θνησιμότητα παρά εκλυτικός παράγοντας αυτής.⁶

- Είδη καθετήρων αιμοκάθαρσης:
 - **Μόνιμοι:** Καθετήρες με μακρύ χρόνο ζωής. Τοποθετούνται με την ταυτόχρονη δημιουργία υποδόριας σήραγγας. Η τελευταία έχει σκοπό την τοπική παραγωγή ινώδους ιστού που μειώνει τον κίνδυνο μικροβιακού αποικισμού και κατ'επέκταση των λοιμώξεων.
 - **Προσωρινοί:** Καθετήρες με βραχύ χρόνο ζωής. Τοποθετούνται χωρίς τη δημιουργία υποδόριας σήραγγας. Η τοποθέτησή τους γίνεται με σκοπό τη

διενέργεια επείγουσας αιμοκάθαρσης, όταν έχουν εξαντληθεί όλες οι άλλες θέσεις αγγειακής προσπέλασης.

Οι θέσεις τοποθέτησης αμφοτέρων των κατηγοριών σύμφωνα με τη σειρά προτίμησης είναι η έσω σφαγίτιδα φλέβα, η υποκλείδιος φλέβα και η μηριαία φλέβα. Υπάρχουν ωστόσο και άλλες θέσεις τοποθέτησης ΚΦΚ που χρησιμοποιούνται ως εναλλακτικές στις περιπτώσεις απουσίας των παραπάνω προτιμώμενων θέσεων (διοσφυικός, διηπατικός).¹⁶

1.3 Παθοφυσιολογία θρόμβωσης αγγειακής προσπέλασης

Η τριάδα του Virchow, δηλαδή η ενδοθηλιακή βλάβη, η στάση και η υπερπηκτικότητα, μπορεί να εφαρμοστεί και στη θρόμβωση της αγγειακής προσπέλασης στην αιμοκάθαρση.¹⁷

Η ενδοθηλιακή βλάβη είναι συνιστώσα διαφόρων παραγόντων που επισυμβαίνουν σε έναν ασθενή με ΧΝΝΤΣ. Οφείλεται στην παθολογική διατμητική τάση του τοιχώματος του αγγείου, στην υπερπλασία του ενδοθηλίου, στις ουραιμικές τοξίνες και σε βλάβη από τις παρακεντήσεις.¹⁸ Επίσης, η παρατεταμένη ή υπερβολικά έντονη συμπίεση μετά την αφαίρεση της βελόνας μπορεί επίσης να προκαλέσει στάση και θρόμβωση.

Η στάση του αίματος εντός μίας αγγειακής προσπέλασης μπορεί να προκληθεί λόγω στένωσης που παρεμποδίζει την εισροή του αίματος (από την εξωσωματική κυκλοφορία εντός του αγγείου του ασθενούς) ή/και την εκροή του αίματος (από τα αγγεία του ασθενούς προς την εξωσωματική κυκλοφορία). Η ανεπαρκής εισροή (φλεβικό σκέλος) οφείλεται σε στένωση εντός της αρτηρίας τροφοδοσίας. Η ανεπαρκής εκροή (αρτηριακό σκέλος) καταδεικνύει στένωση σε διαφορετικά σημεία ανάλογα τον τύπο της AVF, ενώ η στένωση στα AVG εντοπίζεται κεντρικά της αναστόμωσης μοσχεύματος-φλέβας στο 85% των περιπτώσεων.¹³

Αυτές οι στενώσεις συμβαίνουν μέσω μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μοριακών και αιμοδυναμικών παραγόντων και έχουν μελετηθεί διεξοδικότερα στην αναστόμωση μοσχεύματος-φλέβας. Όταν το ενδοθήλιο αντιμετωπίζει τυρβώδη ροή, ανώμαλη διατμητική τάση του τοιχώματος, υποξία και τραύμα, παράγονται κυτταροκίνες όπως ο επαγωγίμος από την υποξία παράγοντας-1α (HIF-1α), ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας-A (VEGF-A), οι μεταλλοπρωτεϊνάσες του εξωκυτταρίου υγρού (MMPs) και ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από τα αιμοπετάλια (PDGF). Αυτές οι κυτταροκίνες επάγουν τη μετανάστευση ινοβλαστών και λείων μυών από τον έξω και

μέσο χιτώνα προς τον έσω. Εκεί, πολλαπλασιάζονται, προκαλώντας στένωση. Επιπλέον, η ορμόνη ερυθροποιητίνη (EPO), η οποία χορηγείται συχνά σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, επάγει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων, οδηγώντας σε στένωση.¹³

Μέχρι πρόσφατα, η υπερπηκτικότητα δεν είχε εκτιμηθεί επαρκώς ως προς το ρόλο της στη θρόμβωση των προσβάσεων. Ενώ η ουραιμία σχετίζεται με μειωμένη λειτουργία των αιμοπεταλίων, οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση βρίσκονται συνολικά σε προθρομβωτική κατάσταση. Η ΧΝΝΤΣ είναι μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση που μπορεί να αποδειχθεί αντικειμενικά από τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Η αυξημένη CRP έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση της πρόσβασης. Άλλοι επίκτητοι προθρομβωτικοί παράγοντες κινδύνου που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ περιλαμβάνουν την υπερομοκυστεϊναιμία, τη χαμηλή λευκωματίνη ορού και τα αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεϊνών. Καθώς το αίμα κυκλοφορεί μέσω του μηχανήματος αιμοκάθαρσης, εκτίθεται σε μια τεχνητή μεμβράνη, η οποία ενεργοποιεί τον καταρράκτη πήξης και τα αιμοπετάλια. Ενώ οι επιδράσεις αυτές εξισορροπούνται με τον ηπαρινισμό του κυκλώματος πρόσβασης, παραμένει η συνολικά προθρομβωτική κατάσταση. Οι κληρονομικές θρομβοφιλίες παίζουν επίσης ρόλο στη θρόμβωση της πρόσβασης. Μια μελέτη ανέφερε ότι το 55% των ασθενών με θρόμβωση πρόσβασης είχαν τουλάχιστον μία θρομβοφιλική πάθηση. Δύο από τις πιο συχνά εμφανιζόμενες κληρονομικές θρομβοφιλίες είναι ο παράγοντας V Leiden και η προθρομβίνη G20210A.¹⁹ Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα θρόμβωση προσπέλασης, ιδίως χωρίς αναγνωρίσιμη στένωση, η θρομβοφιλία θα πρέπει να εξετάζεται ως πιθανή αιτία.

Η θρόμβωση του AVG εκτείνεται σε όλο το μήκος του μοσχεύματος, από την αρτηριακή έως τη φλεβική αναστόμωση και η σύνθεση του θρόμβου είναι προβλέψιμη. Στην αρτηριακή αναστόμωση, υπάρχει ένας «λευκός» θρόμβος, ο οποίος είναι πλούσιος σε αιμοπετάλια. Αυτός ο θρόμβος αιμοπεταλίων είναι ανθεκτικός στον ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (TPA). Κεντρικό ρόλο παίζει ο «ερυθρός θρόμβος», ο οποίος είναι πλούσιος σε ινική και επιδέχεται λύση με TPA. Για τις AVF το μοτίβο της θρόμβωσης είναι λιγότερο προβλέψιμο.²⁰

1.3.1 Κλινική Εξέταση - Απεικόνιση

Η θρόμβωση της προσπέλασης διαγιγνώσκεται πρώιμα όταν δεν παρατηρείται σφυγμός ή ροίζος κατά τη φυσική εξέταση. Άλλα σημεία αποτελούν η ύπαρξη διαστολικού φυσήματος, το οίδημα του άκρου, οι παρατεταμένοι χρόνοι αιμόστασης, η αύξηση της φλεβικής πίεσης (στένωση φλέβας), η αύξηση της αρνητικής αρτηριακής πίεσης (στένωση αρτηρίας)-που αναγράφονται στο μηχάνημα. Σε θρομβωμένες AVFs μπορεί να εμφανιστεί φλεγμονώδης θρομβοφλεβίτιδα, η οποία εκδηλώνεται ως τοπική ερυθρότητα, άλγος και ευαισθησία. Η φλεγμονώδης θρομβοφλεβίτιδα λόγω θρόμβωσης δεν εμφανίζεται σε AVGs. Εάν παρουσιαστούν ερυθρότητα και άλγος σε ένα θρομβωμένο AVG, είναι πιθανή η υπερκείμενη λοίμωξη της πρόσβασης. Απεικονιστικά, θα υπάρχει απουσία ροής στο σφυγμικό κύμα στο έγχρωμο Doppler και στο B-mode υπερηχογράφημα παρατηρείται μη συμπίεσιμο ενδοαυλικό ηχογενές υλικό.²¹

1.3.2 Αντιμετώπιση

Αφού εξεταστούν οι πιθανές αντενδείξεις, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ενδαγγειακή θρομβεκτομή. Η διαδερμική θρομβεκτομή γενικά προτιμάται έναντι της χειρουργικής θρομβεκτομής. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες διαδερμικές προσεγγίσεις, συμπεριλαμβανομένης της τεχνικής λύσης και αναμονής, θρομβοαναρρόφησης, φαρμακομηχανικής θρομβόλυσης με τη βοήθεια παλμικού ψεκασμού και χρήσης συσκευής μηχανικής θρομβεκτομής.

