



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ**  
**ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**  
**“Αντιπηκτική αγωγή στη χρόνια αιμοκάθαρση”**

Μαρία Κωλέττη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Επιβλέπων
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος, 2022



**UNIVERSITY OF THESSALY**

**SCHOOL OF HEALTH SCIENCE  
FACULTY OF MEDICINE**



**MASTER PROGRAM IN  
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»**

**MASTER THESIS**

**Anticoagulant therapy in chronic hemodialysis**

**Maria Koletti**

Examination committee:

- Stefanidis Ioannis , Professor of Medicine / Nephrology University of Thessaly, (Supervisor )
- Eleftheriadis Theodoros , Assistant professor of Nephrology at University of Thessaly
- Liakopoulos Vasilios, Associate Professor of Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, January, 2022

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

Υπογραφή:

ΜΑΡΙΑ ΚΩΛΕΤΤΗ

## **«Αντιπηκτική αγωγή στη χρόνια αιμοκάθαρση»**

ΜΑΡΙΑ ΚΩΛΕΤΤΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ*

*ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ*

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**1<sup>ος</sup> Εξεταστής Ιωάννης Στεφανίδης**

**(Επιβλέπων)**

Καθηγητής Νεφρολογίας στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**2<sup>ος</sup> Εξεταστής Θεόδωρος Ελευθεριάδης**

**(Σύμβουλος)**

Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**3<sup>ος</sup> Εξεταστής Βασίλειος Λιακόπουλος**

**(Μέλος)**

Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας ΑΠΘ



## Περίληψη

Η συστημική αντιπηκτική αγωγή στην αιμοκάθαρση έχει θεωρηθεί ιστορικά απαραίτητη για τη διατήρηση της αποδοτικότητας του εξωσωματικού κυκλώματος και κατά επέκταση της αιμοκάθαρσης. Η μη – κλασματοποιημένη ηπαρίνη είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος αντιπηκτικός παράγοντας λόγω του χαμηλού κόστους και της εξοικείωσης του προσωπικού. Παρά την ευρεία χρήση, υπάρχει μικρή τυποποίηση των πρωτοκόλλων δοσολογίας της ηπαρίνης. Αν και τα ποσοστά επιπλοκών με την μη – κλασματοποιημένη ηπαρίνη είναι χαμηλά για το γενικό πληθυσμό, ορισμένες αντενδείξεις έχουν οδηγήσει στην εξερεύνηση εναλλακτικών αντιπηκτικών παραγόντων σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου. Στην παρούσα πτυχιακή εργασία εξετάζονται οι βασικές αρχές των νεφρών και της νεφρικής ανεπάρκειας, των διαφόρων θεραπειών νεφρικής υποκατάστασης και της χρόνιας αιμοκάθαρσης, περιγράφονται τα τρέχοντα στοιχεία σχετικά με τα πρωτόκολλα αντιπηκτικής αγωγής που χρησιμοποιούνται στην τρέχουσα κλινική πράξη, και συζητούνται οι εναλλακτικές λύσεις έναντι της μη – κλασματοποιημένης ηπαρίνης, συμπεριλαμβανομένης της αιμοκάθαρσης χωρίς τη χρήση αντιπηκτικών παραγόντων.

Λέξεις – κλειδιά: χρόνια αιμοκάθαρση, αντιπηκτική αγωγή, ηπαρίνη, πήξη του αίματος, εξωσωματικό κύκλωμα

## Abstract

Systemic anticoagulant therapy in dialysis has historically been considered necessary to maintain the efficiency of the extracorporeal circuit and consequently dialysis. Non-fractionated heparin is the most commonly used anticoagulant due to its low cost and staff familiarity. Despite widespread use, there is little standardization of heparin dosing protocols. Although complication rates of non-fractionated heparin are low for the general population, some contraindications have led to the exploration of alternative anticoagulants in patients with end-stage renal disease. This dissertation examines the basic principles of kidney and renal failure, various renal replacement therapies and chronic dialysis, describes current data on anticoagulant protocols used in current clinical practice, and discusses alternative Fractionated heparin, including dialysis without the use of anticoagulants.

Keywords: chronic hemodialysis, anticoagulation, heparin, blood clotting, extracorporeal circuit

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Στεφανίδη Ιωάννη για την αποδοχή μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα καθώς και για την καθοδήγηση που μου προσέφερε τις συμβουλές και τις οδηγίες που μου παρείχε για την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την ηθική συμπαράσταση σε όλο το διάστημα των σπουδών μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

## Κατάλογος Εικόνων

<b>Εικόνα 1:</b> Η θέση των νεφρών σε επιμήκη διατομή .....	3
<b>Εικόνα 2:</b> Εσωτερική ανατομία του νεφρώνα. ....	4
<b>Εικόνα 3:</b> Διαγραμματική αναπαράσταση του νεφρώνα. ....	6
<b>Εικόνα 4:</b> (α) Σχηματική αναπαράσταση ενός αιμοφίλτρου που χρησιμοποιείται σε αυτή την περίπτωση για αιμοκάθαρση. Το αίμα του ασθενούς εισέρχεται στην συσκευή στο πάνω μέρος και κατανέμεται σε ένα πλήθος ημιπερατών κοίλων ινών, όπως υποδεικνύεται από την όψη διατομής (b). Το αίμα στον πυθμένα του φίλτρου επιστρέφει στην αιματική κυκλοφορία του ασθενή. Το προϊόν της αιμοκάθαρσης (dialysate) ρέει με αντίθετο τρόπο (δηλαδή στην αντίθεση κατεύθυνση της αιματικής ροής) για τη βελτιστοποίηση της κλίσης συγκέντρωσης κατά μήκος του αιμοφίλτρου .....	14
<b>Εικόνα 5:</b> Σχηματική αναπαράσταση της κάθαρσης μέσω διάχυσης σε περιβάλλον αιμοκάθαρσης. Τα μεγάλα σωματίδια (όπως κύτταρα ή λευκωματίνη) αντιπροσωπεύονται από κόκκινους κύκλους. Καθώς αυτά τα σωματίδια είναι πολύ μεγάλα για να διαπεράσουν από τους πόρους της ημιπερατής μεμβράνης του αιμοφίλτρου, επιστρέφουν στην κυκλοφορία του ασθενή. Μικρά μόρια, όπως το κάλιο και η ουρία, αναπαρίστανται από τους μαύρους κύκλους. Αυτά τα μόρια ρέουν καθοδικά λόγω της κλίσης συγκέντρωσης, κατά μήκος της ημιπερατής μεμβράνης στο διάμεσο χώρο. Για τη βελτιστοποίηση της κλίσης συγκέντρωσης σε όλο το μήκος του αιμοφίλτρου, το αίμα και το προϊόν αιμοκάθαρσης ρέουν προς αντίθετες κατευθύνσεις (αντιρροή).....	15
<b>Εικόνα 6:</b> Επιβίωση ασθενών στην μελέτη NCDS. Ομάδα I - Μεγάλη διάρκεια και χαμηλό BUN, Ομάδα II - Μεγάλη διάρκεια και υψηλό BUN, Ομάδα III - σύντομη διάρκεια και χαμηλό BUN και Ομάδα IV – σύντομη διάρκεια και υψηλό BUN. Η μεγάλη διάρκεια ήταν περίπου 4.5 ώρες ενώ η σύντομη διάρκεια ήταν περίπου 3.25 ώρες. Το υψηλό BUN ήταν περίπου 105 – 110 mg / dl ενώ το χαμηλό BUN ήταν περίπου 70 – 75 mg / dl .....	25
<b>Εικόνα 7:</b> Καμπύλες επιβίωσης για την παρέμβαση δόσης στην μελέτη HEMO.....	28
<b>Εικόνα 9:</b> Καταρράκτης πλασματικής πήξης. Το εξωγενές και το εγγενές μονοπάτι της ενεργοποίησης συγκλίνουν και καταλήγουν σε ενζυμικά συμπλέγματα μετατροπής του παράγοντα X σε Xa. O	

παράγοντας Χα είναι μέρος του συμπλέγματος της προθρομβινάσης, το οποίο ενεργοποιεί την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη είναι το τελικό βασικό ένζυμο μετατροπής του διαλυτού ινωδογόνου σε αδιάλυτο ινώδες .....	32
<b>Εικόνα 8:</b> Παράγοντες που εμπλέκονται στην πήξη του κυκλώματος αιμοκάθαρσης. Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, το αίμα του ασθενούς εκτίθεται σε πολλές ουσίες, συμπεριλαμβανομένων της σωλήνωσης του αίματος, των θαλάμων και των κεφαλών, και του εξωτερικού φίλτρου της μεμβράνης αιμοκάθαρσης. Αυτές οι επιφάνειες παρουσιάζουν μεταβλητούς βαθμούς θρομβογένεσης και ενεργοποιούν το εγγενές σύστημα πήξης, τον ιστικό παράγοντα, τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια. Οι παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή βρίσκονται σε αλληλεπίδραση με τους παράγοντες που σχετίζονται με το εξωσωματικό κύκλωμα και οδηγούν συλλογικά στον σχηματισμό μικρο- ή μακροθρόμβων κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης.....	38
<b>Εικόνα 10:</b> Η οπτική επιθεώρηση του θαλάμου αρτηριακής πίεσης του κυκλώματος αποκαλύπτει έναν θρόμβο ινώδους που έχει σχηματιστεί στη διεπιφάνεια αίματος – αέρα. Το επίπεδο του αίματος στον θάλαμο είναι μειωμένο, και ο φυσιολογικός ορός μπορεί να φανεί παγιδευμένος πάνω από τον θρόμβο .	41

## Κατάλογος Πινάκων

<b>Πίνακας 1:</b> Αιτιολογία οξείας νεφρικής βλάβης .....	8
<b>Πίνακας 2:</b> Τυπική συνταγογράφηση των διαφόρων μεθόδων CRRT.....	18
<b>Πίνακας 3:</b> Παράγοντες που επηρεάζουν την αιμόσταση σε ουραιμικούς ασθενείς. Πηγή: Ross, 2011...34	34
<b>Πίνακας 4:</b> Τεχνικοί ή μηχανικοί παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στην πήξη στο εξωσωματικό κύκλωμα.....	39
<b>Πίνακας 5:</b> Σημεία πήξης στο εξωσωματικό κύκλωμα. ....	41
<b>Πίνακας 6:</b> Στρατηγικές αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης.....	43
<b>Πίνακας 7:</b> Πρωτόκολλα δοσολογίας αντιπηκτικής αγωγής που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης .....	44
<b>Πίνακας 8:</b> Χρόνος ημιζωής και οδός χορήγησης της LMWH.....	53

