



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΑ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ"

υπό

ΠΑΤΣΙΝΑΚΙΔΟΥ ΠΟΛΥΞΕΝΗ

Ειδικευμένης Γενικής Ιατρικής

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

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

Γεώργιος Κούβελος, *Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, *Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),*
2. Αθανάσιος Γιαννούκας, *Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,*
3. Βασίλειος Βασιλικός, *Καθηγητής Καρδιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

Αναπληρωματικό μέλος:

Ελένη Αρναούτογλου, *Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

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

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Φτάνοντας στην ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού προγράμματος και την διπλωματική εργασία, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον διευθυντή του προγράμματος, τον καθηγητή κ.Ματσάγκα και όλους τους συνεργάτες του, για το πολύ ενδιαφέρον αυτό πρόγραμμα και την αξιόλογη οργάνωσή του. Ένα πρόγραμμα ιδιαίτερα χρήσιμο για κάθε κλινικό ιατρό. Ιδιαίτερες ευχαριστίες από καρδιάς θα ήθελα να δώσω στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ.Κούβελο για την εμπιστοσύνη του στο πρόσωπό μου, την άψογη συνεργασία, την συμπαράσταση και την καθοδήγηση που μου έδωσε κατά το διάστημα της εκπόνησής της. Τέλος, θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες προς την οικογένειά μου που με ανέχτηκε και με στήριξε σε όλη αυτήν την προσπάθεια.

Περίληψη

Η αρτηριοφλεβική επικοινωνία(fistula,graft) σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου είναι ζωτικής σημασίας για την διενέργεια της αιμοκάθαρσης αυτών των ασθενών. Οι συνεχείς επιπλοκές και αποτυχίες μιας φίστουλας οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα και κακή ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΝΑ. Η επιτυχής δημιουργία, η ωρίμανση και η διάρκεια ζωής της, αποτελεί μία πρόκληση για την ιατρική κοινότητα. Για τον σκοπό αυτόν γίνεται και η χορήγηση της αντιθρομβωτικής αγωγής, προκειμένου να συμβάλλει στη διατήρηση της καλής βατότητας της φίστουλας σε μια προσπάθεια επίτευξης της ισορροπίας μεταξύ της αποφυγής κάποιας θρομβώσεως από τη μια μεριά αλλά και της αιμορραγίας από την άλλη, αφού ως γνωστόν οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας είναι επιρρεπείς προς αυτήν. Με αυτήν την εργασία επιχειρείται μια βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τις όποιες υπάρχουσες μελέτες και έρευνες έχουν γίνει την τελευταία δεκαετία για την επίδραση της αντιθρομβωτικής αγωγής στην αποτελεσματική λειτουργία, την ωρίμανση και την διάρκεια ζωής μιας φίστουλας (AV graft, AV fistula). Θα μελετηθούν οι διαφορετικές φαρμακευτικές αγωγές καθώς και η αποτελεσματικότητά τους στη διατήρηση της βατότητας της φίστουλας, με έμφαση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Γενικά τα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι περιορισμένα και εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα καθώς στις περισσότερες των μελετών υπάρχουν απλά συστάσεις προς χορήγηση των αντιαιμοπεταλιακών ενώ άλλες μπορεί να συστήνουν και το αντίθετο. Επίσης, βρέθηκαν διαφορετικές συστάσεις για τα μοσχεύματα σε σχέση με τις φίστουλες. Στις περισσότερες περιπτώσεις πάντως συνιστάται προσοχή γιατί ακόμα και εάν φαίνεται μια θετική επίδραση στη μείωση του ποσοστού των θρομβώσεων ο κίνδυνος των αρνητικών επιπτώσεων είναι μεγάλος, ειδικά όσον αφορά την αιμορραγία και τη συνολική θνησιμότητα. Έτσι, καθίσταται σαφής η ανάγκη για την δημιουργία περισσότερων μελετών που να εδραιώνουν την χρήση ή μη

των αντιθρομβωτικών φαρμάκων και να δίνουν ξεκάθαρες οδηγίες για την πρόληψη της θρόμβωσης της φίστουλας σ' αυτήν την ιδιαίτερη, ευπαθή ομάδα ασθενών.

Λέξεις- Κλειδιά: Αρτηριοφλεβική επικοινωνία, XNA, AV fistula, AV graft, ωρίμανση, βατότητα, Αιμοκάθαρση, θρόμβωση, αιμορραγία, PTA, ESRD

Abstract

Arteriovenous communication(fistula or graft) is a crucial issue for the patients with End Stage Renal Disease that need dialysis. Continuous complications and failures of a fistula lead to increased morbidity and poor quality of life of patients with CKD. The successful creation, mature and the patency of an AVF or AVG is a challenge for the medical community. The administration of antithrombotic therapy is done for this purpose, in order to contribute to an effective patency. All this has to be done without disturbance of the equilibrium between thrombosis and hemorrhage, a situation that these patients are fond of. This work attempts a bibliographic review on any existing studies and researches that have been done the last decade on the effect of anticoagulant therapy on the effective function and lifespan of a fistula(AVF or AVG). Different medications as well as their effectiveness in maintaining fistula patency will be studied, with emphasis on antiplatelet therapy. In general, the data in the literature are limited and show conflicting results as in most studies there are simply recommendations for the administration of antiplatelets while others may recommend the opposite. However, in most cases, caution is advised because even if a positive effect is seen in reducing the rate of thrombosis, the risk of adverse effects is high, especially in terms of bleeding and overall mortality. Thus, it becomes clear the need for more studies to establish the use or not of anticoagulants and to provide clear guidelines for the prevention of fistula thrombosis in this particular, vulnerable group of patients.

Key words: Arteriovenous communication, AVF, AVG, Fistula Patency, PTA, ESRD, CKD, FDA, Thrombosis, Hemorrhage, Dialysis

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	4
Abstract	6
Πρόλογος	8
Κεφάλαιο 1	Εισαγωγή στις βασικές έννοιες	9
1.1	Ορισμός ΧΝΑ	9
1.2	Σταδιοποίηση	9
1.3	Συμπτώματα	10
1.4	Αντιμετώπιση	10
Κεφάλαιο 2	Είδη αγγειακής προσπέλασης	11
2.1	Ιστορική ανασκόπηση	11
2.2	Επιπλοκές-Συμβάματα.....	18
Κεφάλαιο 3	Θεραπευτική Αντιμετώπιση.....	19
3.1	Χειρουργική Αντιμετώπιση	19
3.2	Φαρμακευτική Αντιμετώπιση.....	20
3.2.1	Αντιαμοπεταλιακή Αγωγή	21
3.2.2	Αντιπηκτική Αγωγή	25
Κεφάλαιο 4	Υλικά και Μέθοδοι.....	28
4.1	Επιλογή Υλικού	28
4.2	Αποτελέσματα	40
Κεφάλαιο 5	Συζήτηση.....	47
Βιβλιογραφία	50

Πρόλογος

Με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης αλλά και την ύπαρξη πολλών διαφορετικών συνοσηροτήτων ο αριθμός των ασθενών που καταλήγουν σε ΧΝΑ ολοένα και αυξάνει. Αναφέρεται χαρακτηριστικά ότι 37 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλον τον κόσμο έχουν κάποιου βαθμού χρόνια νεφρική ανεπάρκεια⁴. Σύμφωνα με στοιχεία μελετών από τις Ηνωμένες Πολιτείες αλλά και από την Ευρώπη, περίπου το 10% του πληθυσμού μιας χώρας πάσχει από ΧΝΑ. Αυτό μεταφράζεται ότι περίπου 1.000.000 Έλληνες εμφανίζουν προβλήματα με τους νεφρούς και από αυτά ένα ποσοστό 10% (δηλ. 100.000 άτομα), τα προβλήματα αυτά είναι αρκετά σοβαρά και καταλήγουν σε ΧΝΑ τελικού σταδίου.¹ Οι ασθενείς που εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση νεφρικής βλάβης είναι οι διαβητικοί, οι υπερτασικοί και υπάρχει ένα μικρότερο ποσοστό από κληρονομικές παθήσεις (π.χ. αμυλοείδωση). Το γεγονός αυτό καθιστά επιτακτική την ανάγκη για πρόσβαση στις θεραπείες υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, οι οποίες ως γνωστόν είναι η αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό, η περιτοναϊκή κάθαρση και η μεταμόσχευση. Η μέθοδος εκλογής μέχρι να βρεθεί το μόσχευμα είναι η αιμοκάθαρση, απαραίτητη προϋπόθεση της οποίας είναι η ύπαρξη αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας είτε με τα ήδη υπάρχοντα αγγεία του ασθενούς(fistula) είτε με μόσχευμα(graft). Δυστυχώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν πολλά στοιχεία που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της λήψης οποιασδήποτε αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην επιβίωση και διατήρηση στην αποτελεσματική λειτουργία μιας φίστουλας.

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή στις βασικές έννοιες

1.1 Ορισμός ΧΝΑ

Η Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια είναι μία νόσος που χαρακτηρίζεται από βαθμιαία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας². Αυτό διαπιστώνεται με την πτώση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης, του λεγόμενου GFR (Glomerular filtration rate) και την εμφάνιση κάποιων κλινικών συμβαμάτων. Η επιδείνωση αυτή της λειτουργίας των νεφρών συνήθως είναι προοδευτική, κατά επεισόδια που δεν ανατάσσονται και καταλήγουν στο τελικό στάδιο της ανεπάρκειας χωρίς να αποκλείονται και οι περιπτώσεις ραγδαίας επιδείνωσης(π.χ. ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα).

1.2 Σταδιοποίηση

Τα στάδια της ΧΝΑ είναι πέντε, ανάλογα με τον βαθμό της σπειραματικής διήθησης²:

1ου σταδίου με $GFR > 90 \text{ ml/min}$ (μείωση εφεδρειών του νεφρού, χωρίς κλινικά συμπτώματα)

2ου σταδίου $GFR > 60-89 \text{ ml/min}$ (ήπια συμπτώματα)

3ου σταδίου $GFR > 30-59 \text{ ml/min}$ (έκδηλες βιοχημικές διαταραχές και συμπτώματα)

4ου σταδίου GFR>15-29 ml/min (ουραιμικό σύνδρομο)

5ου(τελικού)σταδίου GFR<15ml/min (ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας για διατήρηση της ζωής)

1.3 Συμπτώματα

Η εκτεταμένη νεφρική βλάβη προκαλεί :

α)κατακράτηση των προϊόντων του μεταβολισμού

β)αδυναμία στη ρύθμιση του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών και του ύδατος

γ)δυσλειτουργία των ενδοκρινών λειτουργιών των νεφρών

1.4 Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση της ΧΝΑ τελικού σταδίου είναι απαραίτητη η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτή περιλαμβάνει²:

-την αιμοκάθαρση

-την περιτοναϊκή κάθαρση

-τη μεταμόσχευση

Κεφάλαιο 2. Είδη αγγειακής προσπέλασης

Κύριος παράγοντας για την καλή κατάσταση του ασθενή με χρόνια αιμοκάθαρση, αποτελεί η καλή αγγειακή προσπέλαση που θα είναι λειτουργική, θα έχει μακροχρόνια διάρκεια ζωής καθώς επίσης θα πρέπει να τον προστατεύει από πιθανές μολύνσεις και διάφορες άλλες επιπλοκές όπως αιμορραγία και φυσικά θρομβώσεις. Θα πρέπει επίσης να αφήνει περιθώρια για την δημιουργία μιας νέας προσπέλασης σε περίπτωση αποτυχίας της προηγούμενης. Η μέθοδος εκλογής είναι η δημιουργία αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας με αυτόλογα αγγεία.

2.1 Ιστορική Ανασκόπηση

α)Εξωτερική αρτηριοφλεβική αναστόμωση- προσπέλαση (Shunt).