Η διαδερμική θρομβεκτομή, θα πρέπει να αποφεύγεται σε:

- ασθενείς με φτωχή πνευμονική ή καρδιακή εφεδρεία για την αποφυγή συμπτωματικής πνευμονικής εμβολής.
- περίπτωση θρόμβωσης προσπέλασης με μεγάλου εύρους αναστομώμενα αγγεία καθώς ο μεγάλος όγκος του θρόμβου μπορεί να προκαλέσει συμπτωματική ΠΕ ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή και πνευμονική λειτουργία.
- ασθενείς με γνωστή επικοινωνία/συρίγγιο από δεξιά προς τα αριστερά, καθώς ο θρόμβος μπορεί να εισέλθει στην κεντρική αρτηριακή κυκλοφορία, προκαλώντας ενδεχομένως ΑΕΕ ή άλλες επιπλοκές.
- ασθενείς με λοίμωξη της προσπέλασης, διότι μπορεί να οδηγήσει σε σήψη και στην ανάπτυξη σηπτικής πνευμονικής εμβολής.
- ασθενή με αιμοδυναμική αστάθεια, υπερκαλιαμία ή σοβαρή πήξη.

- μια πρόσφατη πρόσβαση AV (με ηλικία < 4-6 εβδομάδων). Πρώτον, το υποκείμενο πρόβλημα πιθανότατα πρέπει να διορθωθεί χειρουργικά. Δεύτερον, οι φρέσκες γραμμές αναστομωτικών ραφών μπορεί να διαταραχθούν.

Εάν αντενδείκνυται η χειρουργική/διαδερμική αντιμετώπιση, η φαρμακευτική προσέγγιση περιλαμβάνει:

- **Θρομβολυτική θεραπεία:** Η χρήση παραγόντων όπως η ουροκινάση ή ο ανασυνδυασμένος tPA (αλτεπλάση) έχει χρησιμοποιηθεί με σκοπό τη διάλυση του θρόμβου. Η θεραπεία αυτή εφαρμόζεται είτε ενδοφλέβια είτε τοπικά (μέσω καθετήρα στην προσπέλαση).
- **Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή:** Φάρμακα όπως η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη και η τικλοπιδίνη έχουν μελετηθεί για την πρόληψη της θρόμβωσης, με ποικίλα αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες.²²
- **Αντιπηκτική αγωγή:** Η βαρφαρίνη έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της επαναθρόμβωσης, ωστόσο η χρήση της συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, και τα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητά της παραμένουν αμφιλεγόμενα.²³

1.4 Αντιαιμοπεταλιακά Φάρμακα

ΑΣΠΙΡΙΝΗ :

Η ασπιρίνη αποτελεί το πιο συχνά χορηγούμενο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο και είναι ένας μη αναστρέψιμος αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης (COX) στο μονοπάτι σύνθεσης της προσταγλανδίνης (PGH₂). Η PGH₂ είναι πρόδρομος της θρομβοξάνης (TXA₂) και της προστακυκλίνης (PGI₂). Η TXA₂ δρα ενεργοποιώντας τη συσώρευση των αιμοπεταλίων και την αγγειοσυστολή μέσω της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1), ενώ η PGI₂ δρα αναστέλλοντας στη συσώρευση των αιμοπεταλίων και προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Για την πλήρη αναστολή της COX-1 απαιτείται χαμηλή δόση ασπιρίνης, ενώ για την παρεμπόδιση της παραγωγής της TXA₂ απαιτείται πολύ μεγαλύτερη δόση. Η ασπιρίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την πρόληψη των στεφανιαίων, αγγειακών εγκεφαλικών και άλλων αρτηριακών θρομβώσεων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειακή νόσος). Τέλος επειδή

αναστέλλει την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων για όλη τη διάρκεια της ζωής τους, ο χρόνος αποκατάστασης της πλήρους λειτουργικότητας αυτών είναι περίπου 5 ημέρες.²⁴

ΤΡΙΦΛΟΥΖΑΛΗ :

Η τριφλουζάλη είναι μη αντιστρεπτός αναστολέας της βιοσύνθεσης της θρομβοξάνης των αιμοπεταλίων και όχι και της προστακυκλίνης (όπως η ασπιρίνη). Χορηγείται κυρίως σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια και διαλείπουσα χωλότητα.²⁵

ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ :

Η διπυριδαμόλη αναστέλλει τη φωσφοδιεστεράση-5 (PDE-5) η οποία μετατρέπει την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP) σε 5'AMP . Η αύξηση των επιπέδων της cAMP οδηγεί στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων αλλά και στην επαναπρόσληψη αδενοσίνης από τα αιμοπετάλια.²⁶ Η διπυριδαμόλη χορηγείται με ή χωρίς την ασπιρίνη για τη δευτερογενή πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του ΑΕΕ.²⁷

ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗ :

Η σιλοσταζόλη αναστέλλει τη φωσφοδιεστεράση 3 (PDE-3) η οποία μετατρέπει την κυκλική μονοφωσφορική γουανίνη (cGMP) σε GMP. Η αύξηση των επιπέδων της cGMP οδηγεί στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Επίσης η σιλοσταζόλη έχει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες και μειώνει την υπερπλασία των λείων μυικών ινών και του έσω χιτώνα των αγγείων μετά από τραυματισμό του ενδοθηλίου. Η χορήγηση της αντενδείκνυται σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ οι πιο συχνές παρενέργειες συμπεριλαμβάνουν κεφαλαλγία, δύσπνοια, συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό, ναυτία και περιφερικό οίδημα.²⁸

ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ (ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ, ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ, ΤΙΚΛΟΠΙΔΙΝΗ) :

Αποτελούν προφάρμακα και ενεργοποιούνται στο ήπαρ σε ενεργούς μεταβολίτες. Δρουν αναστέλλοντας τη σύνδεση του ADP στους υποδοχείς των αιμοπεταλίων (τον κύριο υποδοχέα διφωσφορικής αδενοσίνης, γνωστός ως υποδοχέας P2Y-12) και κατ'έπекταση την ενεργοποίηση του συμπλόκου της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, το οποίο προκαλεί αλλαγή στο σχήμα των αιμοπεταλίων και τη συσσώρευσή τους. Οι παράγοντες αυτοί χρησιμοποιούνται για τη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας και της αγγειακής

εγκεφαλικής θρόμβωσης.²⁹ Η κλοπιδογρέλη χρησιμοποιείται ευρέως για τη μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) και του εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) σε ασθενείς που έχουν ήδη αθηροσκλήρωση ή προηγούμενο επεισόδιο OEM ή ΑΕΕ.³⁰ Η πρασουγρέλη είναι το πιο ισχυρό από τα τρία φάρμακα, έχει ταχεία έναρξη δράσης και είναι ανώτερη της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων.³¹ Η τικλοπιδίνη χρησιμοποιείται σε ασθενείς με προηγούμενη εγκεφαλική αγγειακή θρόμβωση και συμπληρωματικά με ασπιρίνη με σκοπό τη μείωση του κινδύνου θρόμβωσης των stents στα στεφανιαία αγγεία. Ωστόσο η χρήση αυτή είναι σπάνια λόγω των σοβαρών παρενεργειών της όπως η ακοκκιοκυτταραιμία, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και η απλαστική αναιμία.³²

ΜΗ ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΙΚΟΙ ΑΝΤΙΣΤΡΕΠΤΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ ADP ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ P2Y12

Η τικαγκρελόρη και η καγκρελόρη είναι μη θειενοπυριδινικοί αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων με δραστηριότητα παρόμοια με τις θειενοπυριδίνες. Η τικαγκρελόρη χορηγείται από του στόματος και χρησιμοποιείται συνδυαστικά με χαμηλή δόση ασπιρίνης ως δευτερογενής πρόληψη της αρτηριακής θρόμβωσης με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.³³ Η καγκρελόρη χορηγείται ενδοφλεβίως, έχει ταχεία έναρξη δράσης και μικρό χρόνο ημιζωής και ως εκ τούτου είναι κατάλληλη θεραπεία για τα οξέα καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι παρενέργειες τους δεν είναι συχνές αλλά περιλαμβάνουν κυρίως δύσπνοια, αιμορραγία και αντιδράσεις υπερευαισθησίας.^{33,34}

VORAXAPAR :