## Πίνακας Συντομογραφιών

ACT Activated Clotting Time

AKI Acute Kidney Injury

aPTT activated Partial Thromboplastin Time

ARF Acute Renal Failure

BUN Blood Urea Nitrogen

CAPD Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

CCPD Continuous Cycling Peritoneal Dialysis

CI Confidence Interval

CKD Chronic Kidney Disease

CLIA Clinical Laboratory Improvement Amendments

CRF Chronic Renal Failure

CRRT Continuous RRT

C-SLED continuous SLED

CT Computed Tomography

CVVH Continuous Venovenous Hemofiltration

CVVHD Continuous Venovenous Hemodialysis  
CVVHDF Continuous Venovenous Hemodiafiltration  
DOPPS Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study  
ESAs Erythropoiesis Stimulating Agents  
ESRD End – Stage Renal Disease  
FBV Fiber Bundle Volume  
FXIIa activated Factor XII  
GFR Glomerular Filtration Rate  
HDL High – Density Lipoprotein  
HIT Heparin – Induced Thrombocytopenia  
HMWH High Molecular Weight Kininogen  
IHD Intermittent Hemodialysis  
KDOQI Kidney Disease Outcomes Quality Initiative  
LMWHs Low – Molecular – Weight Heparins  
MPs Microparticles  
NIPD Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis  
NKF National Kidney Foundation  
PF4 – H Platelet Factor 4 / Heparin  
PT Prothrombin Time,  
PTH Parathyroid Hormone  
RCA Regional Citrate Anticoagulation  
RR Relative Risk  
RRT Renal Replacement Therapy  
SCUF Slow Continuous Ultrafiltration  
SLED Slow Low – Efficiency Dialysis  
TF Tissue Factor  
UFH Unfractionated Heparin



vWf von Willebrand factor	
ΗΠΑ Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής	
ΜΕΘ μονάδα εντατικής θεραπείας	

## Περιεχόμενα

Περίληψη.....	v
Abstract .....	vi
Ευχαριστίες.....	vii
Κατάλογος Εικόνων.....	viii
Κατάλογος Πινάκων .....	ix
Πίνακας Συντομογραφιών.....	x
Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 1 <sup>ο</sup> : Οι νεφροί και η νεφρική ανεπάρκεια.....	3
1.1 Ανατομία και φυσιολογία των νεφρών .....	3
1.2 Νεφρική ανεπάρκεια.....	7
1.2.1 Οξεία νεφρική ανεπάρκεια .....	7
1.2.2 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.....	10
Κεφάλαιο 2 <sup>ο</sup> : Θεραπείες νεφρικής υποκατάστασης .....	13
2.1 Επισκόπηση των μεθόδων θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης.....	13
2.2 Αιμοκάθαρση ή κάθαρση μέσω διάχυσης .....	14
2.3 Αιμοδιήθηση ή κάθαρση μέσω συναγωγής.....	16
2.4 Διαλείπουσα αιμοκάθαρση.....	16
2.5 Συνεχείς μέθοδοι θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης .....	18
2.5.1 Αργή συνεχής υπερδιήθηση.....	18



2.5.2 Συνεχής φλεβοφλεβική αιμοκάθαρση .....	19
2.5.3 Συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση .....	19
2.5.4 Συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιαδίθηση .....	19
<b>2.6 Υβριδική θεραπεία – SLED .....</b>	<b>20</b>
<b>2.7 Περιτοναϊκή διάλυση.....</b>	<b>21</b>
<b>Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>: Χρόνια αιμοκάθαρση .....</b>	<b>23</b>
3.1 Ιστορική αναδρομή της χρόνιας αιμοκάθαρσης .....	23
3.2 Κόστος της χρόνιας αιμοκάθαρσης.....	24
3.3 Επάρκεια αιμοκάθαρσης.....	24
3.3.1 Πρώιμα στοιχεία.....	24
3.3.2 Πρόσφατα δεδομένα.....	26
3.4 Τρέχοντα σχήματα αιμοκάθαρσης .....	29
<b>Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>: Αντιπηκτική αγωγή στην αιμοκάθαρση .....</b>	<b>30</b>
4.1 Αιμοκάθαρση και πήξη του αίματος.....	30
4.1.1 Αρχές της πήξης του αίματος.....	30
4.1.2 Αιμοστατικές ανωμαλίες της ουραιμίας στη νεφρική ανεπάρκεια.....	33
4.1.3 Ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης στο εξωσωματικό κύκλωμα .....	36
4.1.4 Αξιολόγηση της πήξης του αίματος .....	39
4.2 Πρότυπα αντιπηκτικής αγωγής στην αιμοκάθαρση.....	42
4.2.1 Μη – κλασματοποιημένη ηπαρίνη.....	42
4.2.2 Ηπαρίνη χαμηλού – μοριακού βάρους .....	52
4.2.3 Τοπική αντιπηκτική αγωγή πρωταμίνης.....	54
4.2.4 Τοπικό αντιπηκτική αγωγή κιτρικού.....	55
4.2.5 Μη – ηπαρινικοί παράγοντες .....	57
4.2.6 Αιμοκάθαρση απουσία αντιπηκτικών παραγόντων.....	58
<b>Επίλογος.....</b>	<b>61</b>
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>62</b>



## Εισαγωγή

Πολυάριθμες επίκτητες αιμοστατικές ανωμαλίες έχουν εντοπιστεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, που οδηγούν σε σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα (Fischer, 2007; Jalal et al., 2010). Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι επιρρεπείς σε παρατεταμένα αιμορραγικά επεισόδια κυρίως από την αγγειακή πρόσβαση (αρτηριοφλεβικό συρρίγιο), καθώς και σε γαστρεντερική και ενδοκρανιακή αιμορραγία (Jalal et al., 2010). Αν και οι διαδικασίες αιμοκάθαρσης μειώνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας με την απομάκρυνση των ουραιμικών τοξινών, η αλληλεπίδραση μεταξύ του αίματος και των τεχνητών επιφανειών, η επανειλημμένη τυρβώδης αιματική ροή, και το υψηλό στρες διάτμησης συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των μονοπατιών πήξης (Fischer, 2007; Kessler et al., 2015). Αυτό το μη – φυσιολογικό περιβάλλον οδηγεί σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, των λευκοκυττάρων και του καταρράκτη πήξης, με αποτέλεσμα την παρουσία θρόμβων στην μεμβράνη και τελικά την πήξη των ινών και ολόκληρου του αιμοφίλτρου της μεμβράνης αιμοκάθαρσης, με επακόλουθη μείωση της αποτελεσματικότητας της αιμοκάθαρσης, μείωση της διάρκειας ζωής του εξωσωματικού κυκλώματος και αύξηση της απώλειας αίματος του ασθενή, του φόρτου εργασίας των νοσηλευτών, της κατανάλωσης αναλωσίμων και συνεπώς του κόστους της θεραπείας (European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, 2002; Fischer, 2007; Kerr et al., 2005).

Η αντιπηκτική αγωγή στην αιμοκάθαρση στοχεύει στην πρόληψη της ενεργοποίησης της πήξης κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Η κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή για αιμοκάθαρση απαιτεί μία λεπτή ισορροπία μεταξύ της υπό – και υπέρ – ηπαρινοποίησης για την πρόληψη της πήξης του εξωσωματικού κυκλώματος και της αιμορραγίας, αντίστοιχα (Kessler et al., 2015). Πολλοί παράγοντες αναστέλλουν τον καταρράκτη της πλασματικής πήξης. Εντούτοις, συνήθως χρησιμοποιείται η μη – κλασματοποιημένη ηπαρίνη, ακολουθούμενη από σκευάσματα χαμηλού – μοριακού βάρους ηπαρίνης, με διακριτά πλεονεκτήματα (Fischer, 2007). Ο πληθυσμός των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση αντιπροσωπεύει τη μόνη ομάδα ασθενών που λαμβάνουν ηπαρίνη τρεις φορές την εβδομάδα, με πιθανή μακροπρόθεσμη σωρευτική επίδραση που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης, καταστολής της αλδοστερόνης, υπερκαλιαιμία και επιδείνωση του λιπιδικού προφίλ και της ενδοθηλιακής λειτουργίας (Lavainne et al., 2014; Suranyi and Chow, 2010).

Η ανοσολογικά – προκαλούμενη από ηπαρίνη – θρομβοκυτοπενία αποτελεί μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της θεραπείας με ηπαρίνη που απαιτεί άμεση μετάβαση σε εναλλακτικούς μη – ηπαρινικούς αντιπηκτικούς παράγοντες, όπως τους danaparoid, Ieripudin και argatroban. Στο παρελθόν, εφαρμόστηκαν εμπειρικές στρατηγικές μείωσης ή αποφυγή της ηπαρίνης σε ασθενείς που διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, ενώ πλέον χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο η τοπική αντιπηκτική αγωγή με κιτρικό για την πρόληψη της αιμορραγίας επιτρέποντας την εκτέλεση θεραπειών με αιμοκάθαρση χωρίς τη χρήση συστημικής αντιπηκτικής αγωγής (Fischer, 2007).

Η ειδική γνώση των μηχανισμών πήξης, των στόχων των αντιπηκτικών που χρησιμοποιούνται και τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά τους αποτελεί τη βάση για την εξατομικευμένη αντιπηκτική αγωγή με στόχο την επίτευξη πλήρους βατότητας του κυκλώματος καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας. Η διατήρηση πλήρους βατότητας του εξωσωματικού κυκλώματος κατά τις συνεδρίες της αιμοκάθαρσης αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για τη βέλτιστη ποιότητα της αιμοκάθαρσης (Fischer, 2007; Kerr et al., 2005; Suranyi and Chow, 2010).

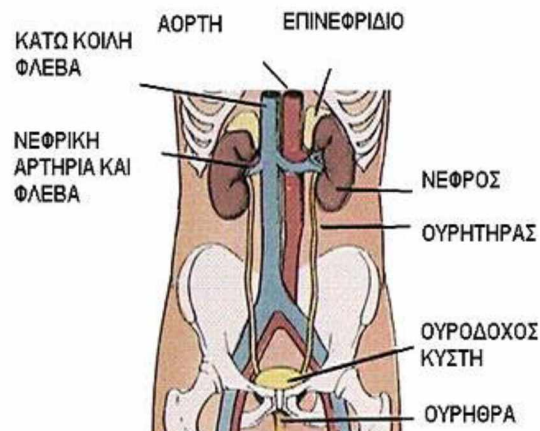
Τα πέντε βασικά ζητήματα που σχετίζονται με την αντιπηκτική θεραπεία στη χρόνια αιμοκάθαρση έγκειται (i) στις επιλογές τυποποίησης της αντιπηκτικής αγωγής σε περιβάλλον αιμοκάθαρσης, με την έκδοση συστάσεων και επεμβατικών μελέτες με στόχο τη διερεύνηση νέων σκευασμάτων χαμηλού – μοριακού βάρους ηπαρίνης και την παροχή δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια των σχημάτων δοσολογίας, (ii) στον προσδιορισμό των κλινικών και βιολογικών παραμέτρων για την ενίσχυση της εξατομικευμένης αντιπηκτικής αγωγής, (iii) στον προσδιορισμό της συμβολής των στοιχείων του εξωσωματικού κυκλώματος (μεμβράνη αιμοκάθαρσης και γραμμές αίματος), των τρόπων αιμοκάθαρσης και της αιματικής ροής στην ανάπτυξη της πήξης, (iv) στη διερεύνηση εναλλακτικών στρατηγικών για την μείωση ή την καταστολή της συστημικής ηπαρινοποίησης κατά τις συνεδρίες αιμοκάθαρσης, ειδικά σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας και (v) στη βελτιστοποίηση της αντιπηκτικής θεραπείας για κάθε ένα ασθενή (εξατομικευμένη θεραπεία) σύμφωνα με το προφίλ και τις ανάγκες του (Kessler et al., 2015).

# Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>: Οι νεφροί και η νεφρική ανεπάρκεια

## 1.1 Ανατομία και φυσιολογία των νεφρών

Οι νεφροί ανήκουν στο ουροποιητικό σύστημα, το οποίο αποτελείται από την ουροφόρο οδό (ουρήθρα, ουροδόχος κύστη και ουρητήρες) και ένα ζεύγος νεφρών. Ο κύριος ρόλος των νεφρών είναι το φιλτράρισμα των μεταβολικών παραπροϊόντων για τη διατήρηση της ομοιόστασης των υγρών και των ηλεκτρολυτών, της οξεοβασικής ισορροπίας και της αρτηριακής πίεσης. Η διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ούρων, τα οποία αποτελούνται από νερό, ηλεκτρολύτες και μεταβολικά παραπροϊόντα, τα οποία αποθηκεύονται στην ουροφόρο οδό και τελικά απομακρύνονται από το σώμα (Amerman, 2014).

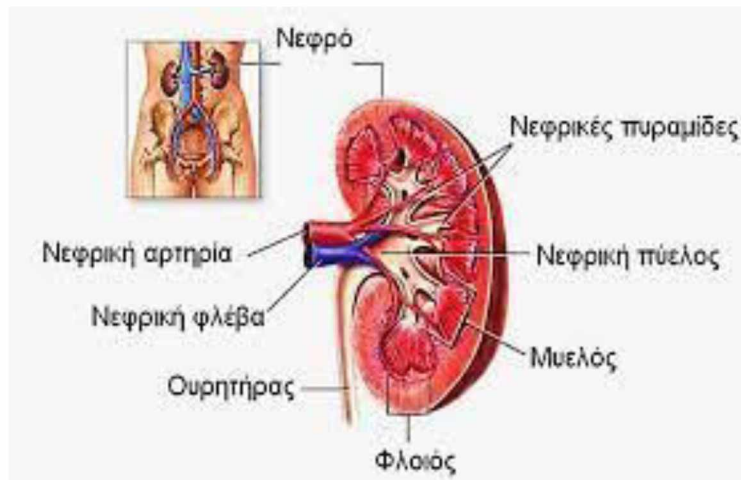
Οι νεφροί ομοιάζουν με φασόλια και εντοπίζονται στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα, εκατέρωθεν της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (μεταξύ των σπονδύλων  $\Theta_{12}$  –  $\Theta_3$ ) (Εικόνα 1). Ο δεξιός νεφρός εντοπίζεται λίγο υψηλότερα από τον αριστερό λόγω της θέσης του ήπατος. Κάθε νεφρός καλύπτεται από ένα επινεφρίδιο, δηλαδή έναν ενδοκρινή αδένα που εκκρίνει μία ποικιλία ορμονών. Ένας τυπικός ενήλικος νεφρός έχει μήκος 11 cm, πλάτος 6 cm και πάχος 3cm, χωρίς τα εξωτερικά στρώματα του συνδετικού ιστού, και βάρος περίπου 150 gr (Amerman, 2014; Schmidler, 2018).



**Εικόνα 1:** Η θέση των νεφρών σε επιμήκη διατομή. Πηγή: Νεφρολογικό Ιατρείο Πάτρας – Διάγνωση και Αντιμετώπιση Νεφρικών Νοσημάτων και Υπέρταση. Διαδίκτυο - Διαθέσιμη από: <http://www.nephrologia.gr/neph/articles/article.jsp?categoryid=3126&context=103&globalid=10126&articleid=3187> (Εικόνα 1)

Οι νεφροί χωρίζονται σε τρεις βασικές περιοχές (Amerman, 2014; Schmidler, 2018):

1. *Νεφρικός φλοιός*: εξωτερική περιοχή του νεφρού, η οποία αποτελεί επέκταση του φλοιώδους ιστού, περιέχει περίπου 1.25 εκατομμύρια νεφρικές σωληνώσεις (νεφρώνες) και είναι υπεύθυνη για την παραγωγή των ούρων
2. *Νεφρικός μυελός*: ενδιάμεση περιοχή του νεφρού, η οποία περιέχει 8 – 12 νεφρικές πυραμίδες και δρα ως θάλαμος συλλογής ούρων
3. *Νεφρική πύελος*: εσωτερική περιοχή, η οποία ομοιάζει με λεκάνη και συγκεντρώνει τα ούρα από το νεφρώνα μέσω των μεγάλων καλύκων



**Εικόνα 2:** Εσωτερική ανατομία του νεφρώνα. Ανατομία και Ιστολογία του Ανθρώπου – Θεωρία και Άσκηση Πράξης Παράδοση 10<sup>η</sup>. Διαδίκτυο – Διαθέσιμη από: <https://eclass.teicrete.gr/modules/document/file.php/YD233/10.%20%CE%91%CE%9D%CE%91%CE%A4%CE%9F%CE%9C%CE%99%CE%91-%CE%99%CE%A3%CE%A4%CE%9F%CE%9B%CE%9F%CE%93%CE%99%CE%91%20%CE%91%CE%9D%CE%98%CE%A1.%2010-2017.pdf> (slide 7)

Οι νεφροί προστατεύονται από τρία εξωτερικά στρώματα συνδετικού ιστού. Από την επιφάνεια προς εν τω βάθει, τα στρώματα είναι τα εξής (Amerman, 2014):

1. *Νεφρική περιτονία*: το στρώμα που «αγκυρώνει» κάθε νεφρό στο περιτόναιο και στην περιτονία που καλύπτει τους μυς του οπίσθιου κοιλιακού τοιχώματος
2. *Λιπώδης κάψουλα*: το μεσαίο και παχύτερο στρώμα που αποτελείται από λιπώδη ιστό που εναποθέτει κάθε νεφρό στη θέση του και το προστατεύει από στρεσογόνους παράγοντες

3. *Νεφρική κάψουλα*: μεμβράνη, η οποία αποτελείται από ένα εξαιρετικά λεπτό στρώμα που καλύπτει το εξωτερικό τμήμα κάθε νεφρού και το προστατεύει από λοιμώξεις ή τραυματισμούς

Η ρύθμιση της ομοιόστασης μέσω του ουροποιητικού συστήματος λαμβάνει χώρα στους νεφρούς. Ειδικότερα, οι νεφροί συμβάλλουν (Amerman, 2014):

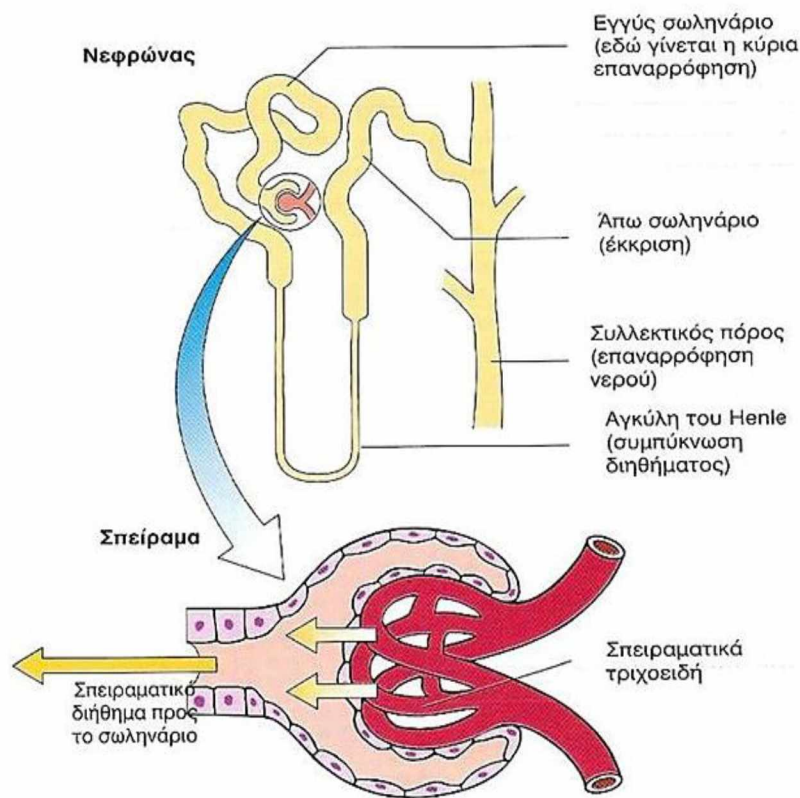
1. Στη διήθηση του αίματος και την απομάκρυνση των μεταβολικών παραπροϊόντων από το σώμα μέσω των ούρων
2. Στη ρύθμιση της ισορροπίας των υγρών και των ηλεκτρολυτών, μέσω ρύθμισης της συγκέντρωσης ή της οσμωτικότητας των διαλυτών ουσιών στο αίμα και τη διατήρηση ή την εξάλειψη της περίσσειας νερού και ηλεκτρολυτών (ιόντα νατρίου, καλίου και ασβεστίου)
3. Στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας, μέσω ρύθμισης του pH του αίματος και τη διατήρηση ή εξάλειψη ιόντων υδρογόνου και διττανθρακικού
4. Στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης στη συστηματική κυκλοφορία, μέσω ελέγχου του όγκου του αίματος
5. Στη ρύθμιση της ερυθροποίησης, μέσω ρύθμισης της παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων στον μυελό των οστών και την απελευθέρωση της ερυθροποιητίνης
6. Στην εκτέλεση άλλων μεταβολικών λειτουργιών όπως, αποτοξίνωση ουσιών στο αίμα, ενεργοποίηση βιταμίνης D και γλυκονεογένεση, μεταξύ άλλων

Οι νεφρώνες εκτελούν τρεις βασικές φυσιολογικές διεργασίες που επιτρέπουν τους νεφρούς να εκτελούν τις ομοιοστατικές λειτουργίες τους (Εικόνα 3) (Amerman, 2014):

1. *Σπειραματική διήθηση*: είναι το επιλεκτικό φιλτράρισμα του αίματος από τη μεμβράνη των σπειραματικών τριχοειδών, κατά το οποίο συγκρατούνται οι περισσότερες πρωτεΐνες, οι οποίες επιστρέφουν στο αίμα, ενώ μικρότερες ουσίες, συμπεριλαμβανομένων του νερού, των ηλεκτρολυτών, των οξέων, των βάσεων, των οργανικών μορίων και των μεταβολικών παραπροϊόντων, απομακρύνονται από το αίμα και εισέρχονται στην σπειραματική κάψουλα σχηματίζοντας το διήθημα