Η μέθοδος αυτή εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το έτος 1965 από τους Quinton, Dillard και Scribner και αποτέλεσε σταθμό στην εξέλιξη και βελτίωση της διενέργειας της αιμοκάθαρσης³. Αφορά στη δημιουργία εξωτερικής αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (external shunt ή αλλιώς Quinton-Scribner shunt) σε οποιοδήποτε από τα άκρα(άνω ή κάτω) προκειμένου να υπάρχει αγγειακή πρόσβαση του ασθενή για την αιμοκάθαρσή του. Τοποθετείτο ένας σωλήνας από Teflon σε σχήμα πετάλου (U) εξωτερικά του σώματος που ένωνε την αρτηρία με τη φλέβα. Το 1980 και μετά εμφανίστηκε μια παραλλαγή αυτής, με δυο κάθετες σωληνώσεις οι οποίες τοποθετούνταν μέσω της

σφαγίτιδας και της μηριαίας φλέβας. Παρόλο ότι επρόκειτο για μία αξιόλογη μέθοδο της εποχής εκείνης, εντούτοις δεν εξέλειπαν οι σοβαρές επιπλοκές όπως η φλεγμονή, η αιμορραγία και η θρόμβωση που συνέβαιναν μάλιστα αρκετά συχνά.



Εικόνα 1. Εξωτερική αναστόμωση Scribner

β) Εσωτερική αναστόμωση

Το 1966 εμφανίζεται για πρώτη φορά η χειρουργική κατασκευή της εσωτερικής αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης, η οποία έχει επικρατήσει και ως η καλύτερη μέθοδος έως σήμερα (fistula). Συν τον χρόνο εμφανίστηκαν και άλλοι τύποι τέτοιων αναστομών όπως είναι τα αρτηριοφλεβικά μοσχεύματα που είναι αυτόλογα ή από συνθετικό υλικό (grafts) καθώς επίσης άρχισαν να χρησιμοποιούνται και διάφοροι τύποι κεντρικών φλεβικών καθετήρων (ΚΦΚ). Η μέθοδος εκλογής για την αιμοκάθαρση αποτελεί η αυτόλογη αρτηριοφλεβική επικοινωνία (fistula) κατά την οποία δημιουργείται υποδόρια αναστόμωση μιας αρτηρίας με την παρακείμενη φλέβα, επιτρέποντας έτσι την ροή του αίματος από την αρτηρία (μεγάλες πιέσεις ροής) προς τη φλέβα (μικρές πιέσεις) προκειμένου να διαταθεί η φλέβα, παρακάμπτοντας την τριχοειδική κυκλοφορία. Έτσι επιτυγχάνεται "αρτηριοποίηση" της φλέβας προκειμένου να

εξασφαλιστεί η μεγάλη παροχή αίματος προς αιμοκάθαρση. Οι επεμβάσεις αυτές γίνονται υπό τοπική αναισθησία. Για την επιλογή του σημείου δημιουργίας μιας επιτυχημένης φίστουλας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ανατομική θέση, η πορεία και η κατάσταση των αγγείων του ασθενούς (π.χ.στενώσεις, ελικοειδής πορεία του αγγείου κλπ., πληροφορίες που λαμβάνονται συνήθως μετά από υπερηχογραφικό έλεγχο-Doppler) καθώς και η δυνατότητα δημιουργίας μιας νέας φίστουλας σε περίπτωση αποτυχίας της πρώτης. Οι συχνότερα προτιμώμενες θέσεις είναι⁴:

1. Η αναστόμωση της κερκιδικής αρτηρίας με την κεφαλική φλέβα στον καρπό(κερκιδοκεφαλική). Με αυτόν τον τρόπο αρτηριοποιείται η φλέβα κατά μήκος του αντιβραχίου παρέχοντας επαρκή σημεία προς παρακέντηση.

2. Η αναστόμωση της βραχιονίου αρτηρίας με την κεφαλική φλέβα(βραχιονοκεφαλική). Γίνεται στο ύψος του αγκώνα, παρέχοντας αγγείο για προσπέλαση κατά μήκος του βραχίονα.

3. Η αναστόμωση της βραχιονίου με την βασιλική φλέβα (βραχιονοβασιλική). Γίνεται και πάλι στην περιοχή του αγκώνα αλλά λόγω της εν τω βάθει θέσεως της βασιλικής φλέβας(>6mm από την επιφάνεια του δέρματος) συνήθως γίνεται μετάθεση αυτής στην επιπολής θέση. Αυτό βέβαια σημαίνει μία μεγάλη τομή κατά μήκος του βραχίονα.

Σε περίπτωση που εξαντληθούν τα περιθώρια με τα άνω άκρα ή λόγω άλλων προβλημάτων, μπορεί να χρησιμοποιηθούν και τα κάτω άκρα για τη δημιουργία μιας αρτηριοφλεβικής αναστομώσεως, κυρίως με την χρήση των μηριαίων αγγείων.

Οι αναστομώσεις αυτές μπορεί να γίνονται είτε πλαγιο-πλάγια (Cimino-Brescia) είτε τελικο-πλάγια(ενώνεται το τελικό άκρο της φλέβας με το πλάγιο της αρτηρίας), πλαγιο-τελική ή τελικο-τελική. Σε οποιαδήποτε από τις δύο

μεθόδους πάντως διατηρείται η περιφερική ροή του αίματος διαμέσου της αρτηρίας.

Σύμφωνα και με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής εταιρίας Αγγειοχειρουργικής συνιστάται η έγκαιρη δημιουργία φίστουλας σε ασθενείς με ΧΝΑ μετρίου προς σοβαρού σταδίου προκειμένου να αποφευχθεί η ανάγκη για τοποθέτηση ΚΦΚ και να δοθεί ο απαραίτητος χρόνος για την ωρίμανσή της. Ωριμη θεωρείται μια φίστουλα όταν είναι πλέον κατάλληλη προς παρακέντηση (έχει επαρκή διάμετρο, πάχος τοιχώματος, κατάλληλη ροή αίματος).

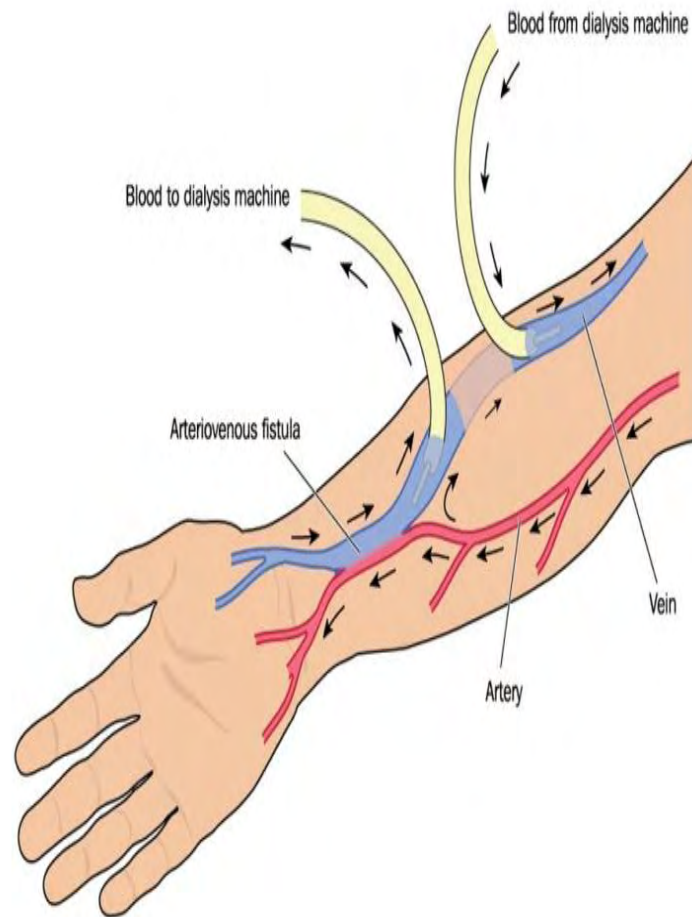
Οι προϋποθέσεις αυτές συνοψίζονται στον κανόνα των έξι⁴:

α) Να έχει το αγγείο διάμετρο ≥ 6 χιλ.

β) Να ευρίσκεται σε βάθος ≤ 6 χιλ.

γ) Να έχει ροή αίματος > 600 ml/min

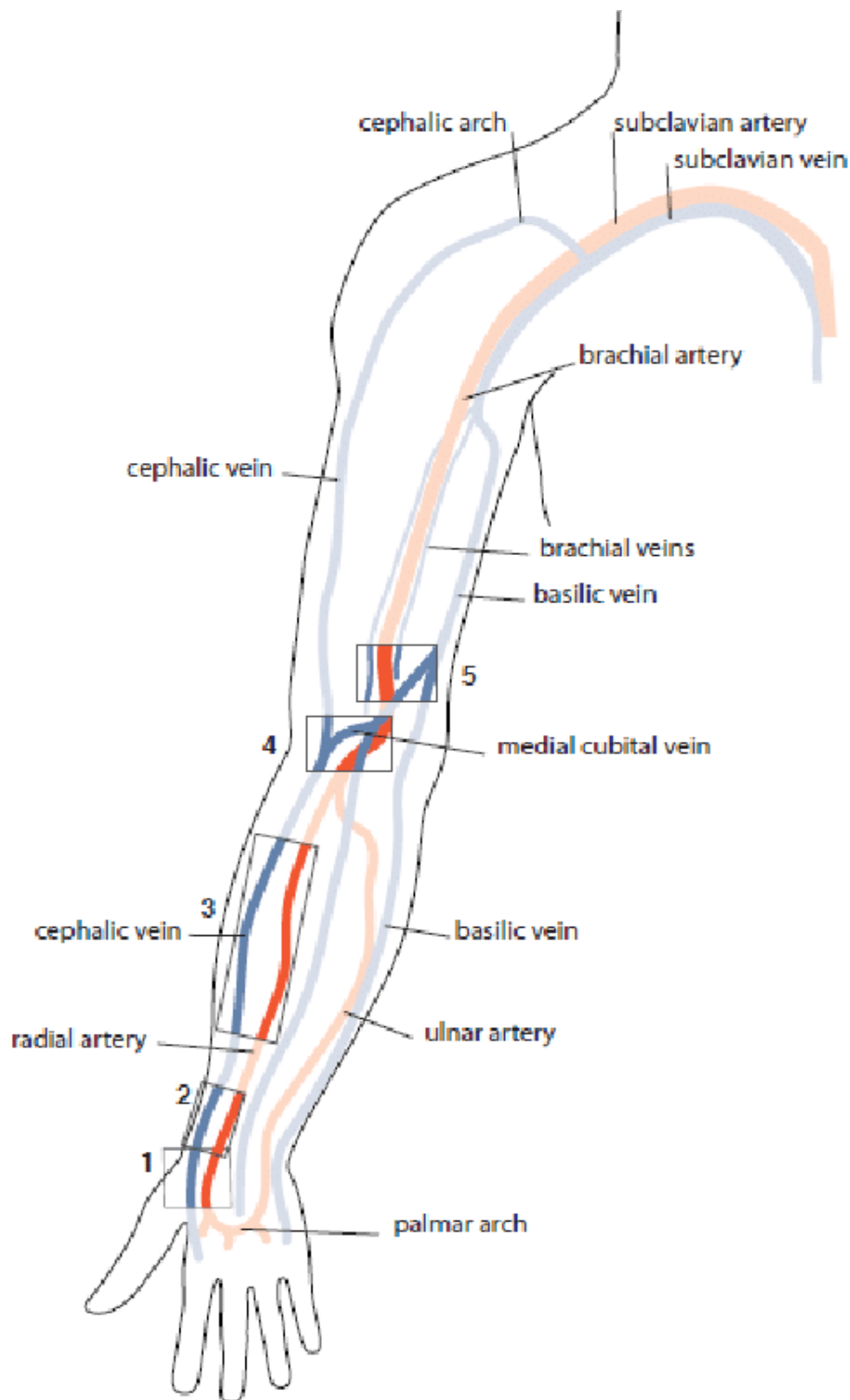
Μετά την δημιουργία της φίστουλας απαιτείται συνήθως τουλάχιστον ένας μήνας μέχρι να μπορέσει να παρακεντηθεί με τις ειδικές βελόνες της αιμοκάθαρσης καθώς επίσης η πρώτη παρακέντηση δεν πρέπει να γίνεται πριν τις 6 με 8 εβδομάδες⁴. Επί αποτυχίας δημιουργίας μιας λειτουργικής φίστουλας όπου η αιμοκάθαρση δεν είναι εφικτή τότε πολλές φορές παρεμβάλλεται πλέον μόσχευμα (graft) για την δημιουργία της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας. Έχει αποδειχτεί ότι τα τελευταία χρόνια με την χρησιμοποίηση της φίστουλας έχουν μειωθεί οι επιπλοκές και έχει υπάρξει σαφής καλύτερευση στην ποιότητα ζωής του αιμοκαθαιρόμενου ασθενούς.