Το Voraxapar είναι αναστολέας του protease-activated receptor-1 (PAR-1) ο οποίος βρίσκεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, ενεργοποιείται από τη θρομβίνη και οδηγεί στην αιμοπεταλιακή συσσώρευση. Χορηγείται από του στόματος και δίδεται σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση και υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ λόγω αυξημένου κινδύνου για ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.³⁵

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΙΝΗΣ IIb/IIIa (αμπσιξιμάμπη, τιροφιμπάνη, επτιφιπατίδη):

Οι αναστολείς των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa εμποδίζουν τη σύνδεση του ινωδογόνου μεταξύ δύο μορίων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa που βρίσκονται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Χορηγούνται ενδοφλεβίως για την επίτευξη άμεσης αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε αντιμετώπιση OEM.³⁶

1.5 Αντιπηκτικά Φάρμακα

ΜΗ ΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΗΠΑΡΙΝΗ (Unfractionated Heparin,UFH)

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) είναι το πρώτο αντιπηκτικό φάρμακο, το οποίο ανακαλύφθηκε το 1916 και χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη της πήξης στον άνθρωπο. Είναι ένα μείγμα πολυμορφικών πολυσακχαριδικών αλυσίδων που ενισχύουν σημαντικά τη δραστηριότητα του κύριου φυσικού αναστολέα της πήξης, της αντιθρομβίνης, η οποία στα υγιή άτομα αντιπροσωπεύει την πλειονότητα του συνόλου της φυσικής αντιπηκτικής δράσης. Η αντιθρομβίνη είναι ένας αναστολέας πρωτεάσης σερίνης που ανταγωνίζεται κυρίως τη θρομβίνη και την FXa, δύο κεντρικούς παράγοντες στον καταρράκτη της πήξης. Μόλις η αντιθρομβίνη συνδεθεί με τη θρομβίνη ή τον FXa, σχηματίζουν ένα σύμπλοκο που αποικοδομείται ταχέως από την κυκλοφορία. Η αλληλεπίδραση της UFH με την αντιθρομβίνη διαμεσολαβείται κυρίως από μια μοναδική αλληλουχία πεντασακχαριτών που κατανέμεται τυχαία κατά μήκος των πολυσακχαριδικών αλυσίδων. Δεδομένου ότι η UFH επιταχύνει τον τρόπο δράσης της αντιθρομβίνης κατά περίπου 1000 φορές, λειτουργεί ως εξαιρετικά αποτελεσματικό αντιπηκτικό φάρμακο. Η δραστηριότητα της UFH αναστέλλεται από τη θεική πρωταμίνη η οποία δεσμεύεται στην κυκλοφορούσα ηπαρίνη και σχηματίζει ένα σταθερό άλας μειώνοντας έτσι την αντιπηκτική της δράση.³⁷

HXMB (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους)

Οι HXMB (δαλτεπαρίνη, ενοξαπαρίνη, τινζαπαρίνη/5.000 Da) προέρχονται από τη χημική διάσπαση της UFH, ενώ το fondaparinux (1780 Da) είναι συνθετικά παραγόμενο φάρμακο. Οι HXMB αναστέλλουν τους εξαρτώμενους από την αντιθρομβίνη παράγοντα Χα και θρομβίνη, ενώ το fondaparinux δρα εκλεκτικά αναστέλλοντας μόνο τον

εξαρτώμενο από την αντιθρομβίνη παράγοντα Χα. Υπερτερούν της UFH καθώς χορηγούνται ενδοφλεβίως αλλά και υποδορίως και έχουν πιο προβλέψιμη αντιπηκτική δράση, αφού δεσμεύονται λιγότερο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και έχουν συγκεκριμένη βιοδιαθεσιμότητα. Η δράση των HXMB μπορεί να ανασταλεί από τη θεική πρωταμίνη, ενώ του fondaparinux όχι. Βέβαια το τελευταίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά στη θέση των HXMB και της UFH στις περιπτώσεις ασθενών που εμφάνισαν θρομβοπενία που προκλήθηκε από ηπαρίνη («heparin-induced thrombocytopenia», HIT).³⁷

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (VKA)

Η δικουμαρόλη εξήχθη από το τριφύλλι το 1939 και αποτελεί ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ. Στην κυκλοφορία του αίματος, η δικουμαρόλη αναστέλλει το VKOR1, ένα ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την αναγωγή της βιταμίνης Κ στην ενεργό μορφή της. Έτσι εμποδίζεται η γ-καρβοξυλίωση των καταλοίπων του γ-καρβοξυγλουταμινικού οξέος των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη Κ παραγόντων πήξης (FII, FVII, FIX και FX) και η μετατροπή τους από ανενεργά σε ενεργά ένζυμα.³⁸ Οι VKA χορηγούνται από του στόματος και επιτυγχάνουν τα θεραπευτικά τους επίπεδα 3 έως 7 ημέρες μετά την έναρξη. Η δοσολογία προσαρμόζεται ανάλογα με τα επίπεδα του INR (διεθνής κανονικοποιημένος λόγος). Η βαρφαρίνη αποτελεί παράγωγο της δικουμαρόλης και είναι επίσης VKA.

ΜΠΙΒΑΛΙΡΟΥΔΙΝΗ ΚΑΙ ΑΡΓΑΤΡΟΜΠΑΝΗ

Η μπιβαλιρουδίνη και η αργατρομπάνη είναι δύο μικρά συνθετικά μόρια που χορηγούνται παρεντερικά. Και τα δύο είναι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης και εισήχθησαν ως εναλλακτική λύση στις ηπαρίνες σε ασθενείς που εμφάνισαν HIT. Η μπιβαλιρουδίνη είναι ένα αντιπηκτικό μόριο που βασίζεται στη δομή της χιρουδίνης, μιας αντιπηκτικής ουσίας που βρίσκεται στις βδέλλες. Η αργατρομπάνη είναι ένα φάρμακο που προέρχεται από την L-αργινίνη και μπλοκάρει ειδικά το ενεργό κέντρο της θρομβίνης, λειτουργώντας έτσι ανεξάρτητα από την αντιθρομβίνη. Οι διαφορές τους αφορούν τη βιοδιαθεσιμότητα, τη σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, το χρόνο μέγιστης δραστηριότητας, το χρόνο ημίσειας ζωής και τέλος την κάθαρση τους.^{39,40}

ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ (DOACs)

Τα DOACs είναι μικρά μόρια που καταλαμβάνουν την καταλυτική θέση είτε του FXa (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη και εντοξαμπάνη) είτε της θρομβίνης (νταμπιγκατράνη), εμποδίζοντας την ικανότητά τους να διασπάσουν και να ενεργοποιήσουν τα υποστρώματά τους. Ο τρόπος δράσης τους επιτρέπει ένα ευρύτερο θεραπευτικό φάσμα, μια λιγότερο στενή παρακολούθηση και έχει μικρότερο κίνδυνο αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου (σε αντίθεση με τους VKA). Ο εξουδετερωτικός παράγοντας για τη νταμπιγκατράνη είναι ένα εξανθρωπισμένο θραύσμα ενός αντισώματος (idaruzicumab) που δεσμεύει άμεσα τη νταμπιγκατράνη και εξουδετερώνει τη δράση της. Το Andexanet alpha είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που συνδέεται με τους αναστολείς του FXa μιμούμενη το ενεργό κέντρο αυτού. Οι υπόλοιπες κύριες διαφορές μεταξύ των DOACs έγκεινται στο βαθμό σύνδεσης τους με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, στο χρόνο ημίσειας ζωής τους, στον όγκο κατανομής τους και στον τρόπο απέκκρισης τους από τον οργανισμό.⁴¹

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπησης της βιβλιογραφίας που σχετίζεται με τη χρήση των αντιθρομβωτικών σκευασμάτων σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου και οι οποίοι βρίσκονται υπό αιμοκάθαρση με χρήση AVF ή AVG. Πιο συγκεκριμένα, θα αξιολογηθεί η επίδρασή τους στη βατότητα των AVFs/AVGs, καθώς επίσης και στις επιπλοκές από τη χρήση τους, όπως η αιμορραγία ή η θρόμβωση.

2.2 Υλικά και Μέθοδοι

2.2.1 PICO

Η στρατηγική αναζήτησης βασίστηκε στη διατύπωση του κλινικού ερωτήματος, λαμβάνοντας υπόψη τα *PICO* κριτήρια:⁴²

- **Patient:** Ενήλικες ασθενείς >18 ετών, με τελικού σταδίου ΧΝΒ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και φέρουν AVF ή AVG
- **Intervention:** Χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής, είτε αντιαιμοπεταλιακής είτε αντιπηκτικής
- **Comparator:** Χορήγηση εικονικού φαρμάκου
- **Outcome:** Ως κύρια αποτελέσματα τέθηκαν η βραχύχρονη και μακρόχρονη (>6 μήνες) βατότητα του μοσχεύματος. Ως δευτερεύοντα, οι επιπλοκές από τη χρήση των εν λόγω αγωγών, με βασικότερη την αιμορραγία.