2. *Σωληνοειδής επαναρρόφηση:* τροποποίηση του διηθήματος με ανάκτηση νερού, γλυκόζης, αμινοξέων και ηλεκτρολυτών, τα οποία επιστρέφουν στο αίμα για τη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού
3. *Σωληνοειδής έκκριση:* τροποποίηση του διηθήματος με αντίστροφη διαδικασία της σωληνοειδούς επαναρρόφησης, η οποία βοηθάει στη διατήρηση της ομοιόστασης των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ομοιοστασίας, καθώς και στην απομάκρυνση τοξικών ουσιών από το αίμα



**Εικόνα 3:** Διαγραμματική αναπαράσταση του νεφρώνα. Πηγή: Νεφρική Λειτουργία – Διαγνωστική Προσέγγιση. Διαδίκτυο – Διαθέσιμη από: <https://docplayer.gr/5140869-Nefriki-leitoyrgia-diagnostiki-proseggisi.html> (slide 9)



## 1.2 Νεφρική ανεπάρκεια

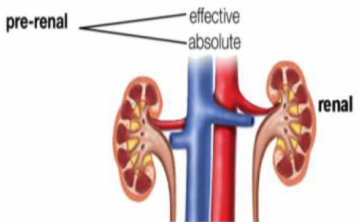
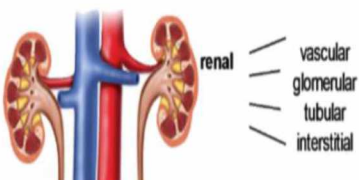
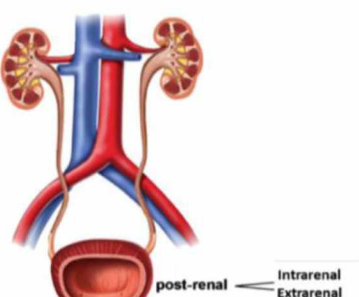
Η νεφρική ανεπάρκεια είναι μία κατάσταση κατά την οποία οι νεφροί αποτυγχάνουν να απομακρύνουν επιτυχώς τα μεταβολικά παραπροϊόντα από το αίμα, καθώς και να ρυθμίσουν την ισορροπία των υγρών, του pH και των ηλεκτρολυτών, με αποτέλεσμα την προσωρινή ή μόνιμη βλάβη των νεφρών, και κατά επέκταση την απώλεια της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Η νεφρική ανεπάρκεια κατηγοριοποιείται σε δύο κύριους τύπους: την οξεία και τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από απότομη έναρξη και συχνά είναι δυνητικά αναστρέψιμη εάν αναγνωριστεί σε πρώιμα στάδια και αντιμετωπιστεί με κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Εν αντιθέσει, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι το τελικό αποτέλεσμα της ανεπανόρθωτης βλάβης των νεφρών, η οποία εξελίσσεται αργά και μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική νόσο τελικού – σταδίου (Porth, 2010).

### 1.2.1 Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Acute Renal Failure, ARF) ή οξεία νεφρική βλάβη (Acute Kidney Injury, AKI) αντιπροσωπεύει την ταχεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία οδηγεί σε απότομη μείωση της παραγωγής ούρων ( $< 300 \text{ mL} / \text{m}^2$ ), αύξηση των επιπέδων των αζωτούχων παραπροϊόντων στο αίμα και διαταραχή της ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών (Chan et al., 2002). Ο συνηθέστερος δείκτης της AKI είναι η αζωθαιμία, δηλαδή η συσσώρευση αζωτούχων παραπροϊόντων, όπως άζωτο ουρίας, ουρικό οξύ και κρεατινίνη, στο αίμα. Επιπρόσθετα, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) είναι μειωμένος. Συνήθως, τα άτομα με AKI είναι ασυμπτωματικά και η νόσος διαγιγνώσκεται με παρατήρηση των αυξήσεων του αζώτου ουρίας αίματος και της κρεατινίνης ορού (Porth, 2010).

Η AKI μπορεί να προκληθεί από διάφορες καταστάσεις συμπεριλαμβανομένων της μείωσης της αιματικής ροής (απουσία ισχαιμικής βλάβης), της τοξικής ή αποφρακτικής σωληνωτής βλάβης και της απόφραξης του ουροποιητικού συστήματος, η οποία εμποδίζει τη ροή και την πλήρη αποβολή των ούρων. Οι αιτίες της AKI συχνά κατηγοριοποιούνται σε τρεις κατηγορίες (Πίνακας 1) (Brady et al., 2000; Flynn, 1998; Porth, 2010):

**Πίνακας 1:** Αιτιολογία οξείας νεφρικής βλάβης. Πηγή: Nzirorera, 2020. Acute Kidney Injury. Emergency Medicine Saint John. Διαδίκτυο – Διαθέσιμος από: <https://sjrhem.ca/acute-kidney-injury/> ( table 1)

<p><b>Prerenal</b></p> 	<p><b>Intrarenal vasoconstriction</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medication: NSAIDs, ACE inhibitors, ARB, calcineurin inhibitors (cyclosporine and tacrolimus)</li> <li>- Cardiorenal syndrome</li> <li>- Hepatorenal syndrome</li> </ul> <p><b>Volume depletion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrarenal: Vomiting, diarrhea, burns, sweating, blood loss</li> <li>- Renal: diuretic overuse, osmotic diuresis (DKA)</li> </ul> <p><b>Systemic vasodilation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sepsis</li> <li>- Neurogenic shock</li> </ul>
<p><b>Renal</b></p> 	<p><b>Glomerulonephritis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertension</li> <li>- Diabetes mellitus</li> <li>- Vasculitis</li> <li>- Lupus</li> <li>- Post infection</li> </ul> <p><b>Interstitial nephritis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medication: NSAIDs, antibiotics (penicillin analogues, sulfonamides, cephalosporins, ciprofloxacin, rifampin), antivirals (acyclovir), proton pump inhibitors, interferon</li> <li>- Viruses: CMV, HIV, Epstein-Barr virus</li> <li>- Bacteria: Legionella and Streptococcus species</li> <li>- Fungi: candidiasis, histoplasmosis</li> <li>- Systemic disease: sarcoidosis, lupus</li> </ul> <p><b>Tubular nephritis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ischemia from prolonged hypotension</li> <li>- Exogenous toxins: aminoglycosides, contrast agents, ethylene glycol, methotrexate, cisplatin</li> <li>- Endogenous toxins: rhabdomyolysis, hemolysis, tumor lysis syndrome</li> </ul> <p><b>Vascular</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Renal atheroembolic disease, malignant hypertension, renal infarct, renal vein thrombosis</li> </ul>
<p><b>Postrenal</b></p> 	<p><b>Obstruction</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intrarenal: stones, crystals, tumors, clots</li> <li>- Extrarenal: Hypertrophic prostate, retroperitoneal fibrosis, neurogenic bladder, cervical, prostate or bladder cancer</li> </ul>

1. *Προ – νεφρικές (55 – 60%)*: είναι οι πιο κοινές μορφές ΑΚΙ που χαρακτηρίζονται από σημαντική μείωση της νεφρικής αιματικής ροής. Είναι αναστρέψιμες εάν εντοπιστούν και διορθωθεί η αιτία – δηλαδή η μειωμένη νεφρική αιματική ροή – πριν συμβεί βλάβη στους νεφρούς. Οι κυριότερες αιτίες της προ – νεφρικής ΑΚΙ περιλαμβάνουν τη μεγάλη μείωση του αγγειακού όγκου, λόγω αιμορραγίας ή απώλειας όγκου του εξωκυτταρικού υγρού, τη μειωμένη διέγερση / διάχυση που προκαλείται από καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιογενές σοκ και την μειωμένη αγγειακή πλήρωση λόγω αυξημένης αγγειακής χωρητικότητας (σήψη ή αναφυλαξία)
2. *Εγγενείς (35 – 40%)*: προκύπτουν από νόσους που προκαλούν βλάβες στις δομές εσωτερικά των νεφρών και κατηγοριοποιούνται περαιτέρω σε σπειραματικές, σωληνωτές ή διάμεσες. Οι κύριες αιτίες των εγγενών ΑΚΙ είναι η σχετιζόμενη με ΑΚΙ ισχαιμία, η τοξική προσβολή δομών των σωληναρίων του νεφρώνα και η ενδο – σωληνωτή απόφραξη. Επίσης, η οξεία σπειραματονεφρίτιδα και η οξεία πυελονεφρίτιδα συγκαταλέγονται στις εγγενείς αιτίες της ΑΚΙ
3. *Μετά – νεφρικές (< 5%)*: οφείλονται σε απόφραξη της εκροής των ούρων από τους νεφρούς. Η απόφραξη μπορεί να συμβεί στον ουρητήρα λόγω χολόλιθων ή στένωσης, στην ουροδόχο κύστη λόγω νευρογενούς κύστης ή όγκων ή στην ουρήθρα λόγω υπερτροφίας του προστάτη. Η θεραπεία τους συνίσταται στην αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας της απόφραξης και η επακόλουθη αποκατάσταση της ροής των ούρων πριν από τη μόνιμη βλάβη των νεφρών

Η πορεία της ΑΚΙ μπορεί να χωριστεί σε τρεις φάσεις (Brady et al., 2000; Chan et al., 2002):

1. *Φάση έναρξης ή εκκίνησης*: η οποία διαρκεί ώρες έως ημέρες και αντιπροσωπεύει το που απαιτείται από την έναρξη του γεγονότος – για παράδειγμα ισχαιμική φάση προ – νεφρικής ανεπάρκειας ή έκθεση σε τοξίνες – έως ότου συμβεί σωληνωτή βλάβη
2. *Φάση συντήρησης*: η οποία χαρακτηρίζεται από σημαντική μείωση του GFR και κατακράτηση ενδογενών μεταβολιτών (κάλιο, ουρία, φωσφορικά, κρεατινίνη), που υπό φυσιολογικές συνθήκες θα αποβάλλονταν από τους νεφρούς. Επιπλέον, η παραγωγή ούρων είναι συνήθως μειωμένη, ενώ η κατακράτηση υγρών προκαλεί οίδημα,

υπερυδάτωση και πνευμονική συμφόρηση. Εάν η περίοδος της ολιγουρίας είναι παρατεταμένη, συχνά αναπτύσσεται υπέρταση και σημάδια ουραιμίας, ενώ εάν παραμείνει χωρίς θεραπεία οι νευρολογικές εκδηλώσεις της ουραιμίας εξελίσσονται σε νευρομυϊκή ευερεθιστότητα, υπνηλία, επιληπτικές κρίσεις, κώμα, ακόμη και θάνατο. Η υπερκαλιαιμία είναι ασυμπτωματική μέχρι τα επίπεδά της να αγγίζουν τα 6.0 – 6.5 mEq / L, όπου σε αυτό το σημείο παρατηρούνται χαρακτηριστικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές και συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας

3. *Φάση ανάκαμψης ή ανάρρωσης*: στην οποία λαμβάνει χώρα η αποκατάσταση του νεφρικού ιστού με τη σηματοδότηση της σταδιακής αύξησης της παραγωγής ούρων και την πτώση της κρεατινίνης ορού

### 1.2.2 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Chronic Renal Failure, CRF) ή χρόνια νεφρική νόσος (Chronic Kidney Disease, CKD) αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ιατρικά προβλήματα των τελευταίων δύο αιώνων, και μέχρι πρόσφατα ήταν θανατηφόρα (Gulati, 2018). Η CKD χαρακτηρίζεται από μία μη – αναστρέψιμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας που σταδιακά εξελίσσεται σε νεφρική νόσο τελικού – σταδίου (End – Stage Renal Disease, ESRD). Οι κύριες συνέπειες της CKD περιλαμβάνουν τόσο την εξέλιξη της σε ESRD, όσο και τον αυξανόμενο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων. Η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία των μακροπρόθεσμων και χρόνιων επιπλοκών που σχετίζονται με τη νεφρική νόσο, στοχεύει στη βελτίωση της ανάπτυξης και της εξέλιξης της νόσου, και κατά επέκταση στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με αυτή τη χρόνια πάθηση (Gulati, 2018).