Εικόνα 2. Αρτηριοφλεβική αναστόμωση



Εικόνα 3. Αιμοκάθαρση



Εικόνα 4. Upper extremity locations for autologous AVF creation. 1) Arteriovenous fistula at the anatomic snuffbox between the radial artery and the cephalic vein. 2) Arteriovenous fistula at the level of the wrist between the radial artery and the cephalic vein. 3) Location for proximalization of an arteriovenous anastomosis after failure at wrist level. 4) Arteriovenous fistula at the level of the elbow between the brachial artery and the cephalic vein / medial cubital vein. 5) Arteriovenous fistula at the level of the elbow between the brachial artery and the basilic vein.

2.2 Επιπλοκές-συμβάματα

Κύριες επιπλοκές στη δημιουργία της φίστουλας είναι η μη ωρίμανσή της, η στένωση, η φλεγμονή και η θρόμβωση. Η θρόμβωση γίνεται αντιληπτή από την απουσία του σφυγμού και μη ανιχνεύσιμου ροΐζου. Άλλες επιπλοκές είναι το σύνδρομο υποκλοπής, η δημιουργία ανευρύσματος, καθώς και η παροχή μεγάλης ροής αίματος διαμέσου αυτής που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια⁵. Οι δύο συχνότερες αιτίες για την δημιουργία της θρόμβωσης αποτελούν η υπερπηκτικότητα αλλά και η πτώση της αρτηριακής πίεσης. Για να προληφθεί αυτό, θα πρέπει μεταξύ άλλων κατά την αιμοκάθαρση να εξασφαλίζεται επαρκώς και η αιμοδυναμική σταθερότητα καθώς επίσης να χορηγείται και η κατάλληλη αντιθρομβωτική αγωγή.



Εικόνα 5. ανεύρυσμα σε AVF

3.Θεραπευτική αντιμετώπιση

3.1 Χειρουργική αντιμετώπιση

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι χειρουργικής αντιμετώπισης των επιπλοκών στη δυσλειτουργία ή την θρόμβωση μιας φίστουλας ή μοσχεύματος. Όσο συντομότερα αντιμετωπισθεί το πρόβλημα, τόσο καλύτερη είναι η έκβαση για την διάρκεια ζωής και την αποτελεσματικότητα της λειτουργίας της φίστουλας. Η επιλογή της κατάλληλης αντιμετώπισης γίνεται πάντοτε εξατομικευμένα κ ανάλογα με τα δεδομένα και το ιστορικό του ασθενούς. Οι χειρουργικές μέθοδοι που ακολουθούνται περιλαμβάνουν τις εξής κατηγορίες:

α) Αγγειοπλαστική

Εάν υπάρχει κάποια στένωση που παρεμποδίζει την ωρίμανση της φίστουλας (συνήθως αυτό συμβαίνει κοντά στην περιοχή της αναστόμωσης) μπορεί να εφαρμοστεί η διαδερμική ενδοαγγειακή αγγειοπλαστική(ΡΤΑ) προκειμένου να γίνει διάταση του αγγείου. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επαναστένωση ή υπάρχει φόβος γ'αυτό μετά από τραυματισμό της περιοχής κατά την διάρκεια της επέμβασης μπορεί να ακολουθήσει και τοποθέτηση stent για να προληφθεί η θρόμβωση της φίστουλας⁶.

β)Χειρουργική αναθεώρηση

Σε κάποιες περιπτώσεις μια αποτυχημένη αρχικά φίστουλα μπορεί να ωφεληθεί με μια μικρή χειρουργική αναδιαμόρφωση π.χ. να γίνει μετάθεση και επιφανειοποίηση των αγγείων.

γ) Θρομβεκτομή

Σε αυτήν την περίπτωση γίνεται εμβολεκτομή από τον αγγειοχειρουργό με την χρήση καθετήρα Fogarty, υπό τοπική αναισθησία. Επίσης μπορεί να γίνει και

λύση του θρόμβου με τοπική έγχυση θρομβολυτικού, όπου όμως αυτό γίνεται σε ειδικό κέντρο και με συνεχή παρακολούθηση του ασθενούς για 24-48 ώρες⁷.

δ) Δημιουργία νέας αγγειακής προσπέλασης

Εάν αποτύχουν τα προηγούμενα βήματα και η φίστουλα δεν μπορεί να διατηρήσει μια καλή και αποτελεσματική λειτουργικότητα με κάποια από τις προηγούμενες μεθόδους και την ανάλογη φαρμακευτική αγωγή, τότε πλέον η τελική λύση είναι να ξαναδημιουργηθεί αναγκαστικά μια νέα φίστουλα. Αυτό βέβαια σημαίνει ότι θα πρέπει να τοποθετηθεί κεντρικός φλεβικός καθετήρας στον ασθενή προκειμένου να εξασφαλισθεί η προσπέλαση για την αιμοκάθαρση, μέχρις ότου περάσει ο απαραίτητος χρόνος προς ωρίμανση της νέας φίστουλας.

3.2 Φαρμακευτική αγωγή

Οι ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου μπορεί να παρουσιάσουν δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων καθώς και ανωμαλίες που αφορούν στον καταρράκτη της πήξεως. Αυτό εξηγεί το γεγονός γιατί αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν δύο εντελώς αντίθετες εκ διαμέτρου καταστάσεις, αιμορραγική διάθεση από την μία και τάση προς θρόμβωση από την άλλη⁸.

Ως γνωστόν η ΧΝΑ μπορεί να επηρεάσει την φαρμακοκινητική των αντιθρομβωτικών φαρμάκων με διάφορους τρόπους, οι οποίοι παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

- αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα
- αυξημένη διανομή
- παρατεταμένος χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης φαρμάκου
- παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής

-μειωμένη απέκκριση

Συγκεκριμένα η μείωση της νεφρικής απέκκρισης στο 50%, οδηγεί σε συσσώρευση του φαρμάκου σε περίπου 2/3 των ασθενών. Επίσης έχουν παρατηρηθεί τροποποιημένες φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις. Οπότε, ως γνωστόν, απαιτείται κατάλληλη προσαρμογή της δόσης ανάλογα με το βαθμό της μείωσης της νεφρικής απέκκρισης⁸.

3.2.1 Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία

α) Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη εκλεκτικά και μη αναστρέψιμα ακετυλιώνει την κυκλο-οξυγενάση-1, παρεμποδίζοντας έτσι τον σχηματισμό της θρομβοξάνης-2 στα αιμοπετάλια. Η ασπιρίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ καθώς επίσης αποβάλλεται αναλλοίωτη στα ούρα σε μία συγκέντρωση που εξαρτάται από την δόση αλλά και από το pH των ούρων. Η αγγειοδιαστολή που επιτυγχάνεται μέσω των προσταγλανδινών είναι σημαντική στη διατήρηση καλής ροής αιμάτωσης των νεφρών. Με την διακοπή της σύνθεσης των νεφρικών προσταγλανδινών, η ασπιρίνη καθιστά τους ασθενείς με ΧΝΑ πιο ευάλωτους στην επιδείνωση της νεφρικής τους λειτουργίας. Για τους λόγους αυτούς, συνιστάται η αποφυγή χορήγησης της ασπιρίνης με σοβαρή νεφρική βλάβη. Ωστόσο, παρόλο ότι υπάρχει αυτή η σύσταση για πρωτογενή πρόληψη, εντούτοις σε ασθενείς με προβλήματα από τα στεφανιαία αγγεία, ασπιρίνη χαμηλής δόσης <100mg, εξακολουθεί να δίνεται στην κλινική πρακτική, ακόμα και υπό το ενδεχόμενο της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Εκτός της ασπιρίνης, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη καθώς και η παρακεταμόλη θα πρέπει να

αποφεύγονται καθώς συσχετίζονται με επιδείνωση της ΧΝΑ , κυρίως λόγω της μείωσης παροχής αίματος προς τους νεφρούς από την μειωμένη σύνθεση των προσταγλανδινών και λιγότερο συχνά από την πρόκληση οξείας διάμεσης νεφρίτιδας⁸.

β) Ανταγωνιστές των P2Y₁₂ υποδοχέων των αιμοπεταλίων

Οι θειενοπυριδίνες, (για παράδειγμα κλοπιδογρέλη και πρασουγρέλη) και οι κυκλοπεντυλοτριαζολοπυριδίνες (τικαγκρελόρη) είναι αναστρέψιμοι και μη αναστρέψιμοι αποκλειστές αντίστοιχα των υποδοχέων P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων που παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η θεραπευτική εμπειρία με αυτούς τους αποκλειστές είναι περιορισμένη στους ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου . Γενικά συνιστάται προσοχή στην χορήγηση της κλοπιδογρέλης όπως αναγράφεται και στις επίσημες οδηγίες του φαρμάκου σε αυτούς τους ασθενείς. Όσον αφορά στη πρασουγρέλη, η φαρμακοκινητική των ενεργών μεταβολιτών της είναι παρόμοια μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική και εκείνων με την περιορισμένη νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου η έκθεση στους ενεργούς μεταβολίτες της πρασουγρέλης είναι περίπου στο μισό σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ή και τους ασθενείς που βρίσκονται σε ΧΝΑ 3^{ου} σταδίου, αλλά αυτό δεν σημαίνει ότι προκαλούνται σημαντικές αλλαγές στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μετά την ενεργοποίηση του ADP. Ως εκ τούτου στο φύλλο οδηγιών της πρασουγρέλης δεν συστήνεται προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία αλλά υπάρχει προειδοποίηση ότι υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για τους ασθενείς τελικού σταδίου. Για την τικαγκρελόρη γνωρίζουμε ότι ο μεταβολισμός της και η απέκκρισή της εξαρτάται ελάχιστα από τους νεφρούς. Παρόλο που ο μηχανισμός δεν έχει διευκρινισθεί, τα επίπεδα της κρεατινίνης μπορεί να αυξηθούν κατά την διάρκεια της θεραπείας με τικαγκρελόρη, ειδικά σε ασθενείς με ηλικία άνω των 75 ετών, σε όσους ευρίσκονται σε ΧΝΑ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου και σε ασθενείς που

λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αποκλειστές της αγγειοτενσίνης, οπότε και συστήνεται να γίνεται παρακολούθηση των επιπέδων της κρεατινίνης ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας. Στο φύλλο οδηγιών της τικαγκρελόρης δεν συστήνεται προσαρμογή των δόσεων με βάση τη νεφρική λειτουργία, αλλά όπως με την κλοπιδογρέλη και την πρασουγρέλη, δεν συστήνεται η χορήγησή της σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου λόγω ελλείψεως δεδομένων για την ειδική αυτή κατηγορία ασθενών. Η φαρμακοκινητική της καγκρελόρης του πρώτου παρεντερικού ανταγωνιστή των P2Y12 υποδοχέων, δεν επηρεάζεται από την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Τέλος υπάρχει και η ελινογρέλη, ένας ακόμα ανταγωνιστής των P2Y12 υποδοχέων, η οποία χορηγείται από του στόματος αλλά μπορεί και ενδοφλεβίως, που έχει μια ισορροπημένη νεφρική και ηπατική κάθαρση αλλά και εδώ είναι πολύ περιορισμένα τα στοιχεία που υπάρχουν για την χρήση της σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου⁸.