2.2.2 Κριτήρια ένταξης – αποκλεισμού

Στη μελέτη καθορίστηκαν συγκεκριμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, προκειμένου να διασφαλιστεί η αξιοπιστία και εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Τα κριτήρια αυτά σχεδιάστηκαν ώστε να θέσουν ένα σαφές κλινικό ερώτημα και να μειωθεί η ετερογένεια των δεδομένων.

Κριτήρια ένταξης:

- Ηλικία >18 έτη
- Άνδρες ή γυναίκες

- Ασθενείς με ESRD που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση.
- Ασθενείς με AVFs ή AVGs
- Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs)
- RCTs που αξιολογούν τη βατότητα ως κύριο αποτέλεσμα.
- RCTs γραμμένες στα Αγγλικά ή Ελληνικά
- RCTs με δωρεάν διαθέσιμη τουλάχιστον την περίληψη

Κριτήρια αποκλεισμού:

- Μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς <18 ετών
- Μελέτες που δεν είναι RCTs
- Ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή δε διαθέτουν AVF/AVG.
- Μελέτες που δεν αξιολογούν τη χορήγηση αντιθρομβωτικών για τη βατότητα των AVF/AVG.
- Μελέτες με ανεπαρκή δεδομένα ή χαμηλή ποιότητα μεθοδολογίας.
- Μελέτες σε οποιαδήποτε γλώσσα πέραν των Ελληνικών ή Αγγλικών

2.2.3 Αναζήτηση βιβλιογραφίας

Για την ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση σε τρεις βασικές βάσεις δεδομένων: PubMed, Scopus και Clinical Trials. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε έως και τον 03/2025 με σκοπό την εύρεση RCTs οι οποίες πληρούσαν τα προαναφερθέντα κριτήρια. Δεν τέθηκε χρονικό όριο έναρξης αναζήτησης της βιβλιογραφίας.

Η αναζήτηση βασίστηκε στη χρήση κατάλληλων συνδυασμών λέξεων, με σκοπό την πιο στοχευμένη διαλογή άρθρων. Λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση στο Pubmed ήταν: (*"antithrombotic therapy" OR "anticoagulation" OR "antiplatelet" OR "antithrombotic agents"*) AND (*"end-stage renal disease" OR "ESRD" OR "chronic kidney disease stage 5" OR "CKD5" OR "hemodialysis"*) AND (*"arteriovenous fistula" OR "AVF" OR "arteriovenous graft" OR "AVG"*) AND (*"patency" OR "thrombosis prevention" OR "vascular access"*). Αντίστοιχα, στο Scopus χρησιμοποιήθηκαν οι: (*"antithrombotic therapy" OR "anticoagulation" OR "antiplatelet" OR "blood thinners"*) AND (*"End-Stage Renal Disease" OR "ESRD" OR "chronic kidney disease" OR "CKD"*) AND (*"arteriovenous fistula" OR "AVF" OR "arteriovenous graft" OR "AVG"*) AND (

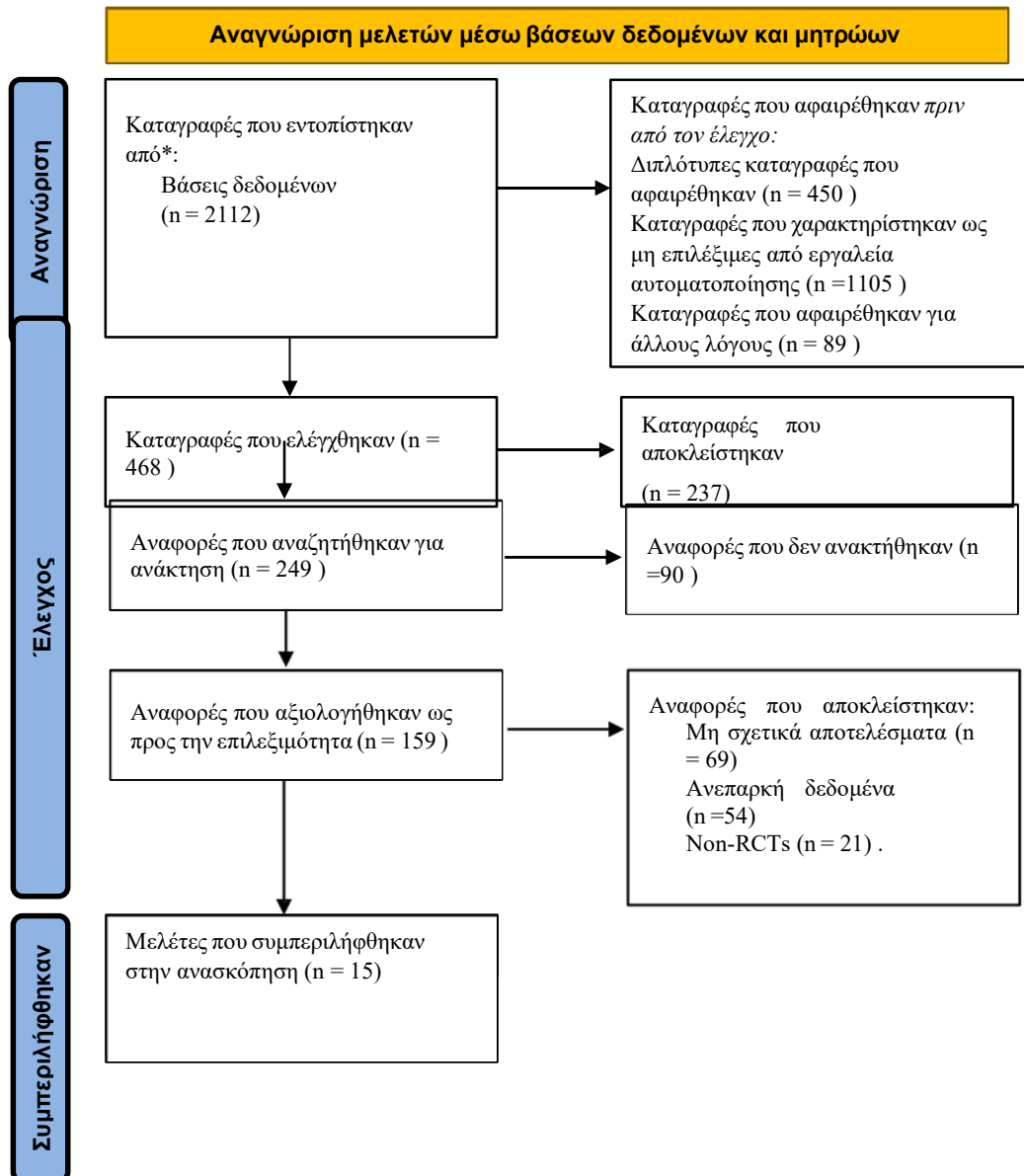
"patency" OR "vascular access" OR "graft patency" OR "fistula patency"). Τέλος, στη βάση δεδομένων Clinical Trials δε χρησιμοποιήθηκε συγκεκριμένος αλγόριθμος, αλλά λέξεις κλειδιά που οδήγησαν στην εύρεση των αντίστοιχων μελετών.

Συνολικά εντοπίστηκαν 2.112 καταγραφές. Μετά την αφαίρεση 450 διπλότυπων, 1.105 καταγραφές αποκλείστηκαν αυτόματα ως μη επιλέξιμες από εργαλεία αυτοματοποίησης, ενώ 89 μελέτες αφαιρέθηκαν για άλλους λόγους. Στη συνέχεια, 468 καταγραφές εξετάστηκαν ως προς τον τίτλο και την περίληψη, από τις οποίες 237 αποκλείστηκαν.

249 άρθρα επιλέχθηκαν για ανάκτηση πλήρους κειμένου, από τα οποία 90 δεν ήταν δυνατό να ανακτηθεί. Συνεπώς, 159 πλήρη άρθρα αξιολογήθηκαν για καταλληλότητα. Από αυτά, 145 αποκλείστηκαν λόγω μη σχετικών αποτελεσμάτων. Πιο συγκεκριμένα, 69 μελετούσαν διαφορετικά PICO, 54 παρείχαν ανεπαρκή δεδομένα, ενώ 21 δεν αποτελούσαν τυχαιοποιημένες μελέτες.

Τελικά, **15 μελέτες** πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση. Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τον αλγόριθμο αναζήτησης κατά PRISMA.⁴³

Πίνακας 1. Αλγόριθμος αναζήτησης των κατάλληλων μελετών (κατά PRISMA).