Σε αντίθεση με την AKI, η CKD αντιπροσωπεύει μία προοδευτική, βραδεία και μη – αναστρέψιμη καταστροφή των δομών του νεφρού, η οποία μπορεί να οφείλεται σε διάφορες καταστάσεις συμπεριλαμβανομένων του διαβήτη, της υπέρτασης, της σπειραματονεφρίτιδας και της πολυκυστικής νόσου των νεφρών. Ειδικότερα, η τελευταία κατάσταση σχετίζεται με αποφρακτική ουροπάθεια και συγγενείς απλαστικούς / υποπλαστικούς / δυσπλαστικούς νεφρούς. Τυπικά, τα σημεία και τα συμπτώματα της CKD εμφανίζονται σταδιακά και δε καθίστανται εμφανή μέχρι η νόσος να βρεθεί σε πολύ προχωρημένο στάδιο. Αυτό οφείλεται κυρίως στην αντισταθμιστική ικανότητα των νεφρών («προσαρμοστική υπερδιήθηση»), δηλαδή τη δομική και

λειτουργική υπερτροφία των υπολειπόμενων νεφρώνων ως μέσο αντιστάθμισης εκείνων που έχουν χαθεί. Μόνο όταν και οι εναπομείναντες νεφρώνες καταστραφούν καθίστανται εμφανείς οι εκδηλώσεις της νόσου. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς με ήπια CKD συχνά παρουσιάζουν φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική συγκέντρωση κρεατινίνης ορού (Chan et al., 2002; Gulati, 2018; Porth, 2010). Οι πρόσθετοι ομοιοστατικοί μηχανισμοί επιτρέπουν επίσης τις συγκεντρώσεις ασβεστίου, νατρίου, καλίου και φωσφόρου ορού να παραμείνουν εντός του φυσιολογικού εύρους αναφοράς, ιδιαίτερα μεταξύ των ασθενών με ήπια έως μέτρια CKD. Εντούτοις, η προσαρμοστική υπερδιήθηση φαίνεται τελικά να έχει ως αποτέλεσμα μακροπρόθεσμη βλάβη στα σπειράματα των υπολειπόμενων νεφρώνων, και εκδηλώνεται με παθολογική πρωτεϊνουρία και προοδευτική νεφρική βλάβη, υπεύθυνη για την ανάπτυξη ESRD (Gulati, 2018).

Η αιτιολογία της CKD συσχετίζεται συνήθως με ανατομικές ανωμαλίες (υποπλαστικοί ή δυσπλαστικοί νεφροί, αποφρακτική ουροπάθεια, παλίνδρομη νεφροπάθεια), επίκτητες σπειραματικές νόσους (αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, σπειραματονεφρίτιδα, εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση) ή κληρονομικές διαταραχές (πολυκυστική νόσος των νεφρών, σύνδρομο Alport) (Behrman et al., 2011; Bergstein, 2000; Gulati, 2018). Επιπρόσθετα, σε πολλές μελέτες σε ζωικά μοντέλα και προκαταρκτικές μελέτες σε ανθρώπους έχειδειχθεί ότι η CKD μπορεί να οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε δευτερογενείς παράγοντες όπως οστεοδυστροφία, αναιμία, συστηματική υπέρταση, ενδο – σπειραματική υπέρταση, πρωτεϊνουρία, σπειραματική υπερτροφία, υπερλιπιδαιμία, μεταβολική οξέωση και συστηματική φλεγμονή (Gulati, 2018).

Ο ορισμός και η ταξινόμηση της CKD μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση των προσβεβλημένων ατόμων, με πιθανό αποτέλεσμα την έγκαιρη διάγνωση και επακόλουθη αποτελεσματική θεραπεία. Η ομάδα εργασίας της Πρωτοβουλίας για την Ποιότητα της Έκβασης της Νεφρικής Νόσου (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI) του Εθνικού Ιδρύματος Νεφρού (National Kidney Foundation, NKF) όρισε τη χρόνια νεφρική νόσο ως «μία ένδειξη δομικών ή λειτουργικών νεφρικών ανωμαλιών τουλάχιστον σε διάστημα τριών μηνών, με ή χωρίς μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, με τιμή μικρότερη των 60 mL / min / 1.73m<sup>2</sup>» (KSOQI, 2009). Επίσης, τα τελευταία χρόνια έχει προκύψει μία διεθνής συναίνεση για την εξέλιξη της CKD, η οποία κατηγοριοποιείται σε τέσσερα στάδια (Porth, 2010):

1. *Στάδιο 1 – Μειωμένο Νεφρικό Απόθεμα (GFR 60 – 90 mL / min και σημεία νεφρικής βλάβης):* αποτελεί το πρώτο στάδιο της CKD με τον GFR να κυμαίνεται μεταξύ 50% και

75% του φυσιολογικού για την ηλικία. Σε αυτό το σημείο, τα επίπεδα του αζώτου ουρίας αίματος και της κρεατινίνης ορού είναι ακόμη φυσιολογικά και δεν είναι εμφανή τα συμπτώματα της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. Παρόλα αυτά, εξαιτίας του μειωμένου νεφρικού αποθέματος, ο κίνδυνος ανάπτυξης αζωθαιμίας αυξάνεται με μία πρόσθετη νεφρική προσβολή (π.χ. από νεφροτοξικά φάρμακα)

2. *Στάδιο 2 – Νεφρική Ανικανότητα (GFR 30 – 59 mL / min)*: το δεύτερο στάδιο της CKD αναφέρεται ως χρόνια νεφρική ανικανότητα και συμπίπτει με GFR 25% - 50% του φυσιολογικού για την ηλικία. Καθώς εξελίσσεται η βλάβη, οι εναπομείναντες νεφρώνες αντισταθμίζουν εκείνους που χάνονται διηθώντας περισσότερα σωματίδια του διαλύματος από το αίμα. Όμως, λόγω του ότι τα σωματίδια είναι οσμωτικά ενεργά, προκαλούν επιπρόσθετη απώλεια νερού στα ούρα. Επομένως ένα από τα πρώτα συμπτώματα αυτού του σταδίου είναι η υποφαινουρία ή / και η πολυουρία με ούρα να είναι σχεδόν ισότονα με το πλάσμα. Επιπλέον, σε αυτό το σημείο εμφανίζονται ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις όπως αυξήσεις του αζώτου ουρίας αίματος, κρεατινίνης και παραθυρεοειδικής ορμόνης, ασυμπτωματική πρωτεϊνουρία (> 1.000 mg / ημέρα), αναιμία, νυκτουρία και υπέρταση
3. *Στάδιο 3 – Νεφρική Ανεπάρκεια (GFR 15 – 29 mL / min)*: το τρίτο στάδιο της CKD σχετίζεται με GFR 10% - 25% του φυσιολογικού για την ηλικία. Σε αυτό το σημείο οι νεφροί δεν μπορούν να ρυθμίσουν τον όγκο και την σύσταση του διαλύματος, με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται οίδημα, μεταβολική οξέωση και υπερκαλιαιμία. Επιπρόσθετα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την αναιμία, την υπερφωσφαταιμία, την υπασβεστιαϊμία, τη νεφρική οστεοδυστροφία και τη ραχίτιδα. Όπως παρατηρείται, οι παραπάνω μεταβολές επηρεάζουν και άλλα συστήματα οργάνων του σώματος, προκαλώντας γαστρεντερικές, νευρολογικές και καρδιαγγειακές εκδηλώσεις
4. *Στάδιο 4 – Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου (GFR < 15 mL / min)*: το τέταρτο στάδιο της CKD συμπίπτει με GFR < 5% - 10% του φυσιολογικού, με ιστολογικά ευρήματα να περιλαμβάνουν τη μείωση των νεφρικών τριχοειδών αγγείων και ουλές στα σπειράματα, ατροφία και ίνωση στα σωληνάρια, καθώς και μείωση της μάζας των νεφρών. Λόγω των σοβαρών καρδιαγγειακών, νευρολογικών, αιματολογικών, εντερικών και σκελετικών ανωμαλιών που συνοδεύουν αυτό το στάδιο, κρίνεται απαραίτητη η προετοιμασία του ασθενή για έναρξη διάλυσης ή / και μεταμόσχευσης



## Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>: Θεραπείες νεφρικής υποκατάστασης

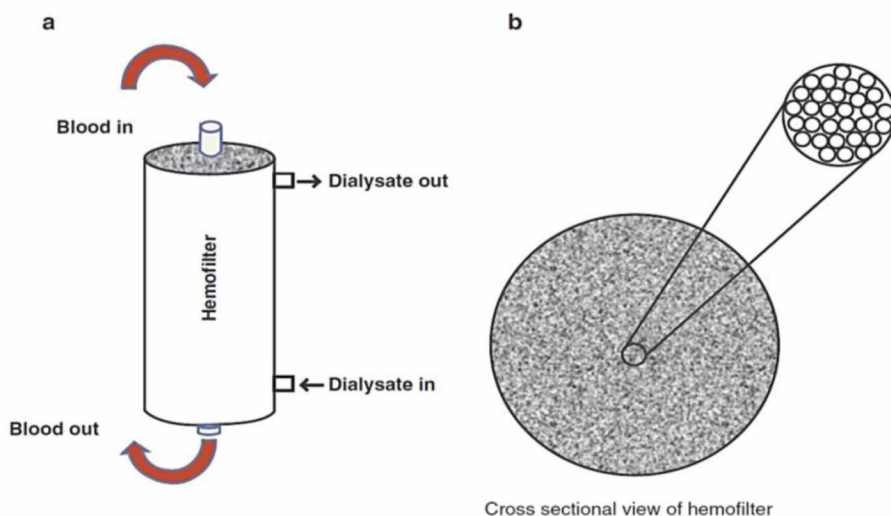
Η διάγνωση μιας κλινικά σημαντικής ΚΑΙ, ιδιαίτερα μεταξύ βαρέως πασχόντων ασθενών, εμφανίζεται σε περίπου μία στις τρεις εισαγωγές, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 5% του συνόλου των ασθενών που εισάγονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), ή 1 στις 20 εισαγωγές, που απαιτούν κάποια μορφή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (Renal Replacement Therapy, RRT) (Dennen et al., 2010). Μεταξύ όλων των βαρέως πασχόντων ασθενών που απαιτούν RRT, η θνησιμότητα κυμαίνεται σταθερά γύρω στο 60 % (Uchino et al., 2005). Από πρακτική οπτική, η RRT αναφέρεται στην κάθαρση της περίσσειας ηλεκτρολυτών, τοξικών διαλυμένων ουσιών και όγκου που συσσωρεύεται στον ενδο – αγγειακό και εξω – αγγειακό χώρο σε περιβάλλον ΑΚΙ. Τις περισσότερες φορές, αυτός ο τύπος θεραπείας παρέχεται μέσω φλεβικού εξωσωματικού κυκλώματος με μία αντλία αίματος που κατευθύνει το φλεβικό αίμα μέσω μιας τεχνητής μεμβράνης που αντικαθιστά το ρόλο του νεφρού. Λιγότερο συχνά, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί η περιτοναϊκή κοιλότητα για την ανταλλαγή ηλεκτρολυτών και διαλυμένων ουσιών με τη μορφή περιτοναϊκής διάλυσης (Chung and Stewart, 2017).

