



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

“Επιδείνωση καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου ως συνέπεια αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας. Υπερηχογραφική διάγνωση και παρακολούθηση”

υπό

STOSIC TAMARA

Καρδιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση
των αγγειακών παθήσεων»*

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

ΛΑΖΑΡΙΔΗΣ ΜΙΛΤΟΣ, ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. ΛΑΖΑΡΙΔΗΣ ΜΙΛΤΟΣ, ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
2. ΓΙΑΝΝΟΥΚΑΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
3. ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ Δ.Π.Θ.

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Cardiac Function Deterioration as a consequence of a
Functional Arteriovenous Fistula in patients with End-
Stage Renal Disease. Ultrasound Diagnosis and Follow-
up.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ομότιμο Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής κ. Μίλτο Λαζαρίδη για την εξαιρετικά ενδιαφέρουσα διδασκαλία του, η οποία κίνησε το ενδιαφέρον μου για την δημιουργία αυτής της εργασίας, καθώς και τη βοήθεια και υποστήριξή του στην διαδικασία συγγραφής της.

Επίσης, ευχαριστώ τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κ. Αθανάσιο Γιαννούκα που οργάνωσε και συντόνισε το μεταπτυχιακό πρόγραμμα. «Υπερηχογραφική λειτουργική απεικόνιση για την πρόληψη και διάγνωση των αγγειακών παθήσεων», καθώς και όλους τους διδάσκοντες για την άρτια εκπαίδευση και εισαγωγή μας σε ένα νέο επιστημονικό κεφάλαιο, με πολλές προοπτικές περαιτέρω εξέλιξης.

Θα ήταν μεγάλη παράλειψη να μην εκφράσω ιδιαίτερες ευχαριστίες στη Γραμματεία του μεταπτυχιακού προγράμματος για την υπεύθυνη και έγκαιρη ενημέρωση και αμέριστη βοήθειά τους σε οποιοδήποτε θέμα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την συμπαράσταση και ανεπιόριστη υπομονή τους σε όλα τα χρόνια της επιστημονικής μου πορείας.

Πίνακας περιεχομένων

Συνομογραφίες και επεξηγήσεις	5
Περίληψη.....	7
Abstract	8
Εισαγωγή.....	9
1.Γενικά στοιχεία.....	10
2. Η υπερηχογραφική συμβολή στη μελέτη της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΝΑ	12
3.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	13
3.1 Μελέτες που επιλέχθηκαν	14
4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	16
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	23
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	26

Συντομογραφίες και επεξηγήσεις

AΦΕ - Αρτηριοφλεβική Επικοινωνία

ΚΑ - Καρδιακή Ανεπάρκεια

Κύμα E και κυμα A - αντιπροσωπεύουν την φάση ταχείας πλήρωσης της αριστερής κοιλίας (E) και την φάση συστολής των κόλπων (A) αντανακλώντας τις αλλαγές στο προφορτίο, την ικανότητα χάλασης (E velocity) και ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας και την λειτουργία αριστερού κόλπου (A velocity). Μετρώνται με παλμικό Doppler πάνω από το επίπεδο της μιτροειδούς βαλβίδας στην διαστολή και στην κορυφαία λήψη 4 κοιλοτήτων.

ΣΔ - Σακχαρώδης διαβήτης

ANP - atrial natriuretic peptide- κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο

BNP - brain natriuretic peptide - εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο

Cardiac output – CO - καρδιακή παροχή είναι το γινόμενο του όγκου παλμού και καρδιακής συχνότητας.

e' (medial, lateral) - εξέταση της ταχύτητας κίνησης μιτροειδικού δακτυλίου κατά τον επιμήκη άξονα της καρδιάς, μετρούμενο με ιστικό doppler και με τοποθέτηση δείκτη του παλμικού doppler στη σημείο έσω και έξω μιτροειδικού δακτυλίου απο την κορυφαία ληψη 4 κοιλοτήτων.

E/e' - ο λόγος της μέγιστης ταχύτητας της αιματικής ροής μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας δια την μέγιστη ταχύτητα κίνησης μιτροειδικού δακτυλίου, είναι δείκτης αυξημένης πίεσης πλήρωσης αριστερής κοιλίας.

EDV - End Diastolic Volume - τελοδιαστολικός όγκος

IVS – interventricular septum – μεσοκοιλιακό διάφραγμα

Ejection fraction - EF - κλάσμα εξώθησης. Ορίζεται ως το ποσοστό του τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας που εξωθείται σε κάθε συστολή.

FS - fractional shortening - κλασματική βράχυνση. Πρόκειται για το ποσοστό μεταβολής- μείωσης τελοδιαστολικής διαμέτρου της αριστερής κοιλίας στο τέλος της κάθε συστολής. Είναι δείκτης συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

HOHF - High Output Heart Failure - Καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής

LV - Left Ventricle - Αριστερή κοιλία

LVEDV - LV end-diastolic volume- Τελοδιαστολικός όγκος αριστερής κοιλίας

LVM - Left Ventricle Mass - Μάζα αριστερής κοιλίας

MPI (Tei index) - myocardial performance index - δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης, ως υπερηχογραφική μέτρηση. Περιλαμβάνει τόσο την συστολική όσο και την διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου και συγχρόνως εκφράζει και συστολική και διαστολική λειτουργία.

Myocardial systolic velocity (s) - με χρήση παλμικού ιστικού Doppler στο ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας - αντανακλά τόσο την συστολική όσο και την διαστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας

PASP - συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας: αντιστοιχεί στην συστολική πίεση δεξιάς κοιλίας. Υπολογισμός γίνεται με μέτρηση κλίσης πίεσης μεταξύ της δεξιάς κοιλίας και του δεξιού κόλπου στην συστολή (βάσει της μέγιστης ταχύτητας του πίδακα ανεπάρκειας της τριγλωχίνος βαλβίδας) στην οποία προσθέτουμε την πίεση του δεξιού κόλπου βάσει της διαμέτρου και αναπνευστικής διακύμανσης της κάτω κοίλης φλέβας.

Qa – ροή της φίστουλας

RV - Right Ventricle - δεξιά κοιλία

RVFAC (RV fractional area change) - είναι δείκτης ποσοτικής μεταβολής – μείωσης της τελοδιαστολικής επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας στο τέλος κάθε συστολής, μετρούμενο με τελοσυστολική και τελοδιαστολική πλανιμέτρηση της δεξιάς κοιλίας. Ως δείκτης συστολικής λειτουργίας δεξιάς κοιλίας έχει την καλύτερη συσχέτιση με το κλάσμα εξώθησης της δεξιάς κοιλίας.

SV (stroke volume) - όγκος παλμού, είναι η ποσότητα του αίματος που εξωθείται σε κάθε καρδιακή συστολή και αντιστοιχεί στην διαφορά του τελοδιαστολικού και του τελοσυστολικού όγκου αριστερής κοιλίας.

SVRI (Systemic Vascular Resistance Index) - Δείκτης συστηματικής αγγειακής αντίστασης

TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) - δείκτης συστολικής λειτουργίας δεξιάς κοιλίας – m-mode μετρηση της επιμήκους κίνησης του πλάγιου τριγλωχινικού δακτυλίου προς την κορυφή της δεξιάς κοιλίας από την κορυφαία λήψη 4 κοιλιοτήτων.