2.3 Αποτελέσματα

Όπως προαναφέρθηκε, 15 μελέτες κρίθηκαν κατάλληλες για την ποιοτική ανάλυση των δεδομένων τους. Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τα κύρια χαρακτηριστικά τους, όπως ο τύπος της προσπέλασης, η αγωγή και δοσολογία που έλαβαν οι ασθενείς καθώς και η διάρκεια παρακολούθησής τους.

Στη μελέτη του Andrassy , η χορήγηση ασπιρίνης σε δόση 500 mg ημερησίως για 28 ημέρες σε ασθενείς με AVFs οδήγησε σε μείωση των επεισοδίων θρόμβωσης από 23,4% στην ομάδα placebo σε 4,4% στην ομάδα θεραπείας. Αυτό αντιστοιχεί σε απόλυτη μείωση κινδύνου (ARR) 19% και σχετική μείωση κινδύνου (RRR) περίπου 81,2%.⁴⁴ Παρόμοια ευνοϊκά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στη μελέτη του Harter, όπου ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη 160 mg ημερησίως για 5 μήνες είχαν ποσοστό θρόμβωσης 31,6% έναντι 72% στην ομάδα ελέγχου, με ARR 40,4% και RRR 56,1%. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η ασπιρίνη, ακόμη και σε χαμηλότερες δόσεις, μπορεί να παρέχει σημαντική προστασία έναντι της θρόμβωσης, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με συνθετικά υλικά αναστόμωσης.⁴⁵

Η μελέτη του Sreedhara διερεύνησε τη συνδυαστική χορήγηση διπυριδαμόλης (75 mg) και ασπιρίνης (325 mg) καθημερινά για 18 μήνες σε ασθενείς με προσθετικά αρτηριοφλεβικά μοσχεύματα τύπου PTFE.⁴⁶ Το ποσοστό θρόμβωσης μειώθηκε από 31,6% σε 22,7% (ARR: 8,9%, RRR: 28,2%), υποδηλώνοντας μέτρια αλλά κλινικά σημαντική προστασία. Στον αντίποδα, η μελέτη του Crowther σχετικά με τη χορήγηση βαρφαρίνης σε προσαρμοσμένη δόση (για επίτευξη INR 1,4–1,9) για 37 μήνες σε ασθενείς με PTFE μοσχεύματα ανέδειξε υψηλότερη επίπτωση θρόμβωσης στην ομάδα θεραπείας (73,2%) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (60,8%).²³ Η αρνητική αυτή διαφορά (ARR: -12,4%) εγείρει προβληματισμούς για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της βαρφαρίνης σε αυτό το πλαίσιο.

Η κλοπιδογρέλη μελετήθηκε σε δύο σημαντικές κλινικές μελέτες. Στη μελέτη του Ghorbani το 2009, η χορήγηση 75 mg ημερησίως για 6 εβδομάδες σε ασθενείς με AVFs οδήγησε σε θρόμβωση στο 4,4% των περιπτώσεων έναντι 21,3% στην ομάδα placebo (ARR: 16,9%, RRR: 79,3%).⁴⁷ Στην πολυκεντρική μελέτη του Dember, η αγωγή περιλάμβανε 300 mg την πρώτη ημέρα και 75 mg καθημερινά για 6 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της θρόμβωσης από 19,5% στο placebo σε 12,2% στην ομάδα θεραπείας, με ARR 7,3% και RRR 37,4%.⁴⁸

Η σουλφινπιραζόνη μελετήθηκε από τον Michie, με δοσολογία 200 mg τέσσερις φορές ημερησίως για 3 μήνες. Σε ασθενείς με AVFs, μοσχεύματα βοοειδών και shunt, τα ποσοστά θρόμβωσης ήταν 12,5% στους ασθενείς που λάμβαναν σουλφινπιραζόνη έναντι 25% στην ομάδα που λάμβανε placebo (ARR: 12,5%, RRR: 50%), ωστόσο το μικρό μέγεθος δείγματος καθιστά τα αποτελέσματα δύσκολο να γενικευτούν.⁴⁹ Αντίστοιχα, η τικλοπιδίνη (250 mg δύο φορές ημερησίως για ένα μήνα) φάνηκε αποτελεσματική στις μελέτες των Fiskerstrand και Grontoft.^{50–52} Στην πρώτη περίπτωση, το ποσοστό θρόμβωσης μειώθηκε από 50% σε 25% (ARR: 25%, RRR: 50%), ενώ στη δεύτερη από 47,1% σε 10,5% (ARR: 36,6%, RRR: 77,7%). Στην τρίτη μελέτη του Grontoft, το ποσοστό θρόμβωσης ήταν 11,1% έναντι 17,7%, με ARR 6,6% και RRR 37,3%.

Η μελέτη του Abacilar αξιολόγησε τη συγχορήγηση κλοπιδογρέλης και από του στόματος αναλόγου προστακυκλίνης σε διαβητικούς ασθενείς με XNA. Η λήψη του προαναφερθέντος συνδυασμού μείωσε σημαντικά την αποτυχία ωρίμανσης AVF (8% έναντι 30,4%, $P = 0.001$) και επιτάχυνε τον χρόνο ωρίμανσης ($38 \pm 6,5$ έναντι $53 \pm 12,8$ ημέρες, $P = 0.023$).⁵³

Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης FAVOURED, η χορήγηση ιχθυελαίου μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θρόμβωσης της AVF (HR 0.69, 95% CI 0.48–0.98, $p=0.04$) και βελτίωσε τη μη υποβοηθούμενη πρωτογενή βατότητα (HR 0.68, 95% CI 0.50–0.92, $p=0.01$), σε σύγκριση με το placebo. Η ασπιρίνη δεν έδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος, πέραν της οριακά στατιστικά σημαντικής βελτίωσης της βατότητας της AVF στους 3 μήνες. Δεν υπήρξε διαφορά στην εμφάνιση σοβαρών αιμορραγιών.⁵⁴

Σε μία μικρότερη μελέτη (N=60), ασθενείς με ESRD και AVGs έλαβαν τυχαιοποιημένα είτε ασπιρίνη (80 mg/ημ), είτε ασπιρίνη με διπυριδαμόλη (75 mg/ημ), είτε placebo. Παρόλο που στις ομάδες θεραπείας παρατηρήθηκε αριθμητικά μεγαλύτερη μέση διάρκεια βατότητας, οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Δεν αναφέρθηκαν μείζονα αιμορραγικά επεισόδια.⁵⁵

Σε μια RCT με 200 ασθενείς με AVGs, συγκρίθηκε ο συνδυασμός ασπιρίνης 325 mg και κλοπιδογρέλης 75 mg ημερησίως έναντι placebo, όσον αφορά την αποφυγή θρόμβωσης του AVG. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω σημαντικής αύξησης του κινδύνου αιμορραγίας στην ομάδα θεραπείας (σχετικός κίνδυνος: 1,98; $p=0.007$), χωρίς αντίστοιχο όφελος στη βατότητα των AVGs.⁵⁶

Τέλος, ο Κο και οι συνεργάτες τυχαιοποίησαν 186 ασθενείς με ESRD που είχαν

υποβληθεί επιτυχώς σε ενδαγγειακή θρομβεκτομή AVF ή AVG να λάβουν απιξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως ή την προτεινόμενη -βάσει των οδηγιών της κλινικής-αγωγή για 3 μήνες. Η ομάδα απιξαμπάνης εμφάνισε χαμηλότερο ποσοστό υποτροπής θρόμβωσης (24,0% έναντι 40,8%, HR: 0.52; $p<0.05$). Μικρές αιμορραγίες παρατηρήθηκαν συχνότερα στην ομάδα απιξαμπάνης (22,6% έναντι 7,5%), ενώ τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών ήταν συγκρίσιμα.

Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τα ευρήματα των προαναφερθέντων μελετών, παραθέτοντας ταποσοστά θρόμβωσης των AVFs/AVGs καθώς και τα αντίστοιχα ARR και RRR, όπου αυτά ήταν διαθέσιμα.