### 2.1 Επισκόπηση των μεθόδων θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης

Υπάρχει μία σειρά από μεθόδους RRT που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με νεφρική νόσο. Οι διάφοροι τύποι χωρίζονται συνήθως σε συνεχή RRT (Continuous RRT, CRRT) ή διαλείπουσα αιμοκάθαρση (Intermittent Hemodialysis, IHD) βάσει του χρόνου διεξαγωγής της θεραπείας και του τύπου του μηχανήματος που χρησιμοποιείται. Ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας, είναι σημαντική η διαφοροποίηση των δύο διαφορετικών τύπων RRT βάσει του τρόπου κάθαρσης των διαλυμένων ουσιών από το εξωσωματικό κύκλωμα. Οι δύο μέθοδοι κάθαρσης είναι η «κάθαρση μέσω διάχυσης» (γνωστή ως αιμοκάθαρση) και η «κάθαρση μέσω συναγωγής» (γνωστοί ως αιμοδιήθηση) (Chung and Stewart, 2017).

Τα τυπικά αιμοφίλτρα που χρησιμοποιούνται για τους σκοπούς της RRT αποτελούνται από παράλληλες κοίλες ίνες που περικλείονται σε ένα κυλινδρικό περίβλημα, μέσα από το οποίο διέρχεται και ρέει το αίμα (Εικόνα 4). Αυτές οι κοίλες ίνες είναι μικροσκοπικοί σωλήνες με ημιπερατά τοιχώματα που επιτρέπουν μικρές διαλυμένες ουσίες και υγρό να διαρρεύσει μέσα από

τα τοιχώματα ενώ το αίμα που περιέχεται, διέρχεται από το μεσαίο τμήμα αυτών των ινών. Ανάμεσα από τις μεμονωμένες ίνες υπάρχει ο «ενδιάμεσος χώρος» όπου οι διαλυμένες ουσίες μπορούν στη συνέχεια να διαφύγουν, μέσω δημιουργίας αρνητικής πίεσης ή υδροστατικής πίεσης, στο άνοιγμα του κυλινδρικού περιβλήματος (Chung and Stewart, 2017).



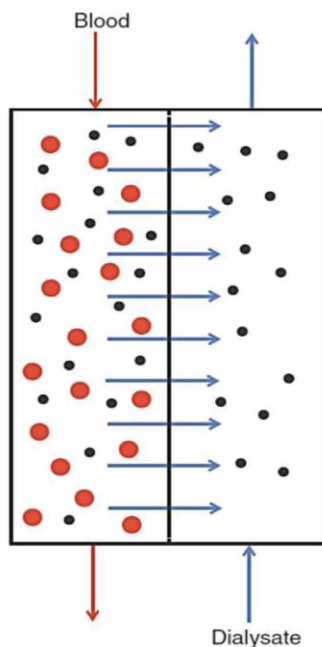
**Εικόνα 4:** (α) Σχηματική αναπαράσταση ενός αιμοφίλτρου που χρησιμοποιείται σε αυτή την περίπτωση για αιμοκάθαρση. Το αίμα του ασθενούς εισέρχεται στην συσκευή στο πάνω μέρος και κατανέμεται σε ένα πλήθος ημιπερατών κοίλων ινών, όπως υποδεικνύεται από την όψη διατομής (b). Το αίμα στον πυθμένα του φίλτρου επιστρέφει στην αιματική κυκλοφορία του ασθενή. Το προϊόν της αιμοκάθαρσης (dialysate) ρέει με αντίθετο τρόπο (δηλαδή στην αντίθεση κατεύθυνση της αιματικής ροής) για τη βελτιστοποίηση της κλίσης συγκέντρωσης κατά μήκος του αιμοφίλτρου. Πηγή: Chung and Stewart, 2017. Renal Replacement Therapy in the Critically Ill Surgical Patient. In Principle of Adult Surgical Critical Care, Martin ND and Kaplan LJ (eds), Springer International Publishing, Swetzerland, 2016 (pp. 160, fig. 15.1)

## 2.2 Αιμοκάθαρση ή κάθαρση μέσω διάχυσης

Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης (κάθαρσης μέσω διάχυσης), καθώς το αίμα ρέει διαμέσου των ινών ενός τυπικού αιμοφίλτρου, υπάρχει μία θύρα στο ένα άκρο του εξωτερικού κυλινδρικού περιβλήματος, όπου ένα εξισορροπημένο διάλυμα ηλεκτρολυτών (dialysate) μπορεί να διαχυθεί στον «ενδιάμεσο χώρο» και να απομακρυνθεί διαμέσου μίας άλλης θύρας στο άλλο άκρο του εξωτερικού περιβλήματος. Η σταθερή ροή του προϊόντος αιμοκάθαρσης μέσω αυτού του χώρου δημιουργεί μια κλίση μεταξύ της συγκέντρωσης οποιουδήποτε δεδομένου ηλεκτρολύτη ή διαλυμένης ουσίας στο αίμα που περιέχεται στις κοίλες ίνες και της συγκέντρωσης



των ηλεκτρολυτών ή των διαλυμένων ουσιών που περιέχονται στο προϊόν αιμοκάθαρσης στο διάμεσο χώρο. Αυτή η κλίση συγκέντρωσης επιτρέπει τις διαλυμένες ουσίες να κινούνται παθητικά κατά μήκος της ημιπερατής μεμβράνης, από το χώρο υψηλής συγκέντρωσης – το αίμα – στο χώρο χαμηλής συγκέντρωσης – το προϊόν αιμοκάθαρσης (Εικόνα 5). Για τη βελτιστοποίηση της κλίσης μεταξύ των δύο διαμερισμάτων, το προϊόν αιμοκάθαρσης ρέει με αντίθετο τρόπο (δηλαδή το αίμα και το προϊόν αιμοκάθαρσης ρέουν προς αντίθετες κατευθύνσεις). Αυτή η κίνηση των διαλυμένων ουσιών κατά μήκος μίας μεμβράνης περιγράφεται ως «κάθαρση μέσω διάχυσης». Η διάλυση απομακρύνει την περίσσεια διαλυμένων ουσιών από την κυκλοφορία του αίματος, διατηρώντας παράλληλα μία κλίση συγκέντρωσης για τη βελτιστοποίηση της «διάχυσης». Παρόλο που αυτός ο τρόπος κάθαρσης είναι εξαιρετικά αποτελεσματικός, στοχεύει κυρίως διαλυμένες ουσίες και μόρια χαμηλού μοριακού βάρους και μεγέθους ( $\leq 10$  kDal). Το κάλιο και η ουρία είναι παραδείγματα τέτοιων μορίων. Ανάλογα με τον τύπο του μηχανήματος που χρησιμοποιείται, το προϊόν της αιμοκάθαρσης μπορεί να δημιουργηθεί μέσω ενός μηχανήματος (IHD μηχανήματα) ή να διατεθεί σε προαναμεμιγμένους σάκους από το φαρμακείο του νοσοκομείου (Chung and Stewart, 2017).



**Εικόνα 5:** Σχηματική αναπαράσταση της κάθαρσης μέσω διάχυσης σε περιβάλλον αιμοκάθαρσης. Τα μεγάλα σωματίδια (όπως κύτταρα ή λευκωματίνη) αντιπροσωπεύονται από κόκκινους κύκλους. Καθώς αυτά τα σωματίδια είναι πολύ μεγάλα για να διαπεράσουν από τους πόρους της ημιπερατής μεμβράνης του αιμοφίλτρου, επιστρέφουν στην κυκλοφορία του ασθενή. Μικρά μόρια, όπως το κάλιο και η ουρία, αναπαρίστανται από τους μαύρους κύκλους. Αυτά τα μόρια ρέουν καθοδικά λόγω της κλίσης συγκέντρωσης, κατά μήκος της ημιπερατής μεμβράνης στο διάμεσο χώρο. Για τη βελτιστοποίηση της κλίσης συγκέντρωσης σε όλο το μήκος του αιμόφιλτρου, το αίμα και το προϊόν αιμοκάθαρσης ρέουν προς αντίθετες κατευθύνσεις (αντιρροή). Πηγή: Chung and Stewart, 2017. Renal Replacement Therapy in the Critically Ill Surgical Patient. In Principle of Adult Surgical Critical Care, Martin ND and Kaplan LJ (eds), Springer International Publishing, Switzerland, 2016. (pp. 160, fig. 15.2)

## 2.3 Αιμοδιήθηση ή κάθαρση μέσω συναγωγής

Η αιμοδιήθηση, από την άλλη πλευρά, είναι ένας τρόπος απομάκρυνσης των διαλυμένων ουσιών με τη χρήση «κάθαρσης μέσω συναγωγής». Σε αυτό τον τύπο κάθαρσης, δημιουργείται αρνητική πίεση στον ενδιάμεσο χώρο του αιμόφιλτρου, έλκοντας ενεργά τις διαλυμένες ουσίες κατά μήκος της ημιπερατής μεμβράνης, ενώ το ισορροπημένο διάλυμα ηλεκτρολυτών εισάγεται ταυτόχρονα είτε στο εξωσωματικό κύκλωμα ή στο φλεβικό σύστημα του σώματος με τον ίδιο ρυθμό (Εικόνα 6). Αυτό το υγρό ορίζεται κατάλληλα ως «υγρό αντικατάστασης». Τα διαλύματα του υγρού αντικατάστασης είναι συνήθως προκατασκευασμένα και διαθέσιμα στο εμπόριο σε αποστειρωμένη συσκευασία από διάφορους προμηθευτές CRRT. Εναλλακτικά, ισορροπημένα κρυσταλλοειδή διαλύματα, όπως το PlasmaLyte A® (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL), μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως διάλυμα αντικατάστασης. Αξίζει να σημειωθεί ότι το προϊόν της αιμοκάθαρσης που παράγεται από τα μηχανήματα IHD, συνήθως μέσω του συστήματος της αντίστροφης όσμωσης, χρησιμοποιώντας πόσιμο νερό βρύσης, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως διαλύματα αντικατάστασης καθώς δεν θεωρούνται «αποστειρωμένα» (Chung and Stewart, 2017).