Περίληψη

Η αρτηριοφλεβική επικοινωνία (ΑΦΕ) στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχει συσχετιστεί με τη δυσλειτουργία των καρδιακών κοιλοτήτων και τελικά την πρόκληση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η υπερηχοκαρδιογραφία εκτελείται εύκολα, είναι μη επεμβατική, ασφαλής, αναπαραγώγιμη και ακριβής μέθοδος παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η ανάδειξη και σύνοψη των ερευνητικών δεδομένων σχετικά με την υπερηχοκαρδιογραφική διάγνωση και παρακολούθηση της επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, ως συνέπεια της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας. Συμπεριελήφθησαν συνολικά 12 πρωτότυπες μελέτες, προοπτικές, αναδρομικές και συγχρονικές από το 1980 έως σήμερα. Σύμφωνα με τα ευρήματα των μελετών, η διαστολική δυσλειτουργία είναι συχνή και προηγείται, ενώ η συστολική έπεται. Οι δομικές και λειτουργικές μεταβολές της καρδιάς αποτυπώνονται στους υπερηχογραφικούς δείκτες, καθώς διαπιστώνονται σημαντικές αλλαγές, όπως η μείωση του κλάσματος εξώθησης, η αύξηση του πάχους του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, η αύξηση του πάχους του οπισθίου τοιχώματος και η ελάττωση της τελοσυστολικής διαμέτρου. Οι μεταβολές αυτές επάγονται από ορμονικές μεταβολές στην προσπάθεια προσαρμογής του οργανισμού σε συνθήκες υπερφόρτωσης όγκου. Οι ορμονικές και υπερηχογραφικές αλλαγές είναι αλληλένδετες και παρατηρήσιμες σχετικά πρώιμα, ήδη από το πρώτο τρίμηνο μετά την πραγματοποίηση της ΑΦΕ. Συμπερασματικά, φαίνεται σκόπιμο να υποβάλλονται σε έλεγχο διαλογής για ανάπτυξη ΚΑ οι ασθενείς με αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες υψηλών ροών και αυξημένο λογο Qa/CO, με συχνότητα δυο φορές το χρόνο. Συνιστάται τακτική υπερηχογραφική παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας, ώστε να τεθεί έγκαιρα το ερώτημα για τυχόν θεραπευτική παρέμβαση, στο πλαίσιο διεπιστημονικής συνεργασίας με συναδέλφους των εμπλεκομένων ειδικοτήτων στην παρακολούθηση και θεραπεία αυτών των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: αρτηριοφλεβική αναστόμωση, ΧΝΑ, αιμοκάθαρση, υπερηχοκαρδιογραφία, καρδιακή παροχή, καρδιακή ανεπάρκεια

Abstract

Arteriovenous fistula (AVF) in patients undergoing dialysis has been linked to heart cavities dysfunction and ultimately to congestive heart failure. Echocardiography an non-invasive, safe, reproducible and accurate method of monitoring heart function easily performed. The purpose of this review was to highlight and summarize research data on echocardiography diagnosis and follow-up of deterioration of cardiac function in patients with end-stage renal disease, as a consequence of arteriovenous communication. A total of 12 original, prospective, retrospective and cross sectional studies were included from 1980 onwards. According to the findings of the studies, diastolic dysfunction is common and precedes, while systolic dysfunction follows. Cardiac structural and functional changes are reflected in the ultrasound indicators, highlighted as reduction of the ejection fraction, increase of the thickness of the interventricular septum, increase of the thickness of the posterior wall and decrease of the end-systolic diameter. These changes are induced by hormonal changes in the body's attempt to adapt to conditions of volume overload. Hormonal and ultrasound changes are interrelated and observed relatively as early, as in the first trimester after AVF. In conclusion, patients with high flows and increased Qa/CO ratio is suggested to undergo screening for the development of HF twice a year. Regular cardiac ultrasound monitoring is recommended in order to raise timely the question for therapeutic intervention, in the context of interdisciplinary medical specialty collaboration involved in the management and care of these patients.

Key words: Fistula, CRF, hemodialysis, echocardiography, cardiac output, heart failure

Εισαγωγή

Η αρτηριοφλεβική επικοινωνία (ΑΦΕ) στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι μερικώς υπεύθυνη για τη διάταση της αριστερής κοιλίας και την αυξημένη καρδιακή παροχή. Ανάλογα με τη διάμετρο της ΑΦΕ και το μέγεθος της αρτηρίας που την τροφοδοτεί, αυξάνεται η φλεβική επιστροφή προς την καρδιά. Η καρδιακή παροχή και το έργο της καρδιάς προοδευτικά αυξάνονται και μπορεί να οδηγήσουν σε μεγαλοκαρδία και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Υπολογίζεται ότι η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να προκληθεί όταν το 20-30 % της καρδιακής παροχής στρέφεται μέσω της ΑΦ. Στις ΑΦΕ του αντιβράχιου, οι ροές είναι σχετικά χαμηλές, κυμαίνονται μεταξύ 200-400ml/min και συνεπώς οι πιθανότητες για ανάπτυξη ΚΑ είναι περιορισμένες. Ωστόσο, η παροχή μπορεί να ποικίλει, αναλόγως με το αν η επικοινωνία στηρίζεται σε μικρή περιφερική ή σε μεγάλη εγγύς αρτηρία, στη διάμετρο της αναστόμωσης, ή στη διάμετρο του μοσχεύματος. Αντίθετα, στο βραχίονα οι ροές είναι σαφώς μεγαλύτερες και ο κίνδυνος ανάπτυξης ΚΑ υψηλότερος. Έχουν μάλιστα γίνει προσπάθειες ώστε να βρεθεί ουδός (cut-off) στη ροή της ΑΦΕ, την καρδιακή παροχή και το λόγο τους, πέραν των οποίων αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας. Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι α) να μελετηθεί η επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας ως συνέπεια της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου μέσα από πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες και β) να συνοψιστούν τα πιο πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την υπερηχοκαρδιογραφική διάγνωση και παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς.

1.Γενικά στοιχεία

Οι πρώτες μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της ΑΦΕ στην CO χρονολογούνται από τη δεκαετία του 1940, όταν οι Cohen et al.[1] εξέτασαν την αιμοδυναμική της χειροκίνητης απόφραξης των συριγγίων που είχαν σχηματιστεί λόγω τραύματος. Οι μελέτες τους έδειξαν ότι αρχικά οι ασθενείς με μεγάλες ΑΦΕ είχαν αυξημένη καρδιακή παροχή CO (5,1 έως 7,9 L / min). Στη συνέχεια, οι Guyton και Sagawa [2] διερεύνησαν τον μηχανισμό με τον οποίο μια ΑΦΕ προκαλεί αύξηση της CO. Σε μια σειρά σύνθετων πειραμάτων σε σκύλους, διερεύνησαν την αιμοδυναμική επίδραση μικρών και μεγάλων ΑΦΕ και έδειξαν ότι με τη δημιουργία μιας ΑΦΕ, η CO αυξήθηκε σχεδόν αμέσως, ενώ η αρτηριακή πίεση και οι ολικές περιφερειακές αντιστάσεις ελαττώθηκαν. Κατέδειξαν επίσης ότι οι μηχανισμοί για την αντιμετώπιση της αυξημένης ροής είναι η αυξημένη καρδιακή συχνότητα, η αυξημένη συσταλτικότητα, και η αύξηση στις συστηματικές πιέσεις πλήρωσης.

Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε αύξηση της φλεβικής επιστροφής και τελικά αύξηση της καρδιακής παροχής. Η υπερτροφία LV είναι ένας προσαρμοστικός μηχανισμός που εμφανίζεται ως απόκριση σε αυξημένο φόρτο εργασίας του μυοκαρδίου και η οποία αυξάνει περαιτέρω την καρδιακή παροχή. Ο Holman[3] αντήληφθηκε την κυκλοφορία ως κύκλωμα με την αναστόμωση και την περιφέρεια διατεταγμένα παράλληλα. Σε αυτό το κύκλωμα, η αναστόμωση χαρακτηρίζεται από χαμηλή πίεση και χαμηλή αντίσταση, ενώ η περιφέρεια χαρακτηρίζεται από υψηλή πίεση και υψηλή αντίσταση. Οι Anderson et al.[4] μέτρησαν τη ροή αίματος σε ΑΦΕ αμέσως μετά την επέμβαση στην αίθουσα του χειρουργείου. Σε αντόλογες ΑΦΕ από την περιφερική κερκιδική αρτηρία προς την κεφαλική φλέβα, η μέση ροή αίματος ήταν $242 \pm 89 \text{ml/min}$. Αντίθετα σε ΑΦΕ με χρήση μεγαλύτερης αρτηρίας όπως η βραχιόνια, οι ροές ήταν διπλάσιες, κατά μέσο όρο $599 \pm 126 \text{ml/min}$. Το πρωιμότερο χρονικό διάστημα που παρατηρήθηκε καρδιακή ανεπάρκεια μετά τη δημιουργία μιας επικοινωνίας ήταν 3 μήνες, ενώ το αργότερο 48 μήνες. Παρόλο που η μέση ροή μιας νέο-δημιουργημένης περιφερικής ΑΦΕ είναι

συνήθως μικρότερη από 300ml/min, ωστόσο, μετά τη διεύρυνση του φλεβικού συστήματος απορροής, η ροή μπορεί να αυξηθεί σημαντικά. Οι Johnson και Blythe [5] έδειξαν ότι ο ένας στους οκτώ ασθενείς με αυτόλογες ΑΦΕ που δημιουργήθηκαν για αιμοκάθαρση, είχε μια μικρή αύξηση στην καρδιακή παροχή και στην καρδιακή συχνότητα, με μια μείωση στις ολικές περιφερικές αντιστάσεις.