Αρ.	Συγγραφέας, Έτος	Ιατρική Αγωγή	Δόση	Διάρκεια Παρακολούθησης	Τύπος AVF ή AVG
1	Andrassy et al, 1974 ⁴⁴	Ασπιρίνη	500 mg καθημερινά	28 ημέρες	AVFs
2	Harter et al, 1979 ⁵⁷	Ασπιρίνη	160 mg καθημερινά	5 μήνες	AV αναστόμωση με Teflon/Σιλικόνη
3	Sreedhara et al, 1994 ⁴⁶	Διπυριδαμόλη + Ασπιρίνη	75 mg + 325 mg καθημερινά	18 μήνες	PTFE AVG
4	Crowther et al, 2002 ²³	Βαρφαρίνη	Δόση για INR 1.4–1.9	37 μήνες	PTFE AVG
5	Ghorbani et al, 2009 ⁴⁷	Κλοπιδογρέλη	75 mg καθημερινά	6 εβδομάδες	AVFs
6	Dember et al, 2008 ⁴⁸	Κλοπιδογρέλη	300 mg αρχικά, 75 mg/ημ	6 εβδομάδες	AVFs
7	Michie et al, 1977 ⁴⁹	Σουλφινπιραζόνη	200 mg x4 φορές/ημέρα	3 μήνες	AVFs, bovine grafts, shunts
8	Fiskerstrand et al, 1985 ⁵⁰	Τικλοπιδίνη	250 mg δύο φορές/ημέρα	1 μήνας	AVFs
9	Grontoft et al, 1985 ⁵¹	Τικλοπιδίνη	250 mg δύο φορές/ημέρα	1 μήνας	AVFs
10	Grontoft et al, 1998 ⁵²	Τικλοπιδίνη	250 mg δύο φορές/ημέρα	1 μήνας	16 τεχνητά μοσχεύματα, 9 με φλεβικά μοσχεύματα

11	Abacilar et al, 2015 ⁵³	Κλοπιδογρέλη + προστακυκλίνη	75 mg + 200 mg/ημ	1 μήνας	AVFs
12	Viecelli et al, 2022 ⁵⁴	Ασπιρίνη + ιχθυέλαιο	100 mg/ημ + 4g/ημ	12 μήνες	Νεοσχηματισμένες AVFs
13	Ko et al, 2022 ⁵⁸	Απιξαμπάνη	2,5 mg x2/ημέρα	3 μήνες μετά από θρομβεκτομή	AVFs και AVGs
14	Kaufman et al, 2003 ⁵⁶	Ασπιρίνη + Κλοπιδογρέλη	325 mg + 75 mg/ημ	2 έτη (αρχικός σχεδιασμός)	AVGs
15	Tayebi et al, 2018 ⁵⁵	Διπυριδαμόλη + Ασπιρίνη	75 mg + 80 mg/ημ	12 μήνες	Νεοτοποθετημένα AVGs

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των RCTs που συλλέχθηκαν για ποιοτική ανάλυση.

AVG: Αρτηριοφλεβικό μόσχευμα

AVF: Αρτηριοφλεβική επικοινωνία

PTFE: Πολυτετραφθοροαιθυλένιο

Αρ.	Συγγραφέας (Έτος)	Φάρμακο	Θρόμβωση με λήψη του υπό μελέτη αντιθρομβωτικο ύ (%)	Θρόμβωση με λήψη Placebo(%)	ARR (%)	RRR (%)
1	Sreedhara et al, 1994 ⁴⁶	Διπυριδαμόλη + Ασπιρίνη	22,7	31,6	8,9	28
2	Crowther et al, 2002 ²³	Βαρφαρίνη	73,2	60,8	-12,4	-20
3	Michie et al, 1977 ⁴⁹	Σουλφινπιραζόνη	12,5	25	12,5	50
4	Ko et al, 2022 ⁵⁸	Απιξαμπάνη	24	40.8	16.8	41
5	Kaufman et al, 2003 ⁵⁶	Ασπιρίνη + Κλοπιδογρέλη	-	-	-	-
6	Tayebi et al, 2018 ⁵⁵	Διπυριδαμόλη + Ασπιρίνη	-	-	-	-

Πίνακας 3. Ποσοστά θρόμβωσης των AVGs/AVGs ή AVFs με τη χορήγηση των υπό μελέτη αντιθρομβωτικών έναντι των placebo.

ARR: Απόλυτη Μείωση Κινδύνου

RRR: Σχετική Μείωση Κινδύνου

1	Andrassy et al, 1974⁴⁴	Ασπιρίνη	4,4	23,4	19,0	81
2	Harter et al, 1979 ⁵⁷	Ασπιρίνη	31,6	72	40,4	56
3	Ghorbani et al, 2009 ⁴⁷	Κλοπιδογρέλη	4,4	21,3	16,9	79
4	Dember et al, 2008 ⁴⁸	Κλοπιδογρέλη	12,2	19,5	7,3	37
5	Fiskerstrand et al, 1985 ⁵⁰	Τικλοπιδίνη	25	50	25,0	50
6	Grontoft et al, 1985 ⁵¹	Τικλοπιδίνη	10,5	47,1	36,6	78
7	Grontoft et al, 1998 ⁵²	Τικλοπιδίνη	11,1	17,7	6,6	37
8	Abacilar et al, 2015 ⁵³	Κλοπιδογρέλη + Προστακυκλίνη	–	–	–	–
9	Viecelli et al, 2022 ⁵⁴	Ασπιρίνη	-	-	-	-

Πίνακας 4. Ποσοστά θρόμβωσης των AVFs με τη χορήγηση των υπό μελέτη αντιθρομβωτικών έναντι των placebo.

ARR: Απόλυτη Μείωση Κινδύνου

RRR: Σχετική Μείωση Κινδύνου

2.4 Συζήτηση

Η επιλογή, η δημιουργία και η διατήρηση της αρτηριοφλεβικής πρόσβασης για την αγγειακή πρόσβαση στην αιμοκάθαρση είναι ζωτικής σημασίας για τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η συνεργασία ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία της τρέχουσας και της μελλοντικής αρτηριοφλεβικής πρόσβασης, στον εντοπισμό και στην έγκαιρη αντιμετώπιση των επιλοκών της αρτηριοφλεβικής πρόσβασης.

Η αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ και αγγειακές προσπελάσεις αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για τη μακροβιότητα των αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών. Από την ανασκόπηση των επιλεγμένων μελετών, προκύπτει ότι διάφορες φαρμακευτικές αγωγές έχουν αξιολογηθεί ως προς την αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη της θρόμβωσης, με ποικίλα αποτελέσματα. Συνολικά, 15 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και συμπεριλήφθηκαν στην ποιοτική ανάλυση. Όπως είναι αναμενόμενο, δεδομένου του μεγάλου αριθμού και της ποικιλομορφίας των αντιθρομβωτικών παραγόντων που είναι διαθέσιμοι, οι μελέτες διερεύνησαν διαφορετικά φαρμακολογικά σχήματα, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμούς. Οι παρεμβάσεις είχαν ως κύριο στόχο την βελτίωση της βατότητας και της μακροχρόνιας βιωσιμότητας των αγγειακών προσπελάσεων τύπου AVF και AVG σε ασθενείς με ESRD.

Πρέπει να σημειωθεί ότι λόγω μεγάλης κλινικής ετερογένειας των μελετών, κυρίως όσον αφορά τη δοσολογία και τη διάρκεια παρακολούθησης, ιδιαίτερα στις μελέτες με ασπιρίνη, υπάρχει ο κίνδυνος αδυναμίας γενίκευσης των ευρημάτων της εν λόγω μελέτης. Επιπλέον, η μελέτη του Andrassy πραγματοποιήθηκε πριν από σχεδόν 50 χρόνια και χρησιμοποίησε σχετικά υψηλή δόση ασπιρίνης (500 mg ημερησίως), κάτι που ενδεχομένως περιορίζει τη δυνατότητα εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων με βάση τα σημερινά δεδομένα. Είναι αξιοσημείωτη η ασυμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών με ασπιρίνη, καθώς η Sreedhara έδειξε τάση υπέρ του placebo, ενώ οι Andrassy και Harter υπέρ της ασπιρίνης. Η Sreedhara υποστήριξε ότι ενδεχομένως συγκεκριμένες βιοχημικές ή φαρμακολογικές δράσεις της ασπιρίνης να επηρέασαν αρνητικά τα αποτελέσματα, χωρίς να ορίζεται κάποιος πιθανός μηχανισμός. Αντιθέτως, απέδειξε πως η χρήση της διπυριδαμόλης δρα ευεργετικά όσον αφορά την ελάττωση της πιθανότητας θρόμβωσης των AVGs. Επιπλέον, ο

Viecelli κατέληξε ότι, αν και η χορήγηση ιχθυελαίου και ασπιρίνης χαμηλής δόσης για 3 μήνες μείωσε τη συχνότητα επεμβάσεων σε νεοδημιουργημένες AVFs, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις όσον αφορά τη διάρκεια χρήσης των ΚΦΚ ως οδού προσπέλασης ή το χρόνο μέχρι την απώλεια πρωτογενούς βατότητας των AVFs. Τέλος, ο Harter κατέδειξε ότι η χορήγηση ασπιρίνης σε δόση 160 mg ημερησίως αποτελεί ένα αποτελεσματικό και μη τοξικό αντιθρομβωτικό σχήμα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Από την άλλη, τα αποτελέσματα των μελετών με τικλοπιδίνη (Fiskerstrand, Grontoft 1985, Grontoft 1998) φάνηκαν σαφώς υπέρ της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με τη χορήγηση 250 mg δύο φορές την ημέρα. Παρόλο που η διάρκεια παρακολούθησης περιορίστηκε σε μικρά χρονικά διαστήματα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στα ποσοστά θρόμβωσης. Πρέπει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι η τικλοπιδίνη έχει σε μεγάλο βαθμό αντικατασταθεί στην κλινική πράξη από νεότερα και ασφαλέστερα φάρμακα, όπως η κλοπιδογρέλη.