Η κάθαρση μέσω συναγωγής, λόγω της ενεργού φύσης της, μπορεί να στοχεύσει διαλυμένες ουσίες και μόρια υψηλότερου μοριακού βάρους, που περιγράφονται γενικά ως «μεσαία μόρια» (10 – 50 kDal). Παραδείγματα τέτοιων μορίων περιλαμβάνουν τη  $\beta_2$  – μικροσφαιρίνη, τα περισσότερα φάρμακα, όπως τα αντιμικροβιακά, και τους προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές, όπως την ιντερλευκίνη – 1, την ιντερλευκίνη – 6, και την ιντερλευκίνη – 8. Η ικανότητα της αιμοδιήθησης (συναγωγή) στην αφαίρεση τέτοιων μορίων έχει άμεσες επιπτώσεις στον τρόπο διαχείρισης των ηλεκτρολυτών, τη δοσολογία των φαρμάκων και μπορεί να προσδώσουν εξω – νεφρικά οφέλη (Chung and Stewart, 2017).

## 2.4 Διαλείπουσα αιμοκάθαρση

Η IHD περιγράφει έναν τρόπο εξωσωματικής θεραπείας που βασίζεται σε κάθαρση μέσω διάχυσης που εφαρμόζεται για καθορισμένο χρονικό διάστημα. Γενικά, η IHD χρησιμοποιεί τα ίδια μηχανήματα, το ίδιο προσωπικό (τεχνικοί αιμοκάθαρσης), και τις ίδιες αρχές της χρόνιας

αιμοκάθαρσης σε περιβάλλον εξωτερικών ασθενών. Στην IHD, η κάθαρση εξαρτάται από τον ρυθμό της αιματικής ροής και του προϊόντος αιμοκάθαρσης. Οι θεραπείες στη ΜΕΘ, διάρκειας 2 – 4 ωρών, συνταγογραφούνται τρεις έως πέντε φορές την εβδομάδα. Σε σύγκριση με την CRRT, η IHD οδηγεί σε πολύ μεγαλύτερη κάθαρση λόγω των υψηλότερων ρυθμών ροής του προϊόντος αιμοκάθαρσης. Αυτό μπορεί να επωφελέσει σε ασθενείς που απαιτούν υψηλή κάθαρση (όπως σε σοβαρούς τραυματισμού σύνθλιψης με ραβδομύλυση και επακόλουθη υπερκαλιαιμία). Ωστόσο, η IHD μπορεί να μην είναι η προτιμώμενη μέθοδος σε βαρέως πάσχοντες χειρουργημένους ασθενείς, γιατί μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη αιμοδυναμική αστάθεια, σε σύγκριση με την CRRT μέσω δύο μηχανισμών. Ο πρώτος μηχανισμός οφείλεται στην υψηλή κάθαρση της IHD με προκύπτουσα μείωση της ωσμωτικότητας του πλάσματος (Henrich et al., 1980). Όταν η διαλυμένη ουσία αφαιρείται από τον ενδο – αγγειακό χώρο, η εξισορρόπηση από τον εξω – αγγειακό χώρο δεν είναι άμεση. Αυτό δημιουργεί μια κλίση ανάμεσα σε αυτά τα δύο διαμερίσματα. Μέσω της ογκωτικής πίεσης, το νερό ρέει έξω από τον ενδο – αγγειακό χώρο, οδηγώντας σε μειωμένο όγκο αίματος. Ο δεύτερος μηχανισμός οφείλεται στο σύντομο χρονικό διάστημα της θεραπείας. Παρομοίως, η εξισορρόπηση του όγκου από το εξω – αγγειακό στον ενδο – αγγειακό χώρο δεν είναι άμεση, και η υπερδιήθηση μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο όγκο αίματος (Chung and Stewart, 2017).

Ως εκ τούτου, ο ρυθμός αφαίρεσης του όγκου αίματος αποτελεί βασικό καθοριστικό παράγοντα της αιμοδυναμικής ανεκτικότητας της θεραπείας. Για παράδειγμα, εάν απαιτείται να αφαιρεθούν 2 L όγκου, ο ρυθμός κατά τη διάρκεια μιας 4ωρης θεραπείας IHD είναι 500 ml / h, μία τιμή πολύ μεγαλύτερη από αυτή που επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας συνεχή μέθοδο (~ 83 ml / h, αφαίρεση 2 L σε 24 ώρες). Επομένως, η IHD θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, εκτός εάν απαιτείται υψηλότερη κάθαρση, σε ειδικές περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα σε σοβαρή ραβδομύλυση με υπερκαλιαιμία, που δεν μπορεί να διατηρηθεί σε ασφαλές επίπεδο με συνεχή τρόπο. Η μείωση του ρυθμού με τον οποίο αφαιρείται το υγρό, είτε μέσω αύξησης του χρόνου ή της συχνότητας, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την ενδοδιαλυτική υπόταση σε IHD που πραγματοποιείται σε περιβάλλον εξωτερικών ασθενών και μπορεί να εξεταστεί στο πλαίσιο εντατικής θεραπείας για την ελαχιστοποίηση της αιμοδυναμικής αστάθειας (The FHN Trial Group, 2010).

## 2.5 Συνεχείς μέθοδοι θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης

Οι συνεχείς διαδικασίες παραδίδονται συνήθως μέσω μηχανημάτων που είναι ειδικά σχεδιασμένα και διατίθενται στην αγορά για ενδονοσοκομειακή χρήση (μηχανήματα CRRT). Σε αντίθεση με την IHD, αυτά τα μηχανήματα συνήθως δεν χρησιμοποιούν πόσιμο νερό (νερό βρύσης) καθώς δεν παράγουν προϊόν αιμοκάθαρσης σε πραγματικό χρόνο. Αντίθετα, βασίζονται σε προκατασκευασμένα αποστειρωμένα διαλύματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για σκοπούς αιμοκάθαρσης όσο και αιμοδιήθησης. Οι τέσσερις μέθοδοι που περιγράφονται παρακάτω ομαδοποιούνται συνήθως υπό τον όρο «CRRT» (Πίνακας 2) (Chung and Stewart, 2017).

**Πίνακας 2:** Τοπική συνταγογράφηση των διαφόρων μεθόδων CRRT. Πηγή: Chung and Stewart, 2017. Renal Replacement Therapy in the Critically Ill Surgical Patient. In Principle of Adult Surgical Critical Care, Martin ND and Kaplan LJ (eds), Springer International Publishing, Swetzerland, 2016. (pp. 162, table 15.1)

Mode	Blood flow rate (BFR)	Replacement fluid rate	Dialysate flow rate	Ultrafiltrate rate (fluid removal)
SCUF	50–200 ml/min	None	None	50–500 ml/h
CVVH	100–400 ml/min	2–4 L/h	None	0–500 ml/h
CVVHD	100–400 ml/min	None	2–4 L/h	0–500 ml/h
CVVHDF	100–400 ml/min	1–2 L/h	1–2 L/h	0–500 ml/h

### 2.5.1 Αργή συνεχή υπερδιήθηση

Κατά την αργή συνεχή υπερδιήθηση (Slow Continuous Ultrafiltration, SCUF), εφαρμόζεται σταθερή αρνητική πίεση στο διάμεσο χώρο που κατευθύνει τις διαλυμένες ουσίες και το νερό κατά μήκος της ημιπερατής μεμβράνης και τις απορρίπτει διαμέσου του ανοίγματος του εξωτερικού περιβλήματος του φίλτρο σε έναν σωλήνα που καταλήγει σε έναν άδειο σάκο ή απευθείας στην αποχέτευση. Το υγρό που αφαιρείται μέσω αυτής της μεθόδου ονομάζεται προϊόν υπερδιήθησης («ultrafiltrate») και αποτελείται μόνο από το υγρό που ρέει κατά μήκος της ημιπερατής μεμβράνης, ενώ το αίμα ρέει διαμέσου των κοίλων ινών. Αυτή η μέθοδος συνταγογραφείται συνήθως σε όσους απαιτείται αφαίρεση υπερβολικού όγκου υγρών όπως στην περίπτωση ασθενών με υπερφόρτωση υγρών ανθεκτική στα διουρητικά (Chung and Stewart, 2017).



### 2.5.2 Συνεχής φλεβοφλεβική αιμοκάθαρση

Η συνεχής φλεβοφλεβική αιμοκάθαρση (Continuous Venovenous Hemodialysis, CVVHD) είναι ένας τρόπος εξωσωματικής θεραπείας που εφαρμόζεται με συνεχή τρόπο και βασίζεται σε κάθαρση μέσω διάχυσης. Η CVVHD, ως τύπος της CRRT, παρέχεται από μηχανήματα που είναι ειδικά σχεδιασμένα για περιβάλλον ΜΕΘ και χρησιμοποιούν προαναμεμειγμένα διαλύματα. Αυτά τα διαλύματα, παρέχονται σε σάκους των 5 λίτρων, και ονομάζονται προϊόντα αιμοκάθαρσης («dialysate») καθώς χρησιμοποιούνται για την παροχή της κλίσης συγκέντρωσης που είναι απαραίτητη για τη διάχυση (Chung and Stewart, 2017).

### 2.5.3 Συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση

Η συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση (Continuous Venovenous Hemofiltration, CVVH) είναι ένας τρόπος εξωσωματικής θεραπείας που εφαρμόζεται συνεχώς και βασίζεται σε κάθαρση μέσω συναγωγής. Η CVVH παραδίδονται επίσης από μηχανήματα που έχουν σχεδιαστεί ειδικά για περιβάλλον ΜΕΘ και χρησιμοποιούν προαναμεμειγμένα διαλύματα. Σε αντίθεση με τη CVVHD, αυτά τα διαλύματα, που καλούνται υγρά αντικατάστασης («replacement fluids»), εγχέονται απευθείας στο εξωσωματικό κύκλωμα και αναμειγνύονται απευθείας με το κυκλοφορούν αίμα. Ταυτόχρονα, η αρνητική πίεση που ασκείται στο διάμεσο χώρο μεταξύ των κοίλων ινών του αιμοφίλτρου, συμβάλλει στην απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών και του νερού με τον ίδιο ρυθμό με το υγρό αντικατάστασης που εγχέεται. Τα υγρά λύματα, τα οποία αποτελούνται από διαλυμένες ουσίες και νερό, μετακινούνται στο διάμεσο χώρο και κατευθύνονται έξω από το περίβλημα του αιμοφίλτρου σε έναν σάκο παραπροϊόντων ή σε μία αποχέτευση (Chung and Stewart, 2017).