γ) Ανταγωνιστές των PAR υποδοχέων

Για τους δύο αυτούς ανταγωνιστές των υποδοχέων της θρομβίνης, το voraparaxar και το atoparaxar, δεν υπάρχουν σημαντικές αλλαγές στα αποτελέσματα των κλινικών ερευνών συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής λειτουργίας. Χρειάζονται όμως και άλλες πολλές κλινικές μελέτες για την χρησιμότητά τους για την θεραπεία και την πρόληψη στην αρτηριακή θρόμβωση⁸.

δ) GPIIb/IIIa αποκλειστές

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία για την arciximab λόγω της ταχείας απομάκρυνσης του ελεύθερου φαρμάκου από την κυκλοφορία από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Ωστόσο, λόγω του αυξημένου ρίσκου αιμορραγίας για τους ασθενείς με ΧΝΑ 4^{ου} σταδίου, η χρήση της arciximab σε ασθενείς με ΧΝΑ θα πρέπει να γίνει κατόπιν πολλής σκέψης και υπολογισμού της σχέσης ρίσκου-οφέλους. Τέλος, αντενδείκνυται η χορήγησή τους σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου⁸. Όσον αφορά την

αρτηριοφλεβική επικοινωνία κατόπιν πολλών ερευνών και μεταanalύσεων έδειξαν ότι μετά την δημιουργία της φίστουλας, τα αντιαιμοπεταλιακά μπορούν να μειώσουν τα ποσοστά θρομβώσεων σε ποσοστό έως και 44% (RR 0.56, 95%CI 0.40-0.78) όχι όμως και για τα μοσχεύματα. Δεν διεπιστώθη όμως ότι βοήθησαν στην ωρίμανση και στην καταλληλότητα της φίστουλας για αιμοκάθαρση (RR 0.62, 95% CI 0.33-1.16), καθώς επίσης δεν μπόρεσαν να αποδείξουν κάποια βελτίωση στην πρόληψη της απώλειας πρωτογενούς βατότητας του αγγείου ή την μείωση της ανάγκης για εκ νέου επέμβαση προκειμένου να επιτύχουμε καλή βατότητα και απόδοση του αγγείου ή να βοηθήσει στην ωρίμανσή του. Σε μια άλλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, παρά την χαμηλή ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων λόγω των μικρών και ετερογενών στοιχείων με πολύ σύντομο follow up, δεν έδειξαν καμιά ευεργετική επίδραση για καμιά αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία που να αυξάνει την αντοχή είτε της φίστουλας είτε του μοσχεύματος (εκτός από την τικλοπιδίνη, η οποία όμως έχει αποσυρθεί από διάφορες χώρες). Σε μια άλλη τυχαία κλινική μελέτη, η χορήγηση της ασπιρίνης δεν έδειξε καμιά μείωση στις θρομβώσεις, 12 μήνες μετά την δημιουργία της φίστουλας(RR 1.05)⁹. Παρά τις ετερογενείς μελέτες που υποστηρίζουν αυτά τα συμπεράσματα, καθώς και την αδύναμη βάση στοιχείων σε κάποιες από αυτές τις μελέτες, δεν υπάρχουν εντούτοις αρκετά στοιχεία που να εδραιώνουν ότι η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία όντως μειώνει την πιθανότητα θρομβώσεως της φίστουλας ή συνεισφέρει στην ωρίμανσή της. Προτείνεται όμως η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία ως προληπτικό μέσο για να μειώσει την θνησιμότητα από τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ΧΝΑ. Παρόλο που η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έχει συσχετισθεί με μείωση του ποσοστού των καρδιακών εμφραγμάτων(RR 0.87),όμως η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά και εγκεφαλικά επεισόδια καθώς και θνησιμότητα από κάθε αίτιο παραμένει παρόμοια και σχετίζεται με την αύξηση των περιπτώσεων μικρών και μεγάλων αιμορραγιών(RR 1.33 και 1.49)⁹. Κατόπιν όλων αυτών, το πραγματικό όφελος

από την χορήγηση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με ΧΝΑ καθίσταται αμφίβολο, η δε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη με κλοπιδογρέλη) αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο για αιμορραγία, οπότε η χορήγηση αυτής μπορεί να είναι επικίνδυνη.

3.2.2 Αντιπηκτική θεραπεία

α) Έμμεσοι αποκλειστές της θρομβίνης

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη μεταβολίζεται πρωτίστως στο ήπαρ και στο ενδοθήλιο και έτσι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με 4ου προς 5ου σταδίου. Αντιστρόφως, η ενοξαπαρίνη, η πιο εκτεταμένα μελετημένη ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού. Παρόλο ότι η παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης και η προσαρμογή της δόσης της ενοξαπαρίνης δεν απαιτείται για τα στάδια δύο έως τρία, εντούτοις από το τέταρτο στάδιο παρατηρείται μείωση της κάθαρσης της ενοξαπαρίνης και αύξηση της συγκέντρωσής της στο αίμα, οδηγώντας σε αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο⁸.

β) Άμεσοι αποκλειστές της θρομβίνης

Η μπιβαλιρουδίνη απομακρύνεται από το πλάσμα μέσω συνδυασμού ενζυματικών διασπάσεων και νεφρικών μηχανισμών. Επειδή η αποβολή του φαρμάκου σχετίζεται γραμμικά με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης, οι δόσεις της ίσως χρειάζονται να μειωθούν σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική βλάβη⁸.

γ) Παρεντερικοί αντι -Χα αποκλειστές

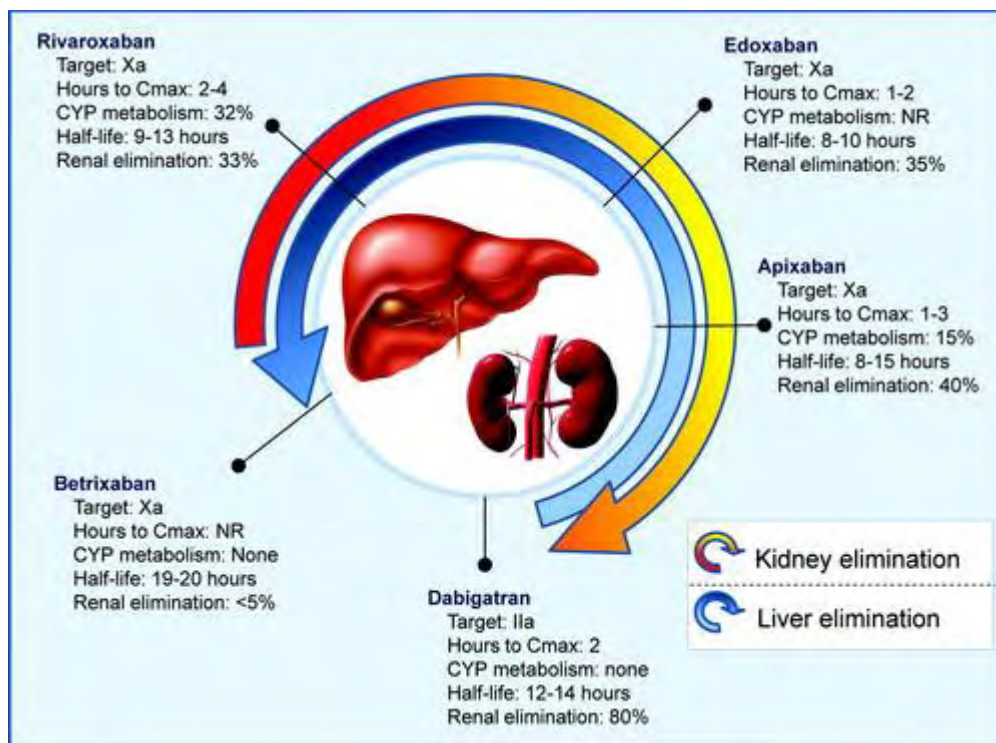
Το fondaparinux απομακρύνεται ως ελεύθερο φάρμακο από τους νεφρούς στα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και η κάθαρσή του μειώνεται όσο μειώνεται αντίστοιχα και η διήθησή του από αυτούς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τα στάδια 2 έως 3, ενώ θα πρέπει να αποκλείεται η

χρήση του για τα επόμενα στάδια. Το otamixaban, ένας άλλος αποκλειστής, εμφανίζει μικτή νεφρική και χολική απέκκριση και απομακρύνεται από τους νεφρούς αλλά βρίσκεται ακόμη υπό κλινικές μελέτες⁸.

δ) Από του στόματος αντιπηκτικά: ανταγωνιστές της βιταμίνης K και DOACS

Η απομάκρυνση της βαρφαρίνης και της ασενοκουμαρόλης δεν γίνεται κύρια από τους νεφρούς. Παρόλα αυτά απαιτείται προσαρμογή της δόσης και πιο τακτικός έλεγχος του INR σε ασθενείς με στάδιο 3 λόγω του υψηλού κινδύνου αιμορραγιών. Στο φύλλο οδηγιών του φαρμάκου αντενδείκνυται η χορήγηση του σε στάδια 4 και 5, αν και ακόμη χρησιμοποιούνται στην πράξη ακόμα και σε αυτά τα στάδια, πάντοτε όμως με φειδώ, για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Το dabigatran είναι ένας άμεσος αποκλειστής της θρομβίνης που χορηγείται σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και η απομάκρυνσή του γίνεται κυρίως δια της νεφρικής οδού (85%) με περίπου το 80% της χορηγούμενης δόσης να απομακρύνεται αναλλοίωτο από τους νεφρούς. Δυστυχώς υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την φαρμακοκινητική του φαρμάκου αυτού σε ασθενείς με ΧΝΑ. Ωστόσο, αυξημένη έκθεση στο φάρμακο, μειωμένη κάθαρση και αυξημένη πηκτικότητα έχουν αναφερθεί με την μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Για τους ασθενείς 4^{ου} σταδίου, ο FDA συστήνει προσαρμογή της δόσης σε 75mg δύο φορές την ημέρα, βάσει κυρίως της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου και λιγότερο στηριζόμενος σε επαρκή και σαφή στοιχεία¹⁰. Ωστόσο άλλες επιτροπές όπως ο Ευρωπαϊκός Ιατρικός Οργανισμός, εξέδωσε σύσταση χορήγησης του dabigatran σε δόση 110mg δύο φορές ημερησίως και στην κρίση του γιατρού κατά περίπτωση όταν πρόκειται για ασθενείς με χαμηλό θρομβοεμβολικό και υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Πάντως και οι δύο οργανισμοί συστήνουν να γίνεται μέτρηση της νεφρικής λειτουργίας πριν την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου και να γίνεται επανέλεγχος ετησίως σε ασθενείς άνω των 75 ετών και σε αυτούς που η κάθαρση της κρεατινίνης είναι <50 ml/min. Επιπρόσθετα, ο FDA συστήνει ότι οι γιατροί θα πρέπει να

σκεφθούν την χορήγηση των 75mg δις ημερησίως στους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 έως 50ml/min, οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα δρονεδαρόνη ή κετοκοναζόλη. Η ταυτόχρονη χορήγηση του dabigatran με GPIIb/IIIa αποκλειστές θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς σταδίου 4 και κάτω¹⁰.