Η μελέτη του Crowther με βαρφαρίνη παρουσίασε τη μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης (37 μήνες), χωρίς ωστόσο ευνοϊκό αποτέλεσμα. Αντιθέτως, διακόπηκε πρόωρα λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο κίνδυνος υπερτερεί του οφέλους, εκτός αν συνυπάρχει άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή. Η μελέτη του Michie ανέδειξε πιθανό όφελος από τη χορήγηση σουλφινπιραζόνης, όμως οι περιορισμοί της – μικρό δείγμα, σύντομη διάρκεια και χρονολογικά παλαιότητα – δεν επιτρέπουν ασφαλή συμπεράσματα.

Οι μελέτες με κλοπιδογρέλη (Dember, Ghorbani) παρουσίασαν τάση υπέρ της θεραπείας, όμως η ετερογένεια στα αποτελέσματα και η ποιοτική διαφορά μεταξύ των μελετών (ιδίως του μεγαλύτερου δείγματος στη Dember) περιορίζουν τη γενίκευση των ευρημάτων. Πιο συγκεκριμένα, ο Dember ανέδειξε πως η κλοπιδογρέλη συμβάλλει ουσιαστικά στη μείωση της συχνότητας πρώιμης θρόμβωσης σε νέες AVFs, παρότι δεν διαπιστώθηκε αύξηση στο ποσοστό των AVFs που καθίστανται τελικά κατάλληλες για αιμοκάθαρση. Αντίστοιχα, ο Ghorbani κατέδειξε πως η χορήγηση κλοπιδογρέλης αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική παρέμβαση για τη μείωση της πρώιμης θρόμβωσης εντός δύο μηνών των AVFs, συμβάλλοντας έτσι στην αύξηση της επιβίωσης των αγγειακών προσπελάσεων σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Επιπλέον, τα δεδομένα του Abacilar έδειξαν ότι ο συνδυασμός

κλοπιδογρέλης και από του στόματος αναλόγων προστακυκλίνης είναι αποτελεσματικός και ασφαλής για την πρόληψη της πρωτογενούς αποτυχίας των AVFs σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, μειώνοντας τόσο τα οξέα όσο και τα χρόνια θρομβωτικά συμβάματα. Όσον αφορά τις επιπλοκές, τα δεδομένα ήταν περιορισμένα και η καταγραφή ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των μελετών. Αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες και στις δύο ομάδες σε διάφορους βαθμούς (π.χ. αιμορραγία, ναυτία, πόνος), χωρίς όμως επαρκή στοιχεία για συγκριτική ανάλυση.

Σε γενικές γραμμές, φαίνεται ότι τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα, ορισμένα αντιαιμοπεταλιακά όπως η τικλοπιδίνη και η κλοπιδογρέλη μπορεί να προσφέρουν κλινικό όφελος έναντι του placebo. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα μακροχρόνιας παρακολούθησης (άνω των 36 μηνών) που να αποδεικνύουν ξεκάθαρο όφελος οποιασδήποτε αντιθρομβωτικής αγωγής στη διατήρηση της βατότητας των AVFs και AVGs.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι αρκετές από τις συμπεριληφθείσες μελέτες παρουσιάζουν μεθοδολογικούς περιορισμούς, όπως παλαιότητα, μικρό μέγεθος δείγματος, και ελλιπή καταγραφή δευτερογενών εκβάσεων όπως η ανάγκη για επανεπεμβάσεις ή η διάρκεια νοσηλείας. Η ετερογένεια στο σχεδιασμό, τη διάρκεια και τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα δυσχεραίνει την άμεση σύγκριση και ενισχύει την ανάγκη για σύγχρονες, καλά σχεδιασμένες RCTs, προσαρμοσμένες στα σημερινά θεραπευτικά δεδομένα.

2.5 Συμπέρασμα

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση αναδεικνύει τα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμακολογικών θεραπειών στη βελτίωση της βατότητας των αρτηριοφλεβικών προσπελάσεων σε ασθενείς με ESRD. Παρότι οι μελέτες παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια και μεθοδολογικούς περιορισμούς, φαίνεται ότι ορισμένα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, όπως η τικλοπιδίνη και η κλοπιδογρέλη, προσφέρουν βραχυπρόθεσμα κλινικό όφελος μέσω της μείωσης της πρώιμης θρόμβωσης των προσπελάσεων, συμβάλλοντας στην προστασία και τη βελτίωση της λειτουργικότητας της αγγειακής πρόσβασης. Η ενσωμάτωση των αντιαιμοπεταλιακών στην κλινική πράξη μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο όταν εφαρμόζεται με προσοχή και εξατομίκευση. Η προσεκτική επιλογή της θεραπείας, με βάση τις ατομικές ανάγκες και το προφίλ ασφάλειας, σε συνδυασμό με τη διεπιστημονική προσέγγιση, μπορεί να συμβάλει σημαντικά στη διατήρηση της βατότητας και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών υπό αιμοκάθαρση. Τέλος, απαιτούνται περαιτέρω καλά σχεδιασμένες μελέτες για την τεκμηρίωση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των αντιθρομβωτικών στις αγγειακές προσπελάσεις.

3. Βιβλιογραφία

1. Albertus P, Morgenstern H, Robinson B, Saran R. Risk of ESRD in the United States. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2016;68(6):862-872. doi:10.1053/j.ajkd.2016.05.030
2. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2014;63(5):713-735. doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.416
3. Webster AC, Nagler E V, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet (London, England).* 2017;389(10075):1238-1252. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5
4. Etkin Y, Woo K, Guidry L. Options for Dialysis and Vascular Access Creation. *Surg Clin North Am.* 2023;103(4):673-684. doi:10.1016/j.suc.2023.05.006
5. Hamdan Z, As'ad N, Sawalmeh O, Shraim M, Kukhon F. Vascular access types in hemodialysis patients in palestine and factors affecting their distribution: A cross-sectional study. *Saudi J kidney Dis Transplant an Off Publ Saudi Cent Organ Transplantation, Saudi Arab.* 2019;30(1):166-174.
6. Allon M. Vascular Access for Hemodialysis Patients: New Data Should Guide Decision Making. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(6):954-961. doi:10.2215/CJN.00490119
7. Pivin E, Cunha Moreira Da Silva FA, Calanca L, Deglise S, Pruijm M. [The vascular access of hemodialysis patients - What should the primary care physician know about ?]. *Rev Med Suisse.* 2019;15(639):439-443.
8. Hakim AJ, Brooke BS, Beckstrom JL, Sarfati MR, Kraiss LW. Rules of 6 criteria predict dialysis fistula maturation but not all rules are equal. *J Vasc Surg.* 2022;76(1):232-238.e2. doi:10.1016/j.jvs.2022.02.018
9. Park HS, Kim WJ, Kim YK, et al. Comparison of Outcomes with Arteriovenous Fistula and Arteriovenous Graft for Vascular Access in Hemodialysis: A Prospective Cohort Study. *Am J Nephrol.* 2016;43(2):120-128. doi:10.1159/000444889
10. Al-Jaishi AA, Liu AR, Lok CE, Zhang JC, Moist LM. Complications of the Arteriovenous Fistula: A Systematic Review. *J Am Soc φNephrol.*

2017;28(6):1839-1850. doi:10.1681/ASN.2016040412

11. Janeckova J, Bachleda P, Utikal P, Jarosciakova J, Orsag J. Arteriovenous Grafts' Types of Indications and Their Infection Rate. *Ann Vasc Surg.* 2020;69:232-236. doi:10.1016/j.avsg.2020.06.018
12. Lok CE, Huber TS, Orchanian-Cheff A, Rajan DK. Arteriovenous Access for Hemodialysis: A Review. *JAMA.* 2024;331(15):1307-1317. doi:10.1001/JAMA.2024.0535
13. Huber TS, Berceli SA, Scali ST, et al. Arteriovenous Fistula Maturation, Functional Patency, and Intervention Rates. *JAMA Surg.* 2021;156(12):1111-1118. doi:10.1001/jamasurg.2021.4527
14. Quencer KB, Oklu R. Hemodialysis access thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 3):S299-S308. doi:10.21037/cdt.2017.09.08
15. Viecelli AK, Lok CE. Hemodialysis vascular access in the elderly-getting it right. *Kidney Int.* 2019;95(1):38-49. doi:10.1016/j.kint.2018.09.016
16. El Khudari H, Ozen M, Kowalczyk B, Bassuner J, Almekhmi A. Hemodialysis Catheters: Update on Types, Outcomes, Designs and Complications. *Semin Intervent Radiol.* 2022;39(1):90-102. doi:10.1055/s-0042-1742346
17. Kushner A, West WP, Khan Suheb MZ, Pillarisetty LS. Virchow Triad. In: Treasure Island (FL); 2025.
18. Westerweel PE, Hoefer IE, Blankestijn PJ, et al. End-stage renal disease causes an imbalance between endothelial and smooth muscle progenitor cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;292(4):F1132-40. doi:10.1152/ajprenal.00163.2006
19. Kovac M, Mitic G, Mikovic Z, et al. Type and location of venous thromboembolism in carriers of Factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation versus patients with no mutation. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2010;16(1):66-70. doi:10.1177/1076029608320721
20. Zhang Y, Yi J, Zhang R, Peng Y, Dong J, Sha L. Risk Factors for Arteriovenous Fistula Thrombus Development: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2022;47(11):643-653. doi:10.1159/000526768
21. MacRae JM, Dipchand C, Oliver M, et al. Arteriovenous Access Failure, Stenosis, and Thrombosis. *Can J kidney Heal Dis.* 2016;3:2054358116669126. doi:10.1177/2054358116669126

22. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Antiplatelet therapy to prevent hemodialysis vascular access failure: systematic review and meta-analysis. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2013;61(1):112-122. doi:10.1053/j.ajkd.2012.08.031
23. Crowther MA, Clase CM, Margetts PJ, Julian J LK, Sneath D et al. Low-intensity warfarin is ineffective for the prevention of PTFE graft failure in patients on hemodialysis: a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(9):2331-2337.
24. Schröder H, Schrör K. [Clinical pharmacology of acetylsalicylic acid]. *Z Kardiol.* 1992;81 Suppl 4:171-175.
25. McNeely W, Goa KL. Triflusal. *Drugs.* 1998;55(6):823-825. doi:10.2165/00003495-199855060-00011
26. Kerndt CC, Nagalli S. Dipyridamole. In: Treasure Island (FL); 2025.
27. Allahham M, Lerman A, Atar D, Birnbaum Y. Why Not Dipyridamole: a Review of Current Guidelines and Re-evaluation of Utility in the Modern Era. *Cardiovasc drugs Ther.* 2022;36(3):525-532. doi:10.1007/s10557-021-07224-9
28. Balinski AM, Preuss C V. Cilostazol. In: Treasure Island (FL); 2025.
29. Iyú D, Glenn JR, White AE, et al. Mode of action of P2Y(12) antagonists as inhibitors of platelet function. *Thromb Haemost.* 2011;105(1):96-106. doi:10.1160/TH10-07-0482
30. Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of thrombosis. *Drugs.* 2007;67(4):613-646. doi:10.2165/00003495-200767040-00013
31. Sampat PJ, Wadhwa R. Prasugrel. In: Treasure Island (FL); 2025.
32. Love BB, Biller J, Gent M. Adverse haematological effects of ticlopidine. Prevention, recognition and management. *Drug Saf.* 1998;19(2):89-98. doi:10.2165/00002018-199819020-00002
33. Kabil MF, Abo Dena AS, El-Sherbiny IM. Ticagrelor. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2022;47:91-111. doi:10.1016/bs.podrm.2021.10.003
34. Franchi F, Rollini F, Muñoz-Lozano A, Cho JR, Angiolillo DJ. Cangrelor: a review on pharmacology and clinical trial development. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(10):1279-1291. doi:10.1586/14779072.2013.837701

35. Lam S, Tran T. Vorapaxar: A Protease-Activated Receptor Antagonist for the Prevention of Thrombotic Events. *Cardiol Rev.* 2015;23(5):261-267. doi:10.1097/CRD.0000000000000075
36. Ibbotson T, McGavin JK, Goa KL. Abciximab: an updated review of its therapeutic use in patients with ischaemic heart disease undergoing percutaneous coronary revascularisation. *Drugs.* 2003;63(11):1121-1163. doi:10.2165/00003495-200363110-00014
37. Warnock LB, Huang D. Heparin. In: Treasure Island (FL); 2025.
38. Timson DJ. Dicoumarol: A Drug which Hits at Least Two Very Different Targets in Vitamin K Metabolism. *Curr Drug Targets.* 2017;18(5):500-510. doi:10.2174/1389450116666150722141906
39. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. *Thromb Haemost.* 2008;99(5):830-839. doi:10.1160/TH07-10-0644
40. Mahat KC, Sedhai YR, Krishnan P. Argatroban. In: Treasure Island (FL); 2025.
41. Vazquez S, Rondina MT. Direct oral anticoagulants (DOACs). *Vasc Med.* 2015;20(6):575-577. doi:10.1177/1358863X15600256
42. Brown D. A Review of the PubMed PICO Tool: Using Evidence-Based Practice in Health Education. *Health Promot Pract.* 2020;21(4):496-498. doi:10.1177/1524839919893361
43. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372. doi:10.1136/BMJ.N71
44. Andrassy K, Malluche H, Bornefeld H, Comberg M RE, Jesdinsky H et al. Prevention of p.o. clotting of av. cimino fistulae with acetylsalicyl acid: results of a prospective double blind study. *Klin Wochenschr.* 1974;52(7):348-349.
45. Harter HR, Burch JW, Majerus PW, et al. Prevention of thrombosis in patients on hemodialysis by low-dose aspirin. *N Engl J Med.* 1979;301(11):577-579. doi:10.1056/NEJM197909133011103
46. Sreedhara R, Himmelfarb J, Lazarus JM HR. Anti- platelet therapy in graft thrombosis: results of a prospective, randomized double blind study. *Kidney Int.* 1994;45(5):1477-1483.
47. Ghorbani A, Aalamshah M, Shahbazian H, Ehsanpour A, Aref A. Randomized

- controlled trial of clopidogrel to prevent primary arteriovenous fistula failure in hemodialysis patients. *Indian J Nephrol.* 2009;19(2):57-61. doi:10.4103/0971-4065.53323
48. Dember LM, Beck GJ, Allon M, et al. Effect of Clopidogrel on Early Failure of Arteriovenous Fistulas for Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2008;299(18):2164-2171. doi:10.1001/jama.299.18.2164
 49. Michie DD WD. Use of sulfinpyrazone to prevent thrombus formation in arteriovenous fistulas and bovine grafts of patients on chronic hemodialysis. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1977;22(1):196-204.
 50. Fiskerstrand CE, Thompson IW, Burnet ME, Williams P, Anderton JL. Double-Blind Randomized Trial of the Effect of Ticlopidine in Arteriovenous Fistulas for Hemodialysis. *Artif Organs.* 1985;9(1):61-63. doi:https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.1985.tb04349.x
 51. Grontoft K-C, H. M, A. G, and Olander R. Thromboprophylactic Effect of Ticlopidine in Arteriovenous Fistulas for Haemodialysis. *Scand J Urol Nephrol.* 1985;19(1):55-57. doi:10.3109/00365598509180223
 52. Grontoft KC, Larsson R, Mulec H, Weiss LG, Dickinson JP F, Group S. Effects of ticlopidine in A-V fistula surgery in uremia. *Scand J Urol Nephrol.* 1998;32(4):276-283.
 53. Abacilar AF, Atalay H, Dogan OF. Oral prostacycline analog and clopidogrel combination provides early maturation and long-term survival after arteriovenous fistula creation: A randomized controlled study. *Indian J Nephrol.* 2015;25(3):136-142. doi:10.4103/0971-4065.139490
 54. Viecelli AK, Polkinghorne KR, Pascoe EM, et al. Fish oil and aspirin effects on arteriovenous fistula function: Secondary outcomes of the randomised omega-3 fatty acids (Fish oils) and Aspirin in Vascular access OUtcomes in RENal Disease (FAVOURED) trial. *PLoS One.* 2019;14(3):e0213274. doi:10.1371/journal.pone.0213274
 55. Tayebi P, Kazemzadeh G, Banihashem A, Ravari H. Effect of low dose aspirin and dipyridamole on primary patency of arteriovenous grafts in hemodialysis patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Electron physician.* 2018;10(1):6135-6139. doi:10.19082/6135

56. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH, et al. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(9):2313-2321. doi:10.1097/01.asn.0000081661.10246.33
57. Harter HR, Burch JW, Majerus PW, Stanford N DJ, Anderson CB et al. Prevention of thrombosis in patients on haemodialysis by low-dose aspirin. *N Engl J Med*. 1979;301(11):577-579.
58. Ko T-Y, Wu C-C, Hsieh M-Y, et al. A randomized controlled trial evaluated the efficacy and safety of apixaban for prevention of recurrent thrombosis after thrombectomy of hemodialysis vascular access. *Kidney Int*. 2025;107(2):348-358. doi:10.1016/j.kint.2024.10.023