Η παρουσία μιας ΑΦΕ μειώνει τη συστηματική αντίσταση και η συνακόλουθη αύξηση της παροχής οφείλεται σε αύξηση του όγκου παλμού και της καρδιακής συχνότητας. Η αύξηση της παροχής μπορεί να έχει καταστρεπτικά αποτελέσματα, να οδηγήσει σε δυσλειτουργία των κοιλιών και τελικά σε καρδιακή ανεπάρκεια. Η καρδιακή παροχή αυξάνεται πολύ και αμέσως μετά τη δημιουργία μιας αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης σε πειραματικά μοντέλα [2]. Αυτή η αύξηση επιτυγχάνεται μέσω μείωσης των περιφερειακών αντιστάσεων, την αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αυξανόμενη συσταλτικότητα και αύξηση στον όγκο παλμού και της καρδιακής συχνότητας [2]. Επομένως, η παρουσία μιας ΑΦΕ μειώνει τη συστηματική αγγειακή αντίσταση, με αποτέλεσμα αύξηση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής, προκειμένου να διατηρηθεί η αρτηριακή πίεση [6]. Παράλληλα παρατηρούνται ορμονικές μεταβολές στο πλαίσιο αυτής της προσαρμογής: Οι Ori et al.[7] πραγματοποίησαν ηχοκαρδιογραφήματα και ορμονικούς προσδιορισμούς (αλδοστερόνη, ρενίνη και κοιλικό νατριουρητικό πεπτίδιο-ANP) κατά την δημιουργία και 2 εβδομάδες μετά την ΑΦΕ σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Εντός 2 εβδομάδων από δημιουργία ΑΦΕ υπήρξε σημαντική αύξηση στη συσταλτικότητα, στον όγκο παλμού και στην CO μαζί με πτώση στη συστηματική αγγειακή αντίσταση. Η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας και ο όγκος αυξήθηκε σημαντικά. Η δραστηριότητα της ρενίνης μειώθηκε, τα επίπεδα αλδοστερόνης ήταν αμετάβλητα και τα επίπεδα ANP αυξήθηκαν κατά 84% μετά τη δημιουργία ΑΦΕ, ως απάντηση στην κοιλική διάταση.

Μακροπρόθεσμα, η ΑΦΕ ενός ασθενούς ύπο αιμοκάθαρση προσομοιάζει με μια «φυσιολογική αναστόμωση» που δημιουργείται σε ηλικιωμένους δρομείς αντοχής, καθώς οι προσαρμογές χαρακτηρίζονται από υπερφόρτωση όγκου της αριστεράς κοιλίας.[8] Δυστυχώς, ο μόνος τρόπος για να προσδιοριστεί εάν η δημιουργία ΑΦΕ οδηγεί σε LVH σε ασθενείς υπο αιμοκάθαρση θα ήταν με μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα με μια ΑΦΕ, και εξέταση των σειριακών αλλαγών στην αριστερή κοιλία σε διαστάσεις

και πάχος. Λόγω της αύξησης της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που σχετίζεται με κεντρικούς καθετήρες, αυτό είναι απίθανο να συμβεί [9]. Ωστόσο, αρκετές μελέτες έδειξαν υποχώρηση της LVH μετά τη σύγκλιση της ΑΦΕ σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού [10-12], γεγονός που συνιστά ισχυρή ένδειξη αιτιολογικής συσχέτισης της ΑΦΕ με την καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με ΧΝΑ.

2. Η υπερηχογραφική συμβολή στη μελέτη της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΝΑ

Η υπερηχοκαρδιογραφία εκτελείται εύκολα, είναι μη επεμβατική, ασφαλής, αναπαραγώγιμη και ακριβής μέθοδος παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας [13]. Ως εκ τούτου, είναι ένας πολύ ελκυστικός υποκατάστατος «δείκτης» στην αξιολόγηση διαφορετικών θεραπευτικών παραγόντων. Η εγκυρότητα ενός υποκατάστατου δείκτη, όπως η υπερηχοκαρδιογραφία, αυξάνεται περαιτέρω εάν μπορεί να αποδειχθεί ότι η υποστροφή αυτών των αλλοιώσεων με την πάροδο του χρόνου βελτιώνει την πρόγνωση.

Υπάρχουν αρκετά στοιχεία που τεκμηριώνουν ότι η καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με αιμοκάθαρση σχετίζεται με πολύ κακή επιβίωση [14-16] και οι ηχοκαρδιογραφικές ανωμαλίες κατά την έναρξη της θεραπείας αιμοκάθαρσης σχετίζονται με βραχύτερη επιβίωση σε ασθενείς με αιμοκάθαρση.[17] Είναι επίσης πιθανό οι ηχοκαρδιογραφικές ανωμαλίες κατά την έναρξή τους να σχετίζονται με επακόλουθη στεφανιαία νόσο μέσω κοινών παραγόντων κινδύνου. Οι ανωμαλίες του μεγέθους, του σχήματος ή της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (LV) εμφανίζονται σε ποσοστό μεταξύ 70 και 80% των ασθενών με αιμοκάθαρση.[18] Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με αιμοκάθαρση συνδέεται ανεξάρτητα με υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, σε ασθενείς με υπέρταση, ή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (1,2). Σε ασθενείς με αιμοκάθαρση, υψηλός όγκος κοιλίας και η χαμηλή συσταλτικότητα επίσης σχετίζονται με υψηλότερη θνησιμότητα.[18] Πολύ παράγοντες ενοχοποιούνται για τις καρδιακές ανωμαλίες (και τις αντίστοιχες υπερηχογραφικές), μεταξύ των οποίων η ηλικία, η στεφανιαία νόσος, το φύλο, η υπέρταση, η αναιμία, το ουραιμικό περιβάλλον, ο υπερπαραθυρεοειδισμός, η μεγάλη ποσότητα υγρών κατά την αιμοκάθαρση, καθώς και η παρουσία αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας.[17,19] Οι μηχανισμοί με τους

οποίους αυτές οι ανωμαλίες οδηγούν στη συνέχεια σε πρόωρο θάνατο δεν είναι σαφώς κατανοητοί.

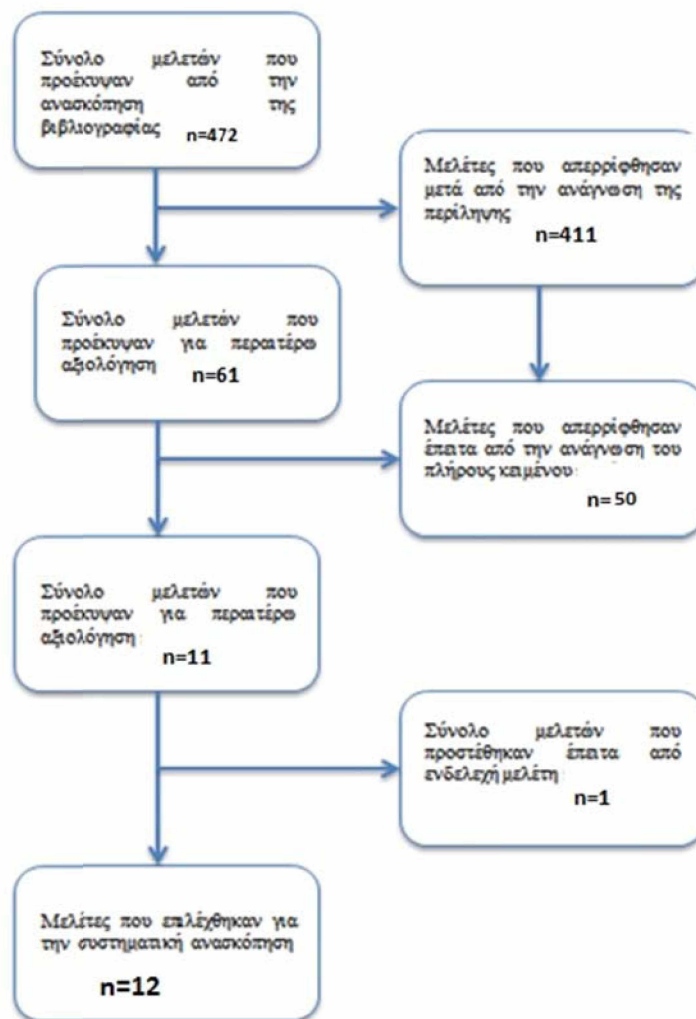
Πολλοί δυνητικά αναστρέψιμοι παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετιστεί με τις ηχοκαρδιογραφικές ανωμαλίες σε χρόνια νεφρική νόσο.[19] Ωστόσο, φαίνεται ότι η αναιμία και η υπέρταση συνδέονται σταθερά με αυτήν την εξέλιξη, τόσο σε μελέτες παρατήρησης όσο και σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Και οι δύο αυτοί παράγοντες οδηγούν στην εμφάνιση ηχοκαρδιογραφικών ανωμαλιών κατά το πρώτο έτος θεραπείας αιμοκάθαρσης.[19] Αντίθετα, η υποστροφή των ανωμαλιών LV σχετίζεται με βελτιωμένη καρδιακή έκβαση σε ασθενείς με αιμοκάθαρση. Η σειριακή ηχοκαρδιογραφία προσθέτει προγνωστικές πληροφορίες πέρα από όσες παρέχεται από μία μόνο ηχοκαρδιογραφική μελέτη αναφοράς και γι'αυτό αποδεικνύεται εξαιρετικά χρήσιμη σε ασθενείς με αιμοκάθαρση.