Εικόνα 5. Pharmacokinetics of novel selective oral anticoagulants. Schematic overview of target, hours to C_{max}, half-life, and metabolism for betrixaban, rivaroxaban, edoxaban, apixaban, and dabigatran

Όσον αφορά το rivaroxaban συστήνεται μείωση της δόσης από 20 σε 15mg σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και κάθαρση κρεατινίνης <50ml/min, ενώ δεν συνιστάται η χορήγηση του σε ασθενείς τελικού σταδίου. Για το apixaban, μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση του σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και κάθαρση κρεατινίνης 25 με 30ml/min προκάλεσε λιγότερες αιμορραγίες σε σχέση με την βαρφαρίνη και μάλιστα με ακόμα λιγότερες ακόμα και από τους ασθενείς που είχαν >30ml/min. Παρατηρήθηκε σημαντική επικάλυψη στο εύρος έκθεσης του φαρμάκου σε δόση 5mg δυο φορές την ημέρα με ή χωρίς προχωρημένη νεφρική βλάβη, υποστηρίζοντας τη συνηθισμένη δοσολογία σε

ασθενείς με κάθαρση μεταξύ 25 και 30ml/min. Απαιτούνται ακόμη όμως πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες που να αξιολογούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του arixaban σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένου και αυτών που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση⁸. Επίσης πρέπει να αναφερθεί ότι δεν αξιολογήθηκε εκτενώς σε ασθενείς με ΧΝΑ μια άλλη αντιπηκτική στρατηγική που είναι η χορήγηση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους και αντιπηκτικών από του στόματος. Υπάρχει μόνο μία τυχαιοποιημένη μελέτη που χρησιμοποιεί χαμηλές δόσεις βαρφαρίνης για την πρόληψη της αποτυχίας της φίστουλας κατά την οποία δεν βρέθηκε κάποιο όφελος, ενώ σε κάποιες άλλες μελέτες τέτοια θεραπεία σχετίστηκε ακόμα και με χειροτέρευση στη βιωσιμότητα της φίστουλας. Επιπροσθέτως, σε μια συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε ότι αυξημένα επεισόδια αιμορραγιών συσχετίστηκαν με την βαρφαρίνη σε σύγκριση με placebo σε ασθενείς με φίστουλα ή και με μόσχευμα. Όσον αφορά δε την θρομβοπροφύλαξη μόνο με HXMB, υπάρχει μόνο μία συγκριτική μελέτη με δεδομένα από το ιστορικό που αφορά σε παιδιατρικό πληθυσμό όπου αναφέρεται μια μείωση στην πρόιμη αποτυχία της φίστουλας στο γκρουπ που ελάμβανε αυτήν την αγωγή⁹.

Κεφάλαιο 4. Υλικά και μέθοδοι

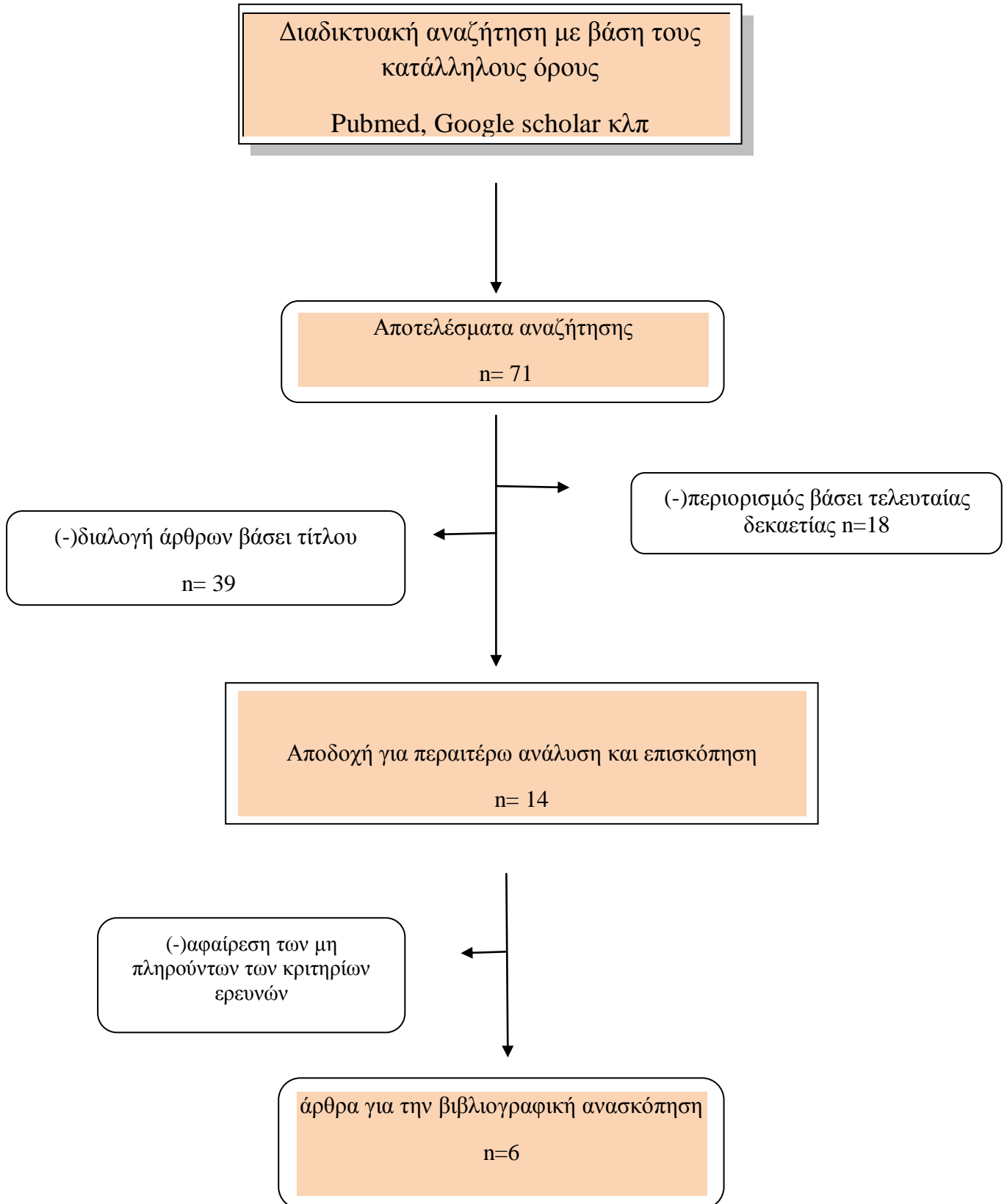
Με την παρούσα εργασία επιχειρείται μια βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τις όποιες υπάρχουσες μελέτες και έρευνες έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία δέκα χρόνια σχετικά με την επίδραση της αντιθρομβωτικής αγωγής (αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής) στην ωρίμανση, αποτελεσματική λειτουργία καθώς και στην πρόληψη των επιπλοκών(θρόμβωση ή αιμορραγία) κατά την διάρκεια ζωής μιας φίστουλας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

4.1 Επιλογή Υλικού

Η αναζήτηση του υλικού έγινε κατά την χρονική περίοδο Ιουλίου και Αυγούστου του 2020 χρησιμοποιώντας τις εξής μηχανές αναζήτησης: Pubmed, Google scholar, Research gate, Cochrane library. Η αναζήτηση περιελάμβανε τους όρους θρόμβωση, φίστουλα, ΧΝΑ, αιμοκάθαρση, αντιπηκτική αγωγή, αντιθρομβωτική αγωγή, επίδραση στη βατότητα κ.α. στα ελληνικά ή στα αγγλικά, μόνους τους ή και συνδυασμούς αυτών ούτως ώστε να βρεθούν τα άρθρα με την μεγαλύτερη συνάφεια ως προς το θέμα της εργασίας αυτής. Τα κριτήρια που καθόρισαν την τελική επιλογή του υλικού που χρησιμοποιήθηκε για την ανασκόπηση αυτή είναι τα εξής:

- Τα άρθρα θα πρέπει να έχουν δημοσιευθεί στα Ελληνικά ή στα Αγγλικά ή να είναι μεταφρασμένα σε αυτές τις γλώσσες.
- Τα χρονικά περιθώρια να είναι σε βάθος δεκαετίας (2010-2020).
- Η δημοσίευσή τους να έχει γίνει από επίσημους επιστημονικούς φορείς όπως είναι ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), καθώς και παγκόσμιοι ή Ελληνικοί φορείς όπως π.χ. Πανεπιστημιακά ιδρύματα, νοσοκομειακά ιδρύματα, ερευνητικά κέντρα κ.α.
- Άρθρα που έχουν δημοσιευθεί από αναγνωρισμένα επιστημονικά περιοδικά π.χ. NEJM, Journal of National Kidney Foundation, American Heart Association Journals, Journal of Vascular Surgery κ.λ.π.
- Να είναι ανασκοπήσεις με μεγάλο αριθμό μελετών ($n \geq 15$) και τα αποτελέσματά τους να επιβεβαιώνονται από παρόμοιες έρευνες καθώς επίσης να υπάρχει μεγάλος αριθμός δείγματος ($n \geq 75$)
- Να αφορά ασθενείς 4ου και 5ου σταδίου Χρόνιας Νεφρικής Ανεπαρκείας χωρίς κάποιον ηλικιακό, φυλετικό ή παθοφυσιολογικό περιορισμό.

Η διαδικασία επιλογής των τελικών άρθρων έγινε σύμφωνα με το παρακάτω διάγραμμα:



ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΑ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

ΗΜΕΡΟ ΜΗΝΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ	ΔΕΙΓΜΑ	ΗΛΙΚΙΑ	ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ
Ιούλιος 2012	75	Γκρουπ 1: 46.3 (εύρος 12-71) Γκρουπ 2: 42.5 (εύρος 15-78)	Συγκρίνει τη λήψη οποιοδήποτε αντιθρομβωτικού με την λήψη καθόλου φαρμάκου	75 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη στους οποίους είχε δημιουργηθεί η πρώτη AVF για αιμοκάθαρση και ερευνήθηκαν για το διάστημα Φεβρουάριος 2005-Απρίλιος 2009, χωρισμένοι σε 2 ομάδες. Η ομάδα I είχε ασθενείς όπου δεν χρησιμοποιήθηκαν ούτε αντιπηκτικά ούτε αντιαιμοπεταλιακά. Η ομάδα II είχε ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκαν αντιαιμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά τόσο ενδοεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά. Ασθενείς που ήδη ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή για οποιοδήποτε άλλο λόγο καθώς και εκείνοι με διαταραχές πήξης στην προεγχειρητική αξιολόγηση αποκλείστηκαν από τη μελέτη	Στον επενέλεγχο (μετά από δύο έτη) η fistula επαναλήφθηκε συνολικά σε 16 περιπτώσεις. Στην ομάδα II υπήρχαν 5 (10%) περιπτώσεις επαναλαμβανόμενης fistula, ενώ στην ομάδα I οι αντίστοιχες περιπτώσεις ήταν 11 (40%).	Συνετή χρήση των αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών σε ασθενείς με AVF μπορεί να είναι ευεργετική στη διατήρηση της βατότητας του αγγείου και στην μακροχρόνια χρήση του	Effect of anticoagulant and antiplatelet agents on outcome of AV fistula made for hemodialysis access (Yogi et al)
Αύγουστος 2018	24,847	Γκρουπ AVG: M.O.6 1,3(no-APT)	Ο ρόλος των αντιαιμοπεταλιακών στη	Μελετήθηκε μεγάλος αριθμός ασθενών υπό αιμοκάθαρση για το χρονικό διάστημα (2011-2017) οι οποίοι χωρίστηκαν σε αυτούς που δεν ελάμβαναν κάποια αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία έναντι αυτών που έπαιρναν οποιαδήποτε αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία	Οι ασθενείς με no-APT είχαν 12 φορές περισσότερο αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας εντός	Προτείνεται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ειδικά σε ασθενείς με AVG για την	Role of antiplatelet therapy in the durability of hemodialysis

		και 65(AP T) Γκρουπ AVF: M.O. 57,5(no -APT) και 63,6(A PT)	διατήρηση της αγγειακής προσπέλα σης ασθενών υπό αιμοκάθα ρηση	APT [ασπιρίνη (ASA) ή αναστολείς P2Y12 (PI)π.χ κλοπιδογρέλη]. Αποκλείστηκαν όσοι είχαν βιολογικό μόσχευμα, όσοι είχαν ελλιπή στοιχεία για τον τύπο της προσπέλασης που είχαν, όσοι ελάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πριν την δημιουργία AVF/AVG καθώς και αυτοί υπό οποιαδήποτε αντιπηκτική αγωγή.	νοσοκομείου ενώ οι ασθενείς με APT ανέπτυσαν συχνότερα σύνδρομο υποκλοπής. Στην περίπτωση της AVF δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην πρωτογενή αποτυχία της φίστουλας μεταξύ ασθενών με APT και χωρίς APT. Αντίθετα, στην περίπτωση του AVG υπήρξε ευεργετική επίδραση της APT στη διατήρηση της βατότητας του μοσχεύματος 12 μήνες μετά την χειρουργική του τοποθέτηση. Τα ποσοστά αυτά ήταν σημαντικά υψηλότερα για την APT: ASA (47 έναντι 41%) και PI	διατήρηση της αγγειακής τους προσπέλασης	access (Locham et al)
--	--	--	--	---	---	--	-----------------------