### 2.5.4 Συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιαδιήθηση

Η συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιαδιήθηση (Continuous Venovenous Hemodiafiltration, CVVHDF) είναι ένας τρόπος εξωσωματικής θεραπείας που εφαρμόζεται συνεχώς και χρησιμοποιεί τόσο την κάθαρση μέσω διάχυσης (αιμοκάθαρση) όσο και την κάθαρση μέσω συναγωγής (αιμοδιήθηση). Επομένως, ένας σάκος των 5 L σάκος που περιέχει προαναμεμειγμένο

διάλυμα συνδέεται για έγχυση ως προϊόν αιμοκάθαρσης, ενώ ένας άλλος σάκος είναι συνδεδεμένος για να εγχυθεί ως υγρό αντικατάστασης (Chung and Stewart, 2017).

## 2.6 Υβριδική θεραπεία – SLED

Η αργή διάλυση χαμηλής – απόδοσης (Slow Low – Efficiency Dialysis, SLED) είναι μια υβριδική θεραπεία που συνδυάζει την CRRT και την IHD. Στη βιβλιογραφία, μερικές φορές καλείται παρατεταμένη αιμοκάθαρση χαμηλής – απόδοσης, παρατεταμένη καθημερινή αιμοκάθαρση ή παρατεταμένη διαλείπουσα θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Τα κύρια πλεονεκτήματα της SLED είναι ότι μπορεί να πραγματοποιηθεί με ένα συμβατικό μηχάνημα IHD, δεν απαιτεί εξειδικευμένο εξοπλισμό, και απαιτεί λιγότερη αντιπηκτική αγωγή (Kumar et al., 2000).

Οι διαφορές μεταξύ της SLED και της IHD είναι η ροή και ο χρόνος. Στην SLED, η ροή του αίματος και του προϊόντος αιμοκάθαρσης κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 100 και 200 ml / min, ενώ στην IHD οι ρυθμοί ροής του αίματος και του προϊόντος αιμοκάθαρσης κυμαίνονται μεταξύ 350 – 400 ml / min και 700 – 800 ml / min, αντίστοιχα. Αντίθετα, ενώ ο χρόνος διεξαγωγής της IHD συνήθως περιορίζεται στις 4 ώρες, οι περισσότερες θεραπείες SLED διαρκούν 8 ώρες, και μπορούν να παραταθούν έως τις 24 ώρες (συνεχής SLED, continuous SLED, C-SLED) (Salahudeen et al., 2009). Πρακτικά, η C – SLED δεν διαφέρει από την CVVHD. Ωστόσο η πρώτη περιλαμβάνει συνήθως υψηλότερους ρυθμούς ροής του προϊόντος αιμοκάθαρσης. Διαφορετικά, η μόνη διαφορά είναι ότι η C – SLED χορηγείται με χρήση συμβατικών μηχανημάτων που χρησιμοποιούνται σε περιβάλλον εξωτερικών ασθενών, ενώ η CVVHD παραδίδεται με χρήση μηχανημάτων CRRT που χρησιμοποιούν προαναμεμιγμένα διαλύματα. Η SLED επιτρέπει πιο αργή κάθαρση της διαλυμένης ουσίας και του όγκου, σε σύγκριση με την IHD, με αποτέλεσμα μία πιο βελτιωμένη αιμοδυναμική σταθερότητα. Το κύριο μειονέκτημα της SLED, ιδιαίτερα όταν οι θεραπείες διαρκούν περισσότερο από 8 ώρες, είναι η αβεβαιότητα σχετικά με την κατάλληλη δοσολογία των βασικών φαρμάκων (όπως αντιβιοτικά) (Scoville and Mueller, 2013).

Παρατηρείται έλλειψη στοιχείων σύγκρισης μεταξύ της SLED και της CRRT. Μια πρόσφατη μετά – ανάλυση που εξέτασε 17 μελέτες (7 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και 10 μελέτες παρατήρησης) συνέκρινε την SLED με την CRRT. Οι ερευνητές εντόπισαν μία τάση

προς χαμηλότερη θνησιμότητα στις μελέτες παρατήρησης αλλά καμία διαφορά της θνησιμότητας στις τυχαιοποιημένες δοκιμές. Ωστόσο, αυτή η τάση προς βελτιωμένα αποτελέσματα με τη χρήση της SLED στις μελέτες παρατήρησης θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή λόγω της εγγενούς μεροληψίας τέτοιου είδους μελετών. Η μετά – ανάλυση ανέφερε επίσης ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ της CRRT και της SLED στα ποσοστά της νεφρικής υποκατάστασης, της απομάκρυνσης υγρών, της διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ και της κάθαρση (Zhang et al., 2015).

## 2.7 Περιτοναϊκή διάλυση

Η περιτοναϊκή κάθαρση χρησιμοποιεί τις ίδιες αρχές διάχυσης, όσμωσης και της υπερδιήθησης που εφαρμόζονται στην αιμοκάθαρση (Singh and Brenner, 2005). Στην περιτοναϊκή κάθαρση, η λεπτή ορρώδης μεμβράνη της περιτοναϊκής κοιλότητας χρησιμοποιείται ως φυσικό φίλτρο για την απομάκρυνση παραπροϊόντων και υγρών από το σώμα και τη ρύθμιση των ηλεκτρολυτών σε φυσιολογικά επίπεδα. Ο περιτοναϊκός καθετήρας κάθαρσης εμφυτεύεται χειρουργικά στην περιτοναϊκή κοιλότητα, κάτω από τον ομφάλιο λώρο, του ασθενή για την παροχή πρόσβασης. Πρόκειται για έναν εύκαμπτο σωλήνα σιλικόνης δια του οποίου διοχετεύεται υγρό διάλυμα με θρεπτικές ουσίες. Η διαδικασία της κάθαρσης περιλαμβάνει την ενστάλαξη ενός αποστειρωμένου διαλύματος κάθαρσης (συνήθως 1 έως 3L) μέσω του καθετήρα για μία περίοδο περίπου 10 λεπτών. Στη συνέχεια, το διάλυμα παραμένει στην περιτοναϊκή κοιλότητα για ένα συνταγογραφούμενο χρονικό διάστημα, κατά το οποίο τα μεταβολικά τελικά – προϊόντα και το εξωκυττάριο υγρό διαχέονται στο διάλυμα κάθαρσης. Στο τέλος του χρόνου παραμονής, το υγρό κάθαρσης αποχετεύεται από την περιτοναϊκή κοιλότητα, μέσω της βαρύτητας, σε μία αποστειρωμένη σακούλα, συμπαρασύροντας τα παραπροϊόντα (Porth, 2010).

Η περιτοναϊκή κάθαρση μπορεί να πραγματοποιηθεί στο σπίτι ή σε κέντρα κάθαρσης και να διεξαχθεί με τρεις κύριες μεθόδους: (i) με συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD), (ii) με νυκτερινή διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση (Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis, NIPD) και (iii) με συνεχή κυκλική περιτοναϊκή κάθαρση (Continuous Cycling Peritoneal Dialysis, CCPD) όπου και οι τρεις μέθοδοι παρουσιάζουν παραλλαγές στον αριθμό των ανταλλαγών και τον χρόνο παραμονής (Singh and

Brenner, 2005). Η πιο κοινή μέθοδος είναι η CAPD, μια διαδικασία αυτό – φροντίδας στην οποία το άτομο διαχειρίζεται μόνο του τη διαδικασία της κάθαρσης και τον τύπο του διαλύματος που χρησιμοποιείται (Porth, 2010). Η CAPD και η CCPD έχουν αποκτήσει ευρεία αποδοχή ως μέθοδοι κάθαρσης για παιδιά (Chan et al., 2002).

Τα πιθανά προβλήματα με την περιτοναϊκή κάθαρση περιλαμβάνουν λοίμωξη, δυσλειτουργία του καθετήρα, αφυδάτωση που προκαλείται από υπερβολική απομάκρυνση υγρών, υπεργλυκαιμία και κήλη. Η πιο σοβαρή επιπλοκή είναι η μόλυνση η οποία μπορεί να συμβεί στη θέση εξόδου του καθετήρα, στην υποδόρια διόδο ή στην περιτοναϊκή κοιλότητα (δηλαδή περιτονίτιδα) (Porth, 2010).



## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>: Χρόνια αιμοκάθαρση

### 3.1 Ιστορική αναδρομή της χρόνιας αιμοκάθαρσης

Από την αρχή της ανάπτυξης της θεραπείας με χρόνια αιμοκάθαρση στο Northwest Kidney Center το 1960, υπήρξαν πολλές εξελίξεις που έχουν βελτιώσει την αντιμετώπιση της νεφρικής νόσου τελικού – σταδίου χρησιμοποιώντας την τεχνική της αιμοκάθαρσης. Πριν από το 1960, η αιμοκάθαρση χρησιμοποιούνταν για τη θεραπεία της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, λόγω της ανάγκης εκτέλεσης μιας χειρουργική περικυψής για την πρόσβαση στο αγγειακό σύστημα του ασθενούς· απαραίτητο στοιχείο για την εκτέλεση μίας επιτυχούς αιμοκάθαρσης. Η ανάπτυξη της παροχέτευσης Scribner, το 1960, επέτρεψε την ανάπτυξη προγραμμάτων χρόνιας αιμοκάθαρσης (Quinton et al., 1960). Αυτά τα προγράμματα, που αρχικά ήταν πολύ περιορισμένα, καθίσταντο πιο εφικτά μετά την ανάπτυξη ενός πιο ανθεκτικού αρτηριοφλεβικού συριγγίου από Δρ. Cimino και τους συνεργάτες του, το 1966 (Brescia et al., 1966). Εν μέρει, αυτές οι εξελίξεις οδήγησαν στην ανάπτυξη μίας νομοθεσίας στο Κογκρέσο των ΗΠΑ που, ως μέρος των Τροποποιήσεων Κοινωνικής Ασφάλισης (Social Security Amendments) παρείχε κάλυψη μέσω της Medicare σε ασθενείς με ESRD (Rettig and Marks, 1983). Από τον Ιούλιο του 1973 που ξεκίνησαν οι εγγραφές για αυτό το πρόγραμμα, μόνο 11.000 ασθενείς υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (Evans et al., 1981). Μέχρι το 1990, σχεδόν 200.000 Αμερικανοί υποβλήθηκαν σε θεραπεία για ESRD (USRDS Annual Data Report, 1991), με τον ετήσιο ρυθμό να αυξάνεται κατά 5% για τα έτη 1984 – 1986 και 10% για τα έτη 1987 – 1989 (United States Renal Data System, 2002; Sicad, 1991). Ο αριθμός των ασθενών με ESRD που υποβάλλονταν σε θεραπεία άγγιξε τους 378.862, συμπεριλαμβανομένων 275.053 ασθενών που υποβάλλονταν σε διάλυση και 103.809 ασθενών που έλαβαν λειτουργικό μόσχευμα. Μεταγενέστερα στοιχεία του 2010 έδειξαν ότι ο αριθμός των ασθενών με ESRD είχε αυξηθεί στους 615.899, συμπεριλαμβανομένων 430.273 ασθενών που υποβάλλονταν σε διάλυση και 185.626 ασθενείς που έλαβαν λειτουργικό μόσχευμα (United States Renal Data System, 2013). Βάσει του μοντέλου Markov, υπολογίζεται ότι πάνω από