3.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η ανάδειξη και σύνοψη των ερευνητικών δεδομένων σχετικά με την υπερηχογραφική διάγνωση και παρακολούθηση της επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, ως συνέπεια αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε στη συγκεκριμένη εργασία ήταν η ηλεκτρονική αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων Pubmed/Medline, Scopus & Google Scholar, με λέξεις-κλειδιά στο κείμενο της περίληψης (arteriovenous fistula, hemodialysis, cardiac function, echocardiogram, heart failure, cardiac output, flow, risk, chronic kidney disease, heart failure due arteriovenous fistula formation, high output heart failure, pulmonary hypertension, end stage renal failure, right heart failure) σε ποικίλους συνδυασμούς και χρονικό εύρος από το 1980 έως το 2020. Η παρούσα ανασκόπηση περιορίστηκε σε πρωτότυπες μελέτες, ενώ αποκλείστηκε η λεγόμενη γκρίζα βιβλιογραφία (μεταπτυχιακές εργασίες, διατριβές κα). Επιλέχθηκαν μελέτες στις οποίες συμμετείχαν τουλάχιστον 10 ασθενείς, ενώ αποκλείστηκαν οι αναφορές περιπτώσεων (case reports). Η περίληψη του κάθε άρθρου μελετήθηκε προσεκτικά για να εντοπιστούν οι κατάλληλες δημοσιεύσεις. Αν υπήρχε οποιαδήποτε περαιτέρω ένδειξη για τα υπό αναζήτηση στοιχεία, λάμβανε χώρα η ανάκτηση του πλήρους κειμένου. Αρκετές παραπομπές των άρθρων που ελήφθησαν, τέθηκαν προς αναζήτηση για τον εντοπισμό περαιτέρω σχετικών αναφορών.

3.1 Μελέτες που επιλέχθηκαν

Σε πρώτο στάδιο έγινε ανάγνωση της μελέτης (τίτλος, περίληψη) και όσες αναγνωρίστηκαν ως μη σχετικές, απερρίφθησαν. Η αρχική επιλογή συμπεριλάμβανε 472 άρθρα. Από αυτά, τα 411 απορρίφθηκαν έπειτα από ανάγνωση της περίληψης ενώ τα υπόλοιπα 61 επιλεγήκαν για περαιτέρω αξιολόγηση του πλήρους κειμένου τους. Η υπερηχογραφική μέθοδος παρακολούθησης και η συμβολή αυτής στην μελέτη της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς υπο αιμοκάθαρση που έφεραν αρτηριοφλεβική αναστόμωση, ανεξαρτήτως ανατομικής της εντόπισης της, αποτέλεσε τον κεντρικό άξονα επιλογής των μελετών. Μετά από ανάγνωση του πλήρους κειμένου απερρίφθησαν άλλες 50 μελέτες, λόγω περιορισμένων υπερηχογραφικών ευρημάτων και συμπερίληψης ασθενών χωρίς ΑΦΕ. Η γλώσσα των ερευνών ήταν η αγγλική, ώστε να είναι δυνατή η κατανόηση του πλήρους κειμένου ενώ κατ' εξαίρεση περιελήφθη μία μελέτη στην κινεζική, με μόνη την περίληψη, λόγω της σημαντικότητας του αναφερόμενου ευρήματος. Σε περίπτωση πολλαπλών εκδόσεων της ίδιας μελέτης, χρησιμοποιήθηκε η πιο πρόσφατη δημοσίευση. Παρέμειναν 11 μελέτες και σε αυτές προστέθηκε άλλη μία μελέτη που προέκυψε μετά από τις βιβλιογραφικές παραπομπές των άρθρων που ανακτήθηκαν. (Διάγραμμα ροής και Πίνακας 1).



Σχ.1 Διάγραμμα ροής της μελέτης

4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθησαν συνολικά 12 μελέτες, όπως φαίνεται και στο παρακάτω διάγραμμα ροής. Από αυτές, 5 μελέτες ήταν προοπτικές, 5 συγχρονικές και 2 αναδρομικές.(πίνακας 1)

Πίνακας 1: Μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα εργασία με χρονολογική σειρά έτους δημοσίευσης (από την πλέον πρόσφατη στην παλαιότερη)

Όνομα πρώτου συγγραφέα	Έτος δημοσίευσης	Αριθμός ασθενών	Είδος μελέτης	Κύρια ευρήματα
Said et al. [20]	2019	30	Προοπτική	↑RV, ↑Qa>950ml/min
Harada et al.[21]	2018	30/155/161	Συγχρονική	↓SVRI,↑LV
Zamboli et al.[22]	2018	29	Συγχρονική	LVH, ↑LVM, ↑LVDV,LA↑, Qa>603ml/min/m ^{2,7}
Saleh et al. [23]	2018	76/24	Συγχρονική	(+) συσχέτιση Qa -CO, (-) συσχέτιση Qa – EF, Qa/CO>20%→↓EF(<55%)
Reddy et al.[24]	2017	137	Αναδρομική	↑LA και RV
Yilmaz et al.[25]	2016	44	Συγχρονική	(προσδιορισμός TAPSE) ↓EF, ↑IVS & ↑ Qa : προγνωστικοί δείκτες δυσλειτουργίας RV
Schier et al.[26]	2013	113	Αναδρομική	Στο 25,7% σύγκλιση ΑΦΕ λόγω HOHF, μέση Qa=2.197 ml/min
Ye et al.[27]	2013	50	Συγχρονική	↑Qa>2L/min, ως όριο θεραπευτικής παρέμβασης
Beigi et al.[28]	2009	34	Προοπτική	Συσχέτιση Qa (ΑΦΕ) και PAPs
Basile et al.[29]	2008	96	Προοπτική	Qa>2L/min & Qa/CO>20%→HOHF
Iwashima et	2002	16	Προοπτική	↑ANP, ↑BNP,

al.[30]				↑LVd, ↑FS, ↑CO, ↑E/A
Dal Canton et al.[31]	1981	10	Προοπτική	↑LVIDd, EDV

Προοπτικές μελέτες

1) Στη μελέτη των Said et al. (2019) περιελήφθησαν 30 ασθενείς μέσης ηλικίας 44 ετών. Είναι η πρώτη μελέτη που συσχετίζει ειδικές μετρήσεις που αφορούν τη φίστουλα και καρδιακές αλλαγές μετά την δημιουργία αυτής. Υπήρχε υπερηχογραφική μελέτη 6 μήνες πριν τη δημιουργία της ΑΦΕ και έξι μήνες μετά, με μέτρηση διαμέτρου RV, PASP και με το Tissue Doppler myocardial performance index (MPI) και s' wave velocity τριγωνικού δακτυλίου. Επίσης, πριν από τη δημιουργία της ΑΦΕ μετρήθηκε η διάμετρος της τροφοδοτούσας αρτηρίας (βραχιόνια ή κερκιδική) και της φλέβας υποδοχής (κεφαλική ή βασιλική). Οι μετρήσεις επαναλήφθηκαν σε διάστημα έξι μηνών, με την επιπρόσθετη μέτρηση της ροής της ΑΦΕ. Σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλότερη ροή ΑΦΕ (<950ml/min), ασθενείς με υψηλότερη ροή είχαν αύξηση σε MPI-RV (0,12 έναντι -0,03, p = 0,04), βασική διαμέτρου RV (0,3 έναντι -0,02cm, p = 0,014), δείκτη διαστολικού όγκου αριστερής κοιλίας (9,9 έναντι 0ml / m², p = 0,004) και δείκτη όγκου αριστερού κόλπου (3 έναντι 1 ml / m², p = 0,016).

Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι οι παράγοντες που εμπλέκονται στην δυσλειτουργία RV ήταν η υψηλή ροή της ΑΦΕ (Qa≥950 ml/min), ΑΦΕ στον βραχίονα και μεγάλη διάμετρος της τροφοδοτούσας αρτηρίας (≥4mm). Στους ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης δυσλειτουργίας RV είναι ουσιώδης η επιλογή της θέσης της ΑΦΕ, καθώς και η διάμετρος της τροφοδοτούσας αρτηρίας, όπως και οι ασθενείς με υψηλή ροή της ΑΦΕ χρήζουν συχνότερης echo-παρακολούθησης. Προβλεπτικοί παράγοντες της επιδείνωσης της λειτουργίας RV ήταν: υψηλή Qa (≥950ml / min), μεγάλη διάμετρος στην τροφοδοτούσα αρτηρία κατά τη δημιουργία της ΑΦΕ (≥4 mm) και ΑΦΕ βραχίονα και με 73%, 73%, 75% ευαισθησία και 67%, 67%, 70% ειδικότητα, αντίστοιχα. Όσον αφορά την πνευμονική υπέρταση, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ MPI-RV και mean PAP, καθώς δεν υπήρχε σημαντική διαφορά MPI-RV μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς πνευμονική υπέρταση, το οποίο υποδηλώνει ότι η πνευμονική υπέρταση δεν έχει κύριο λόγο στην ανάπτυξη δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας.

2) Η μελέτη των Basile et al.(2008) συμπεριέλαβε 96 ασθενείς με ΑΦΕ. Η μέση ροή της φίστουλας (Qa) των 65 ασθενών με ΑΦΕ αντιβραχίου ήταν $0,948 \pm 0,428$ l / min, ενώ εκείνη των 31 ασθενών με ΑΦΕ βραχίονα ήταν $1,58 \pm 0,553$ l / min, διαφορά στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$). Από τους δέκα συνολικά ασθενείς που ταξινομήθηκαν ως πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής, επτά από αυτούς έφεραν ΑΦΕ στον βραχίονα, με αποτέλεσμα τη σημαντική συσχέτιση της ΑΦΕ στον βραχίονα με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής απόδοσης ($p < 0,04$). Η καμπύλη ROC έδειξε ότι οι τιμές $Qa \geq 2,0$ L/ min προέβλεπαν την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής με μεγαλύτερη ακρίβεια (ευαισθησία 89%, ειδικότητα 100%, περιοχή καμπύλης 0,99). Η παραπάνω προοπτική μελέτη έδειξε ότι η σχέση μεταξύ Qa στην ΑΦΕ και της καρδιακής παροχής είναι περίπλοκη και μελετάται καλύτερα με μοντέλο πολυωνμικής παλινδρόμησης τρίτης τάξης. Επιπλέον, είναι η πρώτη μελέτη που δείχνει σαφώς την εξαιρετική προγνωστική ισχύ για εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής σε τιμές $Qa \geq 2,0$ L/ min.

3) Στη μελέτη των Beigi et al.(2009) και σε 34 ασθενών αναδείχτηκε ο ρόλος της ΑΦΕ στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης στους αιμοκαθαιρόμενους. Πραγματοποιήθηκε μέτρηση PAPs, CO, EF πριν από τη δημιουργία της ΑΦΕ και παρακολούθηση μετά από 6 μήνες, με επαναληπτική μέτρηση των ίδιων ECHO – παραμέτρων και μέτρηση της ροής της ΑΦΕ. Υπήρχε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ ροής της ΑΦΕ και PAPs. Η μέση ροή της ΑΦΕ στους ασθενείς χωρίς πνευμονική υπέρταση ήταν 1300 ml/min, ενώ στους ασθενείς με πνευμονική υπέρταση έφθανε στα 2750 ml/min, διαφορά στατιστικά σημαντική ($p = 0,03$). Διαπιστώθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ PAPs και EF, με μέσο EF στους ασθενείς χωρίς πνευμονική υπέρταση 57% και με πνευμονική υπέρταση 46%. Σημαντικά μικρότερη ροή υπήρχε στην κερκιδική, συγκριτικά με τη βραχιόνια ΑΦΕ. Ο σακχαρώδης διαβήτης ήταν το συχνότερο αίτιο νεφρικής ανεπάρκειας και οι διαβητικοί είχαν μεγαλύτερη πτώση του EF (15,5%) από τους μη διαβητικούς. Αυτή η μελέτη δείχνει ότι είναι σημαντική η επανεξέταση των ασθενών μέσα στο 6μηνο από τη δημιουργία της ΑΦΕ, με μέτρηση ροής της ΑΦΕ, PAPs και EF, ωστόσο οι ασθενείς με υψηλή ροή της ΑΦΕ και ΣΕΔ χρειάζονται πιο στενή παρακολούθηση.

4) Στη μελέτη των Iwashima et al. (2002) 16 ασθενείς με ΧΝΑ παρακολούθηθηκαν υπερηχογραφικά πριν και σε 3, 7, 14 ημέρες μετά τη δημιουργία ΑΦΕ. Η δημιουργία

της ΑΦΕ είχε σημαντικές συνέπειες στην καρδιακή λειτουργία. Διαπιστώθηκε αύξηση στην τελοδιαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας (+4%), στο κλάσμα βράχυνσης (+8%) και στην καρδιακή παροχή (+15%), ενώ αυξήθηκε κατά 18% ο λόγος E/A με μείωση χρόνου επιβράδυνσης του κύματος πρώιμης διαστολικής πλήρωσης LV, το οποίο υποδηλώνει ότι η δημιουργία της φίστουλας προκαλεί επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας, δημιουργώντας αυξημένες πιέσεις πλήρωσης LV και περιοριστική παθοφυσιολογία. Αυξήθηκαν επίσης τόσο τα επίπεδα του ANP ως αποτέλεσμα υπερφόρτωσης όγκου και BNP, ως αποτέλεσμα διαστολικής δυσλειτουργίας.

5) Στη μελέτη των Dal Canton et al. (1981) αξιολογήθηκαν με υπερηχοκαρδιογραφία 10 ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και ΑΦΕ. Υπερηχοκαρδιογραφία πραγματοποιήθηκε την ημέρα πριν από τη δημιουργία της ΑΦΕ (E0) και στη συνέχεια επαναλήφθηκε 24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση (E1), την ημέρα πριν από την πρώτη συνεδρία αιμοκάθαρσης (E2), την επόμενη ημέρα από την τέταρτη αιμοκάθαρση (E3) και, τέλος, μετά από 6 μήνες συνεδριών αιμοκάθαρσης (RDT)(E4). Η ΑΦΕ προκάλεσε εξ αρχής σημαντική αύξηση της LVIDd και LVEDV 24 ώρες μετά την δημιουργία της φίστουλας και μειώθηκαν μετά από την 4^η αιμοκάθαρση. Οι LVIDs, LVESV, παρέμειναν αμετάβλητοι καθόλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η ΑΦΕ προκαλεί άμεση αύξηση του καρδιακού προφορτίου, το οποίο ωστόσο αναστρέφεται ταχέως με την συνήθη θεραπεία (RDT).

Συγχρονικές μελέτες

1) Η μελέτη των Saleh et al. του 2018, περιέλαβε 100 ασθενείς, χωρισμένους σε 2 ομάδες βάσει της ροής της ΑΦΕ (24 ασθενείς με $Qa \geq 2,0$ L/ min και 76 ασθενείς με $Qa < 2,0$ L/ min). Διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση όγκου, πάχους τοιχωμάτων και μάζας αριστερής κοιλίας και όγκου αριστερού κόλπου στην ομάδα υψηλής ροής, στην οποία επιπλέον παρατηρήθηκε και σημαντικά χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης ($57.32 \pm 6.19\%$ έναντι $62.90 \pm 5.76\%$). Βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ Qa και καρδιακής παροχής, Qa και sPAP και σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ Qa και EF, ενώ δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ Qa και TAPSE. Ο λόγος $Qa/CO > 20\%$, συσχετίστηκε με επιδείνωση συστολικής λειτουργίας της καρδιάς, το οποίο εκδηλώθηκε με κλάσμα εξώθησης $< 55\%$. Συμπερασματικά, πιο ουσιαστική είναι η αξιολόγηση Qa/CO , παρά η μέτρηση της απόλυτης τιμής Qa και συνιστάται

screening της ΑΦΕ με CDU και υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση CO και υπολογισμός του λόγου Qa/CO.