					(51 έναντι 41%) από ό, τι για το μη-APT (p = 0,008). Στην ανάλυση MCR, η απώλεια PP στους 12 μήνες ήταν 13% χαμηλότερη στους χρήστες ASA (HR) 0,87, [0,77-0,97], p = 0,02) και 24% χαμηλότερη στους χρήστες PI (HR 0,76, [0,57- 0,99], p = 0,046) σε σύγκριση με το no-APT.		
Ιούλιος 2015	2,230	Δεν αναφέρεται	Μετα-ανάλυση 15 ερευνών που συνέκριναν εννέα είδη διαφορετικών θεραπευτικών αγωγών	Η ομάδα Cochrane για τις περιφερειακές αγγειακές παθήσεις έψαξε το Ειδικό και το Κεντρικό Μητρώο για όλες τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT) που διερευνούσαν την επίδραση του δραστικού φαρμάκου έναντι placebo στην αγγειακή προσπέλαση. Μελετήθηκε η επίδραση αυτών των φαρμάκων στην διατήρηση της βατότητας της AVF και AVG	Συνολικά, η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων ήταν χαμηλή. Τρεις μελέτες συνέκριναν την τικλοπιδίνη (αναστολέας συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων) έναντι placebo και το αποτέλεσμα ήταν υπέρ της	Σε αυτήν την συστηματική ανασκόπηση δεν αποδείχτηκε ότι υπάρχει σημαντικό όφελος για την βατότητα της αγγειακής προσπέλασης από την χορήγηση κάποιας αγωγής βραχυπρόθεσμα, με εξαίρεση ίσως την τικλοπιδίνη	Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts (Tanner, da Silva)

			<p>έναντι placebo (τικλοπιδίνη, ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, βαρφαρίνη, διπυριδαμόλη, ασπιρίνη+διπυριδαμόλη, τύπου-1 παγκρεατική ελαστάση, ιχθυέλαια, σουλφινπυραζόνη)</p>		<p>τικλοπιδίνης. Τρεις RCT αξιολόγησαν την ασπιρίνη και δύο την κλοπιδογρέλη έναντι του placebo και δεν παρουσίασαν στατιστικό όφελος. Τρεις δοκιμές αξιολόγησαν την ανθρώπινη παγκρεατική ελαστάση τύπου I αλλά δεν παρείχαν ενδείξεις βελτίωσης της βατότητας. Τέλος, δύο RCT αξιολόγησαν το ιχθυέλαιο κ δεν βρέθηκε όφελος. Μεμονωμένες δοκιμές που συγκρίνουν μόνο τη διπυριδαμόλη, τη διπυριδαμόλη συν την ασπιρίνη και τη σουλφινπυραζόνη έναντι του placebo</p>	
--	--	--	---	--	--	--

					<p>ευνόησαν την ενεργό θεραπεία, αλλά δεν ήταν δυνατή η μετα-ανάλυση. Τέλος, σύγκριση της βαρφαρίνης έναντι του placebo έδειξε ότι η βαρφαρίνη είχε ως αποτέλεσμα αυξημένες επιπλοκές και επιδείνωση της βατότητας της προσπέλασης.</p>		
<p>Μάρτιος-Απρίλιος 2016</p>	<p>671</p>	<p>Δεν αναφέρεται</p>	<p>Εάν θα πρέπει να γίνεται πρόληψη έναρξη αντιθρομβωτικής αγωγής πριν τη διενέργεια φίστευλας</p>	<p>Αναδρομική ανάλυση βάσεων δεδομένων που αφορούσαν 671 ασθενείς που είχαν κάνει την πρώτη τους φίστευλα μεταξύ 2004 και 2011. Ως πρόληψη αποτυχία ορίστηκε η αποτυχία επίτευξης έξι διαδοχικών συνεδριών αιμοκάθαρσης ανά πάσα στιγμή με δύο βελόνες στην αγγειακή πρόσβαση. Ως επιβίωση της φίστευλας ορίστηκε ο χρόνος μεταξύ της πρώτης και της τελευταίας χρήσης της φίστευλας.</p>	<p>Η πρωτοπαθής ανεπάρκεια και αποτυχία της φίστευλας ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών με αντιαμοπεταλιακή (18,8%), αντιπηκτική (18,4%) ή χωρίς αντιθρομβωτική φάρμακευτική αγωγή (18,8%, p = 0,998). Τα αντιθρομβωτικά</p>	<p>Η αντιθρομβωτική θεραπεία δεν βρέθηκε να έχει σημαντική επίδραση στην πρόληψη της πρώιμης αποτυχίας της AVF ούτε στην μακροχρόνια επιβίωσή της ή στις επιπλοκές κατά την καναλοποίηση του αγγείου</p>	<p>Should patients be on antithrombotic medication for their first arteriovenous fistula? (Murley et al)</p>

					φάρμακα δεν είχαν επίδραση στην επιβίωση της AVF (p =0,86). Τα αντιθρομβωτικά φάρμακα δεν αύξησαν τα ποσοστά επιπλοκής κατά την παρακέντηση του αγγείου (δηλ. το ποσοστό των ασθενών που δεν κατάφεραν να επιτύχουν έξι συνεχείς συνεδρίες αιμοκάθαρσης (p = 0,929).		
Ιούνιος 2017	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Ασθενείς με Χ.Ν.Α. και καρδιακά συμβάματα και αντιθρομβωτική αγωγή(όφελος-ρίσκο)	Οι ασθενείς που πάσχουν από καρδιαγγειακή νόσο (CVD) υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες (AA) ή / και αντιπηκτικά φάρμακα, τα οποία είναι θεμελιώδη για τη διαχείριση του εγκεφαλικού επεισοδίου, της στεφανιαίας αθηροσκληρωτικής νόσου, της περιφερικής αγγειακής νόσου και της κολπικής μαρμαρυγής.	Τα τρέχοντα δεδομένα δεν υποστηρίζουν ένα προστατευτικό αποτέλεσμα της αντιαιμοπεταλιακής χορήγησης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ως πρωταρχική πρόληψη της καρδιαγγειακής	Δεδομένου ότι οι ασθενείς με ΧΝΑ είναι μία από τις ομάδες με τον υψηλότερο κίνδυνο για αθηροσκληρωτικά συμβάντα, θα μπορούσε να είναι λογικό να χρησιμοποιείται ασπιρίνη σε ασθενείς με HD. Ωστόσο, ο κίνδυνος αιμορραγίας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση πρέπει	Antiplatelet agents in hemodialysis (Migliori et al)

					<p>θνησιμότητας. Έχουν ληφθεί διαφορετικά αποτελέσματα σχετικά με τη δευτερογενή πρόληψη για καρδιαγγειακά. Το Cooperative Cardiovascular Project έδειξε ότι οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση που έλαβαν ασπιρίνη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) είχαν 43% χαμηλότερη θνησιμότητα. Μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι η χρήση ασπιρίνης και β-αποκλειστών μετά από OEM συσχετίστηκε με χαμηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΑ. Ωστόσο, η ασπιρίνη και η</p>	<p>να αξιολογηθεί σοβαρά, ειδικά πριν από την έναρξη διπλής θεραπείας με ΑΑ.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

					κλοπιδογρέλη φαίνεται να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο χωρίς σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ενώ δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την υποστήριξη της χρήσης νέων φαρμάκων ΑΑ σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.		
Μάιος 2020	108(ποντικό i)	Δεν αναφέρεται	Πιθανό όφελος στην αντοχή και βατότητα της φίστουλας από λήψη ατροβαστατίνης (in vivo μελέτη σε ποντικούς	Τυχαιοποιήθηκαν 108 ποντίκια C57Bl / 6J που τους χορηγήθηκε καθημερινά ατορβαστατίνη 1,14 mg / kg ή PBS (μάρτυρας) ξεκινώντας 7 ημέρες πριν από τη δημιουργία της φίστουλας (τελικο-πλάγια αναστόμωση καρωτίδας-σφαγιτίδας) και για έως και 42 ημέρες μετά τη δημιουργία της φίστουλας. Στη συνέχεια, εκτιμήθηκαν διαχρονικά οι επιδράσεις της θεραπείας με στατίνη στην ωρίμανση και στην διατήρηση της βατότητας της φίστουλας των ποντικών.	Η in vivo μοριακή-δομική απεικόνιση έδειξε ότι η ατορβαστατίνη μείωσε σημαντικά την εναπόθεση ινώδους την 7η ημέρα και τη συσσώρευση μακροφάγων την 7 και τη 14 ημέρα, ευρήματα που υποστηρίζονται από ιστοπαθολογικές	Με αυτήν την έρευνα έχουμε πλέον in vivo στοιχεία ότι οι στατίνες βοήθησαν πειραματικά στην ωρίμανση και την διατήρηση της νεοδημιουργηθείσας φίστουλας, υποδεικνύοντας ότι απαιτείται πρόσθετη κλινική αξιολόγηση των στατινών προς την κατεύθυνση αυτή	Atorvastatin Reduces in vivo Fibrin Deposition and macrophage Accumulation and improves Primary Patency Duration and maturation of murine arteriovenous fistula (Cui et al)

					και γονιδιακής έκφρασης αναλύσεις. Δομικά, η ατορβαστατίνη προήγαγε την ευνοϊκή αναδιαμόρφωση εξωτερικά του φλεβικού τμήματος της αναστόμωσης, διατηρώντας την αιματική ροή στη φίστουλα καθώς και την βατότητα σ'αυτήν την πρόιμη φάση έως την 42η ημέρα (P <0,05).		
--	--	--	--	--	--	--	--

4.2 Αποτελέσματα

Τα στοιχεία που έχουμε για την επίδραση της αντιθρομβωτικής αγωγής στην πρόληψη της θρομβώσεως και αποτυχίας μιας φίστουλας είτε στην πρώιμη της φάση είτε και μετά από μακροχρόνια χρήση της, δεν είναι σαφή. Η χρήση αυτών των φαρμάκων ως γνωστόν ενέχει κινδύνους για τους ασθενείς με ΧΝΑ, λόγω του υψηλού αιμορραγικού κινδύνου που έχουν αυτοί οι ασθενείς. Τα αντικρουόμενα στοιχεία παρουσιάζονται στις δύο επόμενες μελέτες. Έτσι στη μελέτη των Murley et al (2015) διερευνήθηκε η επίδραση που έχουν τα αντιθρομβωτικά φάρμακα στην πρώιμη αλλά και καθυστερημένη αποτυχία μιας φίστουλας καθώς και οι τυχόν αιμορραγικές επιπλοκές που προέκυπταν μεταξύ των διακοπτόμενων παρακεντήσεων. Ως πρώιμη αποτυχία της φίστουλας ορίστηκε η αποτυχία επίτευξης έξι διαδοχικών συνεδριών αιμοκάθαρσης ανά πάσα στιγμή με δύο βελόνες στο αγγείο, ενώ ως επιβίωσή της ορίστηκε ο χρόνος που μεσολάβησε από την πρώτη της χρήση μέχρι την εγκατάλειψή της. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η πρωτογενής αποτυχία της φίστουλας ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων που ελάμβαναν αντιπηκτική(18,4%), αντιαιμοπεταλιακή(18,8%) ή καθόλου αγωγή (18,8%) ($p=0,998$). Εντούτοις, η λήψη αντιθρομβωτικής δεν αύξησε τις αιμορραγικές επιπλοκές κατά την παρακέντηση. Επομένως αποδεικνύεται ότι η αντιθρομβωτική φαρμακευτική αγωγή δεν είχε σημαντική επίδραση στο ποσοστό πρωτοπαθούς αποτυχίας, στη μακροχρόνια επιβίωση της φίστουλας ή στις αιμορραγικές επιπλοκές κατά την παρακέντηση μιας φίστουλας, οπότε αυτό υποδηλώνει ότι όσοι ασθενείς ήδη λαμβάνουν αντιθρομβωτικά φάρμακα για άλλους λόγους υγείας μπορούν να συνεχίσουν να τα παίρνουν χωρίς να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγιών μεταξύ των παρακεντήσεων για την συνεδρία αιμοκάθαρσης.