2) Στη συγχρονική μελέτη των Zamboli et al.(2018) συμπεριελήφθησαν 29 ασθενείς από τους οποίους όλοι είχαν υψηλής ροής ΑΦΕ ($Qa > 2 \text{ Lt/min}$) και 19 ασθενείς (65%) είχαν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας-NYHA II- III. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμήσει σε αυτούς τους ασθενείς με ΑΦΕ υψηλής ροής τα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, συσχέτιση μεταξύ Qa και ECHO – αλλαγών, που εμφανίζει η καρδιά σε τέτοιους ασθενείς, όπως και η ιχνηλάτηση του προφίλ των ασθενών οι οποίοι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής. Από τις ECHO παραμέτρους, μετρήθηκαν LVEDd, SWTd, PWTd, LVM(διορθωμένη για το ύψος), EF, CO(διορθωμένη για το ύψος), διαστολική λειτουργία LV, όγκος LA και επίσης μέτρηση CO μετά την συμπίεση της ΑΦΕ. Στην μελέτη του Basile, διαπιστώθηκε ότι η συσχέτιση μεταξύ ροής της ΑΦΕ και CO δεν είναι γραμμική και ότι η CO παραμένει σταθερή μέχρι που η ροή ΑΦΕ αυξηθεί στα 2 L/min και τότε αυξάνεται. Σε αυτή την μελέτη πέτυχαν με διόρθωση της ροής της ΑΦΕ και CO ανά ύψος να αποκτήσουν μία γραμμική καμπύλη μεταξύ Qa και CO, όπου $Qa > 603 \text{ ml/min/m}^{2.7}$, θα μπορούσε με ακρίβεια να αναγνωρίσει τους ασθενείς με HOCF. Οι ασθενείς αυτοί είχαν πιο σοβαρή αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας 63 ± 18 έναντι $47 \pm 7 \text{ g/m}^{2.7}$, $p < 0,003$, τελοδιαστολικό όγκο (140 ± 42 έναντι $109 \pm 14 \text{ ml}$, $p < 0,007$), όγκο αριστερού κόλπου (53 ± 23 έναντι $39 \pm 5 \text{ ml/m}^2$, $p < 0,015$), υψηλότερη επίπτωση διαστολικής δυσλειτουργίας (70 έναντι 17%, $p < 0,019$). Μετά την συμπίεση της ΑΦΕ, η μείωση CO ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με $Qa > 603 \text{ ml/min/m}^{2.7}$ (2151 ± 875 έναντι $1292 \pm 527 \text{ ml/min}$, $p < 0,009$) Είναι σημαντική η δημιουργία και αναγνώριση του προφίλ των ασθενών, που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη HOCF, βάσει των ECHO ευρημάτων. Το πιο σημαντικό είναι η ανάπτυξη LVH ως μακροχρόνιας συνέπειας δημιουργίας της ΑΦΕ, εξίσου σημαντική με τη διάταση της AP κοιλίας και AP κόλπου.

3) Στη μελέτη των Harada et al.(2018) διερευνήθηκε η σχέση ανάμεσα στην καρδιακή παροχή, την κατακράτηση υγρών, τη χρήση αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων και την αναιμία σε νεφροπαθείς με ΑΦΕ. Οι ερευνητές αξιολόγησαν την επίδραση των καταστάσεων υψηλής παροχής στην κοιλιακή μορφολογία, τη λειτουργία και την ενεργειακή δράση του μυοκαρδίου σε ασθενείς με αιμοκάθαρση, χρησιμοποιώντας μη επεμβατικούς δείκτες και χωρίς ευαισθησία φορτίου. Η καρδιαγγειακή λειτουργία αξιολογήθηκε σε 30 ασθενείς με αιμοκάθαρση (κλάσμα εξώθησης $\geq 50\%$, καρδιακός

δείκτης (CI) > 3,5 L/min/m²), σε 161 ασθενείς με φυσιολογική παροχή (CI < 3,0 L/min/m²) και σε ομάδα ελέγχου χωρίς αιμοκάθαρση (n = 155). Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και τους ασθενείς με αιμοκάθαρση με φυσιολογικό CI, ασθενείς με αυξημένο CI ήταν αναιμικοί και εμφάνισαν μειωμένο δείκτη συστηματικής αγγειακής αντίστασης (SVRI), υπερβολική αριστερή κοιλιακή (LV) συσταλτικότητα, μεγαλύτερο όγκο αριστερής κοιλίας LV και ταχυκαρδία. Τα χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης συσχετίστηκαν με μειωμένο SVRI, υπερβολική συσταλτικότητα LV και υψηλότερο καρδιακό ρυθμό, ενώ ο εκτιμώμενος όγκος του πλάσματος και η αύξηση του βάρους κατά το μεσοδιαλυτικό διάστημα συσχετίστηκε με μεγαλύτερο όγκο LV, αυξάνοντας έτσι την καρδιακή παροχή.

Οι ασθενείς με υψηλή παροχή εμφάνισαν σημαντικά αυξημένη περιοχή πίεσης-όγκου (PVA) και λόγω PVA /όγκο παλμού, που συσχετίστηκαν άμεσα με την CO. Η χρήση συνδυασμένης θεραπείας αγγειοδιασταλτικών (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου/ αποκλειστές υποδοχέα αγγειοτενσίνης και αποκλειστές διαύλων ασβεστίου) δεν συσχετίστηκαν με υψηλή παροχή. Συμπερασματικά, η αναιμία και η κατακράτηση υγρών συσχετίζονται με αυξημένο CO σε ασθενείς με αιμοκάθαρση. Η υψηλή παροχή συσχετίστηκε επίσης με την υπερβολική εργασία του μυοκαρδίου και το ενεργειακό κόστος.

Σε σύγκριση με την ομάδα της φυσιολογικής παροχής και την ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς με αυξημένη παροχή είχαν βελτιωμένη συσταλτικότητα LV (μεγαλύτερη PRSW, PWRI, και s' ταχύτητα) και μειωμένο αρτηριακό μεταφορτίο (χαμηλότερη SVRI και Ea και υψηλότερη ολική αρτηριακή ευενδοτότητα), με περισσότερο 36% χαμηλότερο SVRI. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ο δείκτης EDV ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με αιμοκάθαρση και αυξημένη παροχή. Κάθε ένα από αυτά τα στοιχεία συσχετίστηκε με υψηλότερη CO. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αύξηση της CO σε ασθενείς με αιμοκάθαρση προκαλείται από μειωμένο μεταφορτίο, αυξημένο προφορτίο (δείκτης EDV), ενισχυμένη κοιλιακή συσταλτικότητα και ταχυκαρδία.

Αντίθετα, η GLS (η επιμήκης μυοκαρδιακή παραμόρφωση) ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (17,2 ± 4,1% έναντι 20,3 ± 3,8%, p < 0,0001). Υψηλότερο μιτροειδικό A-κύμα και α ταχύτητα στους ασθενείς με υψηλή απόδοση υποδηλώνουν ότι η αύξηση στην η κολπική συστολή αυξάνει την πλήρωση LV και έτσι την CO. Επίσης, η αναιμία συσχετίστηκε με τη μείωση του SVRI, την αύξηση του καρδιακού ρυθμού

και ενισχύοντας τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, ενώ η κατακράτηση υγρών συσχετίστηκε με αυξημένη προφορτίο LV.

4) Στη μελέτη των Yilmaz et al.(2016) αξιολογήθηκε η λειτουργία της δεξιάς κοιλίας σε 44 ασθενείς ηλικίας από 18 έως 85 ετών με μέτρηση TAPSE. Η ροή αίματος της ΑΦΕ μετρήθηκε με DCU. Υπήρχαν 15 ασθενείς (34,1%) με TAPSE <16 mm. Η ροή αίματος της ΑΦΕ ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με εξασθενημένη έναντι της φυσιολογικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας ($1631,53 \pm 738,17$ έναντι $1060,55 \pm 539,92$ ml / min, αντίστοιχα, $P = 0,003$). Το χαμηλό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (λόγος πιθανοτήτων [OR]: 1,15, διαστήματα εμπιστοσύνης 95% [CI]: 1,007-1,334, $p = 0,04$), το αυξημένο πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος (OR: 1,64, 95% CI: 1,104-2,464, $p = 0,01$) και η υψηλή ροή της ΑΦΕ (OR: 1,00, 95% CI: 1,000-1,003, $p = 0,03$) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για εξασθενημένη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Εκτός από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν κατά κύριο λόγο το μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας, η υπερβολική ροή αίματος της ΑΦΕ βρέθηκε να σχετίζεται ανεξάρτητα με την μειωμένη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, πιθανώς λόγω αύξησης του προφορτίου της δεξιάς κοιλίας.

5) Το 2013 στην μελέτη των Ye et al.,¹ σε 50 ασθενείς, μη διαβητικούς (ηλικίας από 18-60 ετών), επιβεβαιώθηκαν τα ευρήματα ότι η ροή της ΑΦΕ 2 L/min είναι όριο για θεραπεία-παρέμβαση. Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της καρδιακής παροχής και του καρδιακού δείκτη, αύξηση διαστάσεων αριστερού κόλπου καθώς και των διαστάσεων και πάχους των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας, ενώ μειώθηκε EF και FS. Συνολικά, η ροή της ΑΦΕ πάνω από 2 L/min, αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής.

Αναδρομικές μελέτες

1) Η μελέτη των Reddy et al.(2017) περιλάμβανε 137 ασθενείς, με δύο ECHO μελέτες, μία πριν τη δημιουργία της ΑΦΕ και την άλλη μετά, με μέσο διάστημα 2,6 έτη. Η ECHO μελέτη περιλάμβανε μέτρηση SV, εκτίμηση συστολικής λειτουργίας LV με EF και s' velocity, εκτίμηση διαστολικής λειτουργίας (μέτρηση E,e',E/e', LAV index, RA πίεση και RVSP). Πραγματοποιήθηκε ανατομική και λειτουργική

¹ Μελέτη στην κινεζική γλώσσα

εκτίμηση RV, με μέτρηση διαστάσεων ΔΕ κοιλίας και RV FAC, ως ένα ποσοτικό δείκτη συστολικής λειτουργίας ΔΕ κοιλίας. Παρατηρήθηκε ότι η δημιουργία της ΑΦΕ ακολουθείται από σημαντική μείωση αρτηριακής πίεσης, βάρους σώματος, εκτιμώμενου όγκου πλάσματος, αναδεικνύοντας μείωση φόρτωσης όγκου ΑΡ κοιλίας και καλύτερο έλεγχο υπερογκαιμίας, με την αιμοδιάλυση, που οδηγεί σε μία μέτρια μείωση διαστάσεων και μάζας LV. Υπήρχε μικρή πτώση συστολικής λειτουργίας LV, ενώ η διαστολική λειτουργία δεν παρουσίασε αλλαγές. Σημαντική όμως ήταν η διάταση LA και RV, ευρήματα που σχετίζονταν με εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας και αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η δημιουργία της ΑΦΕ καταπονεί περισσότερο την δεξιά καρδιά, προκαλώντας αναδιαμόρφωση και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας με αποτέλεσμα πρόκληση καρδιακής ανεπάρκειας και αυξημένη θνησιμότητα.

2) Στη μελέτη των Schier et al.(2013) βρέθηκε ότι η σύγκλιση της ΑΦΕ, μετά από ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής οδήγησε σε βελτίωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας, και οι ερευνητές πρότειναν τη σύγκλιση της ΑΦΕ επί υψηλών ροών και συμπτωμάτων σοβαρής ανεπάρκειας. Επρόκειτο για αναδρομική μελέτη σε 113 νεφροπαθείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση και υποβάλλονταν προηγουμένως σε αιμοκάθαρση. Το 25,7% χρειάστηκε σύγκλιση της ΑΦΕ, κυρίως λόγω συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας. Η μέση ροή της ΑΦΕ στην ομάδα παρέμβασης ήταν 2197.2 mL/min, ενώ η αντίστοιχη στην ομάδα ελέγχου ήταν μόνο 850.9 mL/min. Η σύγκλιση πραγματοποιήθηκε πιο συχνά σε ΑΦΕ του βραχίονα (41,7%).

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πρόοδος στην υπερηχοκαρδιογραφία επιτρέπει την παρακολούθηση των μεταβολών που προκαλούνται στην ανατομία και τη φυσιολογία της καρδιακής λειτουργίας λόγω της εγκατάστασης ΑΦΕ, ειδικά στην περίπτωση υψηλών ροών. Ο μηχανισμός που οδηγεί στις μεταβολές αυτές είναι συνοπτικά ο εξής: Η δημιουργία της ΑΦΕ μειώνει τις περιφερικές αντιστάσεις, και προκειμένου να διατηρηθεί η αρτηριακή πίεση, αυξάνεται η καρδιακή παροχή, μέσω της αύξησης της καρδιακής συχνότητας και της συσταλτικότητας. Αν και στις συνηθισμένες ΑΦΕ η εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας δεν είναι συχνή, πράγματι, ΑΦΕ υψηλής ροής μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιομεγαλία και καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής. Συνεπώς, η

εκτροπή του αίματος εξαιτίας της δημιουργίας της ΑΦΕ προκαλεί χρόνια υπερφόρτωση όγκου, η οποία με τη σειρά της έχει συνέπειες στην λειτουργικότητα του μυοκαρδίου, αλλά και στην ανατομική του διαμόρφωση, καθώς επάγεται η λεγόμενη «αναδιαμόρφωση» (remodeling) της αριστερής κοιλίας. Αυτό πρακτικά σημαίνει υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, με διατήρηση αρχικά της συστολικής λειτουργίας σε συνθήκες αυξημένου όγκου, αλλά και διαστολική δυσλειτουργία. Η διαστολική δυσλειτουργία είναι συχνή και προηγείται, ενώ η συστολική έπεται. Οι δομικές και λειτουργικές αυτές μεταβολές αποτυπώνονται στους υπερηχογραφικούς δείκτες, καθώς διαπιστώνονται σημαντικές αλλαγές, όπως μείωση του κλάσματος εξώθησης, αύξηση του πάχους τοιχωμάτων και ελάττωση της τελοσυστολικής διαμέτρου. Οι μεταβολές αυτές επάγονται από ορμονικές αλλαγές στην προσπάθεια προσαρμογής του οργανισμού σε συνθήκες υπερφόρτωσης όγκου. Οι ορμονικές και υπερηχογραφικές αλλαγές είναι αλληλένδετες και παρατηρήσιμες σχετικά πρώιμα, ήδη από το πρώτο τρίμηνο μετά την δημιουργία της ΑΦΕ.

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για το πότε και σε ποια επίπεδα ροής ή λόγου Qa / CO επιβάλλεται παρέμβαση. Ωστόσο, η έρευνα έχει προσδιορίσει ως κρίσιμα τα επίπεδα ροής πλησίον των 2 L/min και λόγο Qa / CO άνω του 20%. Άλλωστε η λογική εφαρμογής του λόγου Qa/CO προτάθηκε από τους Pandeya & Lindsay [32] κατά τη μελέτη ασθενών υπό αιμοκάθαρση, με μέση τιμή ροής 1.6L, CO 7.2L και συνεπώς λόγο Qa/CO 22%. Σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΑ η βιβλιογραφία αναφέρει ροές άνω των 2 L και λόγο $Qa / CO >30\%$. Τα επίπεδα φαίνεται να σηματοδοτούν τη ζώνη υψηλού κινδύνου για ΚΑ και να δικαιολογούν θεραπευτικές παρεμβάσεις, αν και απαιτούνται περισσότερες προοπτικές μελέτες προκειμένου να υπάρξουν οριστικά συμπεράσματα. Επίσης, η δημιουργία της ΑΦΕ σχετίζεται με χρόνια υπερφόρτωση όγκου δεξιάς κοιλίας και επιπρόσθετο τοιχωματικό στρες της δεξιάς κοιλίας. Η δεξιά κοιλία είναι πιο ευάλωτη στις συνθήκες υπερφόρτωσης όγκου και περισσότερο επιρρεπής για ανάπτυξη ίνωσης συγκριτικά με την αριστερή κοιλία. Επί του παρόντος υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για την επίδραση της ΑΦΕ στην λειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Δεν είναι σαφές πότε η δημιουργία της ΑΦΕ είναι ο αιτιολογικός παράγοντας και πότε λειτουργεί ως καταλύτης, ο οποίος αναδεικνύει την υποκείμενη ή προϋπάρχουσα ανεπαίσθητη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, η οποία είναι συχνή στους ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΑ, λόγω αυξημένης συνοσηρότητας (ΧΑΠ, πνευμονική υπέρταση, υπερτροφία LV).

Οι Savage et al [33] έθεσαν το ερώτημα ισχαιμίας του μυοκαρδίου μετά τη δημιουργία ΑΦΕ, χρησιμοποιώντας ανάλυση παλμικού κύματος για να μελετήσουν την υποενδοκαρδιακή αιμάτωση. Κατέληξαν στο ότι μια μείωση στην υποενδοκαρδιακή αιμάτωση εμφανίζεται αμέσως μετά τη δημιουργία ΑΦΕ σε ασθενείς με ΧΝΑ, εύρημα που επιμένει για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Ίσως αυτό είναι ένα επιπλέον στοιχείο που οδηγεί στην ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας που εμφανίζεται σε ορισμένους ασθενείς με ΑΦΕ. Οι Anderson et al [4] υπέθεσαν ότι, αν και οι περισσότεροι ασθενείς με αιμοκάθαρση μπορούν να ανεχθούν το αυξημένο αιμοδυναμικό φορτίο που προκύπτει από την ΑΦΕ, ορισμένα άτομα με εγγενή καρδιακή ασθένεια όπως υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ή στεφανιαία νόσο μπορεί να είναι περισσότερο επιρρεπή στην ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη υψηλής ροής ΑΦΕ, φαίνεται να είναι το άρρεν φύλο, ΑΦΕ βραχίονα και προηγούμενη ΑΦΕ. Ασθενείς με ΑΦΕ υψηλής ροής πιθανότατα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής και είναι επίσης πιθανό να έχουν μεγαλύτερη αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας (LVEDV). Επί του παρόντος, η σύνδεση της ΑΦΕ με την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας είναι έμμεση, αλλά συνεπής με ό,τι είναι γνωστό για καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής απόδοσης σε άλλες περιπτώσεις.

Προς το παρόν φαίνεται σκόπιμο να υποβάλλονται σε έλεγχο διαλογής για ανάπτυξη ΚΑ ασθενείς με υψηλές ροές και αυξημένο λόγο Qa/CO, σύμφωνα με όσα προαναφέρθηκαν, με συχνότητα δυο φορές το χρόνο. Η υπερηχογραφική εκτίμηση πρέπει να περιλαμβάνει τον προσδιορισμό δεικτών λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (τελοδιαστολικός όγκος και διαστάσεις στη διαστολή και τη συστολή, κλάσμα εξώθησης). Αν οι ασθενείς με αυξημένο λόγο Qa/CO δείχνουν αυξητικές τάσεις στον όγκο της κοιλίας και την καρδιακή παροχή θα πρέπει να εξετάζεται η επιλογή μείωσης της ροής στην ΑΦΕ. Η επιλογή αυτή πιθανόν να αποδειχτεί προτιμότερη από την τελεία σύγκλειση της ΑΦΕ, αφού η σύγκλειση θα οδηγούσε σε οριστική απώλεια της αγγειακής πρόσβασης και σε τοποθέτηση καθετήρων με αποτέλεσμα αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Προτείνεται οι ασθενείς με ανθεκτική ΚΑ ή με επιδείνωση των συμπτωμάτων να αξιολογούνται περιοδικά για την εξέλιξη της ΚΑ και να εξετάζεται κατά περίπτωση η επιλογή της περιτοναϊκής διάλυσης, ώστε να μπορέσει να ανακάμψει το μυοκάρδιο. Χρειάζονται ωστόσο

προοπτικές μελέτες που θα αξιολογούν τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις αυτής της στρατηγικής. Μέχρι να υπάρξουν οριστικά συμπεράσματα συνιστάται αυξημένη επαγρύπνηση των κλινικών ιατρών για την εμφάνιση και επιδείνωση των συμπτωμάτων ΚΑ στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, με τακτική υπερηχογραφική παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας, ώστε να τεθεί έγκαιρα το ερώτημα για τυχόν θεραπευτική παρέμβαση, στο πλαίσιο διεπιστημονικής συνεργασίας με συναδέλφους των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων στην παρακολούθηση και θεραπεία αυτών των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1.Cohen SM, Edholm OG, Howarth S, et al. Cardiac output and peripheral blood flow in arteriovenous aneurysm. Clin Sci. 1948; 7:35-47.

2.Guyton AC, Sagawa K. Compensations of cardiac output and other circulatory functions in areflex dogs with large A-V fistulas. Am J Physiol. 1961; 200:1157-1163.

3. Holman E. The physiology of an arteriovenous fistula. Am J Surg. 1955;89:1101-1108. doi:10.1016/0002-9610(55)90471-2

4.Anderson CB, Codd JR, Graff RA, et al. Cardiac failure and upper extremity arteriovenous dialysis fistulas. Case reports and a review of the literature. Arch Intern Med. 1976; 136:292-297.

5.Johnson GJ, Blythe WB. Hemodynamic effects of arteriovenous shunts used for hemodialysis. Ann Surg. 1970; 171:715-723.

6.London GM, Guerin AP, Marchais SJ. Hemodynamic overload in end-stage renal disease patients. Semin Dial. 1999; 12:77-83.

7.Ori Y, Korzets A, Katz M, et al. Hemodialysis arteriovenous access—A prospective hemodynamic evaluation. Nephrol Dial Transplant. 1996; 11:94-97.

8. Seals DR, Hagberg JM, Spina RJ, et al. Enhanced left ventricular performance in endurance trained older man. *Circulation* 1994; 89: 198–205.
9. MacRae JM. Vascular access and cardiac disease: is there a relationship? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006; 15:577–582.
10. van Duijnhoven EC, Cheriex EC, Tordoir JH, et al. Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 368–372.
11. Unger P, Velz-Roa S, Wissing K, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients: a long-term follow-up. *Am J Transplant* 2004; 4: 2038–2044.
12. Bos WJW, Zietse R, van den Meiracker AH. Hemodynamic consequences of Cimino fistulas studied with finger pressure measurements during fistula compression. *Kidney Int* 1995; 48: 1641–1645.
13. Gaspar A, Azevedo P, Roncon-Albuquerque R Jr. Non-invasive hemodynamic evaluation by Doppler echocardiography. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30:385-393.
14. Hutchinson TA, Thomas DC, MacGibbon B: Predicting survival in adults with end-stage renal disease: An age equivalence index. *Ann Intern Med* 1982;96: 417–423, 1982
15. U.S. Renal Data System: *U.S. Renal Data System 1992 Annual Report*. IV. Comorbid conditions and correlations with mortality risk among 3,399 incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20[Suppl 2]: 32–38
16. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47: 884–890, 1995

17. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995; 47:186–192.
18. MacRae JM, Pandeya S, Humen DP, Krivitski N, Lindsay RM. Arteriovenous fistula-associated high-output cardiac failure: a review of mechanisms. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: e17–e22.
19. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, et al. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11:912-916.
20. Said K, Hassan M, Farouk M, et al. Right Ventricular Function After Creation of an Atriovenous Fistula in Patients with End Stage Renal Disease. *Heart Lung Circ.* 2019; 28:884-892.
21. Harada T, Obokata M, Kurosawa K, et al. Relationships of high cardiac output with ventricular morphology, myocardial energetics, and energy costs in hemodialysis patients with preserved ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019; 35:469-479.
22. Zamboli P, Lucà S, Borrelli S, et al. High-flow arteriovenous fistula and heart failure: could the indexation of blood flow rate and echocardiography have a role in the identification of patients at higher risk? *J Nephrol.* 2018; 31:975-983.
23. Saleh MA, El Kilany WM, Keddis VW, et al. Effect of high flow arteriovenous fistula on cardiac function in hemodialysis patients. *Egypt Heart J.* 2018; 70:337-341.
24. Reddy YNV, Obokata M, Dean PG, et al. Long-term cardiovascular changes following creation of arteriovenous fistula in patients with end stage renal disease. *Eur Heart J.* 2017; 38:1913-1923.
25. Yilmaz S, Yetim M, Yilmaz BK, et al. High hemodialysis vascular access flow and impaired right ventricular function in chronic hemodialysis patients. *Indian J Nephrol.* 2016; 26:352-356.

26. Schier T, Göbel G, Bösmüller C, et al. Incidence of arteriovenous fistula closure due to high-output cardiac failure in kidney-transplanted patients. *Clin Transplant*. 2013; 27:858-865.
27. Ye WL, Fang LG, Ma J, et al. Long-term effects of arteriovenous fistula on cardiac structure and function in non-diabetic hemodialysis patients. 2013; 35:95-101.
28. Beigi AA, Sadeghi AM, Khosravi AR, et al. Effects of the arteriovenous fistula on pulmonary artery pressure and cardiac output in patients with chronic renal failure. *J Vasc Access*. 2009; 10:160-166.
29. Basile C, Lomonte C, Vernaglione L, et al. The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:282-287.
30. Iwashima Y, Horio T, Takami Y, et al. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:974-982.
31. Dal Canton A, Maione S, Russo D, et al. Echocardiographic detection of cardiac effects of arterio-venous dialysis fistula. *Clin Exp Dial Apheresis*. 1981;5:259-267.
32. Pandeya S, Lindsay RM. The relationship between cardiac output and access flow during hemodialysis. *ASAIO*. 1999; 45:135-138.
33. Savage MT, Ferro CJ, Sassano A, Tomson CR: The impact of arteriovenous fistula formation on central hemodynamic pressures in chronic renal failure patients: A prospective study. *Am J Kidney Dis* 40:753-759, 2002