Σε αντίθεση με τους Murley et al έρχεται η μελέτη των Yogi et al.(2012) στην οποία έγινε σύγκριση μεταξύ δύο γκρουπ ασθενών που ευρίσκονταν υπό θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση μετά την δημιουργία φίστουλας, όπου στο ένα χορηγείτο αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή και στο άλλο γκρουπ δεν δινόταν καμία αγωγή. Στο follow up που υπήρξε τα επόμενα δύο χρόνια από την δημιουργία της πρώτης φίστουλας, στο γκρουπ που ελάμβανε αγωγή χρειάστηκε να γίνει επαναδημιουργία της φίστουλας μετά από θρόμβωσή της σε ποσοστό 10%, ενώ σε αυτό που δεν ελάμβανε αγωγή το ποσοστό ανερχόταν στο 40%. Επομένως αυτοί συστήνουν τη συνετή χρήση των αντιαιμοπεταλιακών /αντιπηκτικών φαρμάκων στην περίπτωση δημιουργίας της φίστουλας(AVF) καθώς φαίνεται ότι μπορεί να ασκήσει ευεργετική επίδραση στην πρόληψη της θρομβώσεώς της και έτσι να βοηθήσει στην μακρά διάρκεια ζωής της.

Στη μελέτη του Locham et al. (2018) μετρήθηκε η επίδραση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με AVF ή AVG που βρίσκονταν υπό αιμοκάθαρση. Η έρευνα αυτή αφορούσε τα έτη 2011-2017. Έτσι, σε πλήθος 24847 ασθενών έγιναν δύο γκρουπ όπου στο πρώτο δεν δόθηκε καμία αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (no-APT) ενώ στο δεύτερο δόθηκε μονή αγωγή είτε ασπιρίνη είτε κάποιος από τους P2Y12 αποκλειστές (APT). Αποδείχτηκε ότι η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συνδέεται με μικρότερη θνησιμότητα εντός νοσοκομείου (12 φορές αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με αυτούς χωρίς αγωγή) μεγαλύτερο όμως ρίσκο ανάπτυξης συνδρόμου υποκλοπής, καθώς επίσης βοήθησαν στην διατήρηση της βατότητας της αγγειακής προσπέλασης ειδικά στην περίπτωση των AVG στην πρώιμη φάση, σε βάθος 12 μηνών. Τα ποσοστά διατήρησης της βατότητας στα μοσχευμάτων ήταν σημαντικά, στην περίπτωση της ασπιρίνης ήταν 47 έναντι 41% και στην περίπτωση των P2Y12 ήταν 51 έναντι 41% για το πρώτο έτος από την δημιουργία της αγγειακής προσπέλασης ($p=0,008$). Στην περίπτωση όμως των AVF δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική

διαφορά μεταξύ των ομάδων APT και no-APT. Γενικά πάντως συστήνουν την χορήγηση της αντιαμοπεταλιακής αγωγής ειδικά στην περίπτωση των μοσχευμάτων (AVG).

Όλα αυτά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα προσπάθησαν να αναλύσουν οι Tanner και da Silva (2016) πραγματοποιώντας μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που συνέκριναν διάφορα είδη φαρμάκων με placebo και την επίδρασή τους στη βατότητα της φίστουλας ή του μοσχεύματος. Αναλύθηκαν 15 έρευνες που ερευνούσαν εννέα είδη φαρμακευτικών αγωγών. Σημειωτέον ότι επί συνόλου, η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων ήταν χαμηλή. Διαπιστώθηκε ότι μόνο η τικλοπιδίνη είχε ευεργετική επίδραση στην διατήρηση της βατότητας και διάρκεια ζωής της φίστουλας ή του μοσχεύματος έναντι του placebo ($p = 0,009$) ενώ στην περίπτωση της ασπιρίνης ή της κλοπιδογρέλης έναντι placebo δεν υπήρξε στατιστικά σημαντικό όφελος υπέρ της χορήγησης αυτών ($p = 0,3$ και $p = 0,10$ αντίστοιχα). Στην περίπτωση δε της βαρφαρίνης έναντι placebo όχι μόνο δεν υπήρξε κάποιο όφελος αλλά αύξησε και τις επιπλοκές και επιδείνωσε την βατότητα της αγγειακής προσπέλασης. Επίσης συνέκριναν και άλλου είδους αγωγή όπως η χορήγηση της ανθρώπινης τύπου-I παγκρεατικής ελαστάσης καθώς και ιχθυέλαια όπου και πάλι δεν βρέθηκε κάποιο όφελος. Τέλος εξετάστηκαν και ακόμα μερικές έρευνες που συνέκριναν την δυπιριδαμόλη ως μονή αγωγή, τον συνδυασμό διπυριδαμόλης και ασπιρίνης καθώς και την σουλφινπυραζόνη έναντι placebo στις οποίες εμφανιζόταν όφελος υπέρ της χρήσης αυτών των φαρμάκων αλλά δεν μπορούσε να γίνει μια μετα-ανάλυση αυτών. Οι έρευνες που αναλύθηκαν από τους Tanner και da Silva με τις αντίστοιχες επιπλοκές απεικονίζονται στον πίνακα που ακολουθεί:

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ.

Study (first author)	Adjuvant treatment	Rate of complications (%)		Type of complications	Mortality (treatment first, then placebo) (%)
		Treatment group	Placebo group		
Andrassy	Aspirin	11% gastric pain and 11% epistaxis	4% gastric pain and 4% epistaxis		None stated
Harter	Aspirin	None reported			None stated
Sreedhara	Aspirin	58%	67%	Most common = angina and gastrointestinal bleed	5% aspirin; 4% dipyridamole; 9% dipyridamole + aspirin; 16% placebo
	Dipyridamole	69%			
	Aspirin + dipyridamole	62%			

Study (first author)	Adjuvant treatment	Rate of complications (%)		Type of complications	Mortality (treatment first, then placebo) (%)
		Treatment group	Placebo group		
Fiskerstrand	Ticlopidine	12.5%	None	Erythematous rash	None stated
Grontoft	Ticlopidine	11%	12%	Bleeding	None stated
Grontoft	Ticlopidine	31%	28%	Inclusive of hepatic, haematological, cutaneous, gastrointestinal, cardiovascular and other	1% vs. 3%
Lok	Fish oil	None reported			8% in both groups
Schmitz	Fish oil	None reported			None stated
Crowther	Warfarin	11% major and 20% minor	14% minor		9% vs. 14%
Dember	Clopidogrel	2.9%	2.8%	Bleeding	0.9% in both groups

Study (first author)	Adjuvant treatment	Rate of complications (%)		Type of complications	Mortality (treatment first, then placebo) (%)
		Treatment group	Placebo group		
Ghorbani	Clopidogrel	2.1% GI and 5.3% non-GI	3.2% GI and 4.3% non-GI	No severe bleeding	4% in both groups
Michie	Sulfinpyrazone	None reported			0 vs. 12.5%
Hye	PRT-201	Several adverse local symptoms but no difference in groups			
Peden	PRT-201				
Dwivedi	PRT-201				

Τι γίνεται όμως σε περίπτωση που συνυπάρχει μαζί με την ΧΝΑ και κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα; Ως γνωστόν οι ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα λαμβάνουν είτε αντιαιμοπεταλιακή είτε αντιπηκτική αγωγή ως μέτρα διαχείρισης εγκεφαλικού, στεφανιαίας νόσου, κολπικής μαρμαρυγής και περιφερικής αγγειακής νόσου. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η σημαντικότερη αιτία θανάτου στους ασθενείς με ΧΝΑ, με τα εμφράγματα να είναι τριπλάσια και η θνητότητα να είναι 7-8 φορές μεγαλύτερη στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς απ' ό τι στον υγιή πληθυσμό (40% των θανάτων οφείλονται σε στεφανιαία νόσο). Για την αυξημένη επίπτωση των συμβαμάτων αυτών παίζει ρόλο ένας συνδυασμός παραγόντων, όπου ένα μέρος έχει να κάνει με την θρόμβωση και το άλλο με την υπέρταση, τις μεγάλες διακυμάνσεις του όγκου υγρών, την επασβέστωση των αγγείων, την υπερκαλιαιμία κ.α. επιπλοκών που εμφανίζει αυτή η κατηγορία ασθενών. Έτσι οι Migliori et al (2017)έκαναν μια μετα-ανάλυση προηγούμενων ερευνών εξετάζοντας την επίδραση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στη θνησιμότητα των ασθενών με ΧΝΑ και καρδιαγγειακά νοσήματα όπου τα στοιχεία που βρέθηκαν δεν εδραίωναν την θεωρία ότι η αγωγή αυτή ασκεί προστατευτικό ρόλο στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Διαφορετικά αποτελέσματα υπήρξαν όμως για την δευτερογενή πρόληψη καθώς όσοι ελάμβαναν ασπιρίνη ως μονοθεραπεία μετά από έμφραγμα είχαν 43% λιγότερη θνησιμότητα, όπως επίσης και όσοι ελάμβαναν ασπιρίνη και έναν β-blocker. Ωστόσο, ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης φάνηκε να αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο, χωρίς σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Εν κατακλείδι, οι Migliori et al βρίσκουν λογική την χορήγηση της ασπιρίνης για τους ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου δεδομένου και του υψηλού ρίσκου για καρδιαγγειακά συμβάματα λόγω των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων που έχουν αυτοί οι ασθενείς, αλλά σαφώς αυτό θα πρέπει να γίνεται αφού γίνει πρώτα ο υπολογισμός του αιμορραγικού κινδύνου, ιδιαίτερα μάλιστα σε περίπτωση

έναρξης χορήγησης διπλής αντισταθμιστικής αγωγής. Υπάρχουν βέβαια ελλιπή στοιχεία για την χορήγηση διπλής αντισταθμιστικής αγωγής στην περίπτωση των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών και απαιτούνται σαφώς περισσότερες μελέτες.

Τέλος, πολύ πρόσφατα μέσα στο τρέχον έτος, οι Cui et al.(2020) λαμβάνοντας υπόψη την αντιφλεγμονώδη και αντιθρομβωτική επίδραση των στατινών εξέτασαν την χορήγηση ατορβαστατίνης σε ποντικούς που τους είχε δημιουργηθεί χειρουργικά φίστουλα για να μελετήσουν την επίδρασή της στη διατήρηση της βατότητας και της διάρκειας ζωής του αγγείου. Χορηγήθηκε στους ποντικούς 1,14mg/kg ατορβαστατίνης, επτά ημέρες πριν την δημιουργία της φίστουλας(τελικο-πλάγια καρωτιδο-σφαγιτιδική AVF) και συνεχίστηκε η χορήγηση έως 42 ημέρες μετά. Βρέθηκε ότι η ατορβαστατίνη μείωσε σημαντικά την εναπόθεση ινικής στην φίστουλα την έβδομη ημέρα, καθώς και την συσσώρευση των μακροφάγων τις ημέρες 7 και 14 ενώ δομικά ευνόησε την αναδιαμόρφωση του αγγείου, την διατήρηση της βατότητας με καλή αιματική ροή στην πρώιμη φάση έως την ημέρα 42($p<0,05$)^{11,12,13,14,15,16,17}.

Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα-Συζήτηση

Η δημιουργία και η διατήρηση μιας εύρωστης αγγειακής προσπέλασης είτε πρόκειται για φίστουλα(κυρίως) είτε για μόσχευμα είναι ένα δύσκολο θέμα που ταλανίζει τόσο τους ιατρούς όσο και τους ίδιους τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Μια επιτυχημένη φίστουλα είναι ίσως το σημαντικότερο πράγμα που χρειάζεται ένας ασθενής με την ένταξή του στην αιμοκάθαρση καθώς αυτό έχει αντίκτυπο στην περαιτέρω ψυχολογική και σωματική κατάσταση της υγείας του. Αποτελεί προαπαιτούμενο για την εξασφάλιση καλής ποιότητας αιμοκάθαρσης, βελτίωσης των ουραιμικών συμπτωμάτων, των ηλεκτρολυτικών διαταραχών κ.λ.π.

ενώ επί αποτυχίας της χρειάζεται να υποβληθεί εκ νέου σε χειρουργείο όπως επίσης και στην τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα (και διατήρησή του τουλάχιστον για ένα μήνα, χρόνος που απαιτείται μέχρι την ωρίμανση μιας φίστουλας) ως αναγκαία λύση για την πρόσβασή του στην αιμοκάθαρση, μία επεμβατική μέθοδος που πολλές φορές μπορεί να είναι ιδιαίτερα επιζήμια για τον ασθενή (μόλυνση κλπ). Δυστυχώς όμως μετά την χειρουργική δημιουργία της αγγειακής προσπέλασης παρατηρείται υψηλό ποσοστό πρωτογενούς αποτυχίας, η οποία προκύπτει από υπερβολικό εσωτερικό remodeling, διάμεση ίνωση και θρόμβωση(Cui et al) όπως επίσης σημαντικό ρόλο παίζουν η μεγάλη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η παχυσαρκία, η υπόταση καθώς και άλλες συνοσηρότητες όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης, ρευματικά νοσήματα κ.α.

Γενικά, υπήρξαν πολύ λίγες μελέτες που έδειξαν θετική επίδραση μιας συγκεκριμένης παρέμβασης και τα θετικά αποτελέσματα σπανίως επιβεβαιώνονταν από ανεξάρτητες πηγές. Επίσης διαπιστώνονται διάφορα αντικρουόμενα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αγγειοχειρουργικής δε συνιστά την χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών δηλώνοντας ότι η μακροχρόνια χορήγησή τους δεν θα πρέπει να γίνεται για την διατήρηση της βατότητας της αγγειακής προσπέλασης, ενώ σε κάποια μελέτη συνιστάται το αντίθετο. Διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες για να γίνει κάποια σύσταση για τη χορήγηση ασπιρίνης, κλοπιδογρέλης, τικλοπιδίνης, βαρφαρίνης, σουλφινπυραζόνης, βοναπατινάσης, νατριούχου μελαπρόστης, χοληκαλσιφερόλης, στατινών, διπυριδαμόλης ή διπυριδαμόλης σε συνδυασμό με ασπιρίνη για τη διατήρηση της μακροπρόθεσμης βατότητας της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας σε ενήλικες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Υπάρχει σύσταση για αποφυγή χρήσης της βαρφαρίνης σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες καθώς και την αποφυγή χρήσης

της κλοπιδογρέλης σε συνδυασμό με υψηλή δόση ασπιρίνης για τη μείωση της θρόμβωσης του αρτηριοφλεβικού μοσχεύματος σε ενήλικες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Από την άλλη, υπάρχει μελέτη που υποδεικνύει την χορήγηση των P2Y12 αποκλειστών σε ασθενείς με μόσχευμα και χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο ενώ δεν διαπιστώνεται αντίστοιχο όφελος για φίστουλα. Ωστόσο, η θετική συνολική επίδραση της μακροχρόνιας χορήγησης των αντιαιμοπεταλιακών στην επιβίωση των ασθενών υποδεικνύει την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που να συμβάλλουν στην εύρεση βάσιμων και αξιόλογων στοιχείων στο πώς μπορεί ο κλινικός γιατρός να βοηθήσει με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή στην ωρίμανση, στη διατήρηση της βατότητας και ροής αίματος καθώς και στη μακροχρόνια επιβίωση μιας αγγειακής προσπέλασης.

Βιβλιογραφία

- [1] https://ene.gr/Seminars_Meetings/Kindey_Day/2017/PHN_2017_EFIMERIDES.pdf
- [2] **Παπαδημητρίου Μενέλαος**, "Εσωτερική Παθολογία", Τμήμα Ιατρικής Α.Π.Θ., 1998
- [3] <https://www.nephroxenia.com/gr>
- [4] **National Kidney Foundation**, Am J Kidney Dis 2006; 48(suppl 1): S1-S322
- [5] <https://www.uptodate.com/contents/dialysis-access-steal-syndrome>
- [6] <https://www.azuravascularcare.com/>)
- [7] <http://epemvatiki.gr/info/1-dtherapia-dyslitourgousas-artirioflevodous-epikinonias-avf-ke-moschevmatos-emokatharsis-avg-pyleosystematiki-anastomosi-tips/>
- [8] <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084996>
- [9] [https://www.ejves.com/article/S1078-5884\(18\)30080-7/pdf](https://www.ejves.com/article/S1078-5884(18)30080-7/pdf)
- [10] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000Approv.pdf
- [11] **Sood M, Larkina M, Thumma J et al** (2013). "Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS". Kidney Int 84:600–608
- [12] **Geara AS, Azzi N, Bassil C, El-Sayegh S** (2010). "Aspirin resistance in hemodialysis patients. " Int Urol Nephrol 44:325
- [13] **Summaria F, Giannico MB, Talarico M, Patrizi R** (2015). "Antiplatelet Therapy in Hemodialysis Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. " Nephro Urol Mon 7(4):e28099
- [14] **Lutz, H., &Buscarini, E.** (2011). Manual of diagnostic ultrasound. Geneva: World Health Organization <https://scirp.org/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1156928> (19-07-20)
- [15] **N.C. Tanner, A.F. da Silva** (2016). "Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts".<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27289558/> (15-6-20)
- [16] **Massimiliano Migliori, Vincenzo Cantaluppi, Alessia Scatena, Vincenzo Panichi** (2017)". Antiplatelet agents in hemodialysis ".<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40620-016-0367-5> (18-6-20)
- [17] **Nikunja Yog, Acharya Gb, Mukta Bax** (2012). "Effect of anticoagulant and antiplatelet agents on outcome of AV fistula made for hemodialysis access". Όπως ανακτήθηκε στις 4 Ιουνίου 2020 από https://www.researchgate.net/publication/235697805_Effect_of_anticoagulant_and_antiplatelet_agents_on_outcome_of_AV_Fistula_made_for_hemodialysis_access

- [18] **Satinderjit Locham, Robert J Beaulieu, Hanaa Dakour-Aridi, Besma Nedjim, Mahmoud B Malas** (2018). "Role of antiplatelet therapy in the durability of hemodialysis access". <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730781/> (10-7-20)
- [19] **Alexander Murley, Anika Wijewardane, Teun Wilmink, Jyoti Baharani** (2016). "Should patients be on antithrombotic medication for their first arteriovenous fistula?" <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26660039/> (12-7-20)
- [20] **Jie Cui, Chase W Kessinger, Harkamal S Jhajj, Madeleine S Grau, Sanjay Misra, Peter Libby, Jason R McCarthy, Farouc A Jaffer** (2020) "Atorvastatin reduces in vivo fibrin deposition and macrophage accumulation and improves primary patency duration and maturation of murine arteriovenous fistula". <https://jasn.asnjournals.org/content/31/5/931.long> (22-7-20)
- [21] **National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines & Clinical Practice Recommendations** Updates 2006 : Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. Am J Kidney Dis 48, 2006.
- [22] **Allon M, Baily R, Ballard R, Deeierhoi MH, Hamrick K, Oser R.:** A multidisciplinary approach to hemodialysis access, prospective evaluation. Kidney Int 53: 470-3, 1998.
- [23] **Asif A, Gadalean FN, Merrill D, Cherla G, Cipleu CD, Epstein DL, Roth D.** Inflow stenosis in arteriovenous fistulas and grafts: a multicenter, prospective study. Kidney Int 67: 1986-92, 2005.
- [24] **Ernandez T, Saudan P, Berney T, Merminod T, Bednarkiewicz M, Martin PY.** Risk factors for early failure of native arteriovenous fistulas. Nephron Clin Pract 101: c39-c44, 2005.
- [25] **Nazal M, Neglen P, Naseem J, Christenson JT, Al-Hassan HK.** The brachiocephalic fistula. A successful secondary vascular access procedure. Vasa 326-9, 1990.
- [26] **Fotini Ambatzidou** "Έπαναγγείωση νεφροπαθών τελικού σταδίου" https://static.livemedia.gr/usid0_20190222120306_1.ampatzidou120306.pdf 19 Ιουλίου 2020
- [27] **Γεώργιος Γεωργιάδης, Ολγα Καδά,** "Επιπλοκές που υποβάλλονται σε κλασσική αιμοκάθαρση" <https://ejournals.epublishing.ekt.gr/22209-58098-1-SM.pdf>
- [28] **Yoon J, Thapa S, Chow RD, Jaar BG.** Hemolysis as a rare but potentially life-threatening complication of hemodialysis: A case report. BMC Res Notes 2014; 7: 475-477.
- [29] **Yeh CH, Huang TS, Wang YC, Huang PF, Huang TY, Chen TP, et al.** Effects of Antiplatelet Medication on Arteriovenous Fistula Patency After Surgical Thrombectomy. Current vascular pharmacology. 2016;14(4):353–9. Epub 2016/03/01.
- [30] **Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Ravani P, Perkovic V, et al.** Antiplatelet Therapy to Prevent Hemodialysis Vascular Access Failure: Systematic Review and Meta-analysis. American Journal of Kidney Diseases. 2013;61(1):112–22. 10.1053/j.ajkd.2012.08.031.
- [31] **Miller CD, Robbin ML, Barker J, Allon M.** Comparison of arteriovenous grafts in the thigh and upper extremities in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2942-7, 2003.

- [32] **Woods JD, Port FK.** The impact of vascular access for hemodialysis on patients morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 657-9, 1997.
- [33] **Κατσαμούρης Α, Χατζηνικολάου Ν.** Αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες. In: Αιμοδυναμική των αγγειακών παθήσεων. Athens: Σταμούλης, p. 291-317, 2001.
- [34] **Ates A, Ozyazicioglu A, Yekeler I, Ceviz M, Erkut B, Karapolat S, Kocogullari CU, Kocak H.** Primary and secondary patency rates and complications of upper extremity arteriovenous fistulae created for hemodialysis. *Tohoku J Exp Med* 210: 91-7, 2006.
- [35] **Campos RP, Do Nascimento MM, Chula DC, Do Nascimento DE, Riella MC.** Stenosis in hemodialysis arteriovenous fistula: evaluation and treatment. *Hemodial Int* 10: 152-61, 2006
- [36] **El MO, bd El AT, bd El GH.** Evaluation of vascular access complications in acute and chronic hemodialysis. *J Vasc Access* 5: 76-82, 2004
- [37] **Turmel-Rodrigues LA.** Dec clotting a thrombosed Brescia-Cimino fistula by manual catheter-directed aspiration of the thrombus. *Cardiovasc Intervent Radiol* 28: 10-6, 2005.
- [38] **Adorati M, Artero M, Sepiaci G, Romanini D, Gasparini D.** Vascular steal syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2777-8, 1999
- [39] **Beathard GA.** Mechanical versus pharmacomechanical thrombolysis for the treatment of thrombosed dialysis access grafts. *Kidney Int* 45: 1401-6, 1994
- [40] **Murray SP, Kinney TB, Valji K, Roberts AC, Rose SC, Oglevie SB.** Early rethrombosis of clotted hemodialysis grafts: graft salvage achieved with an aggressive approach. *AJR Am J Roentgenol* 175: 529-32, 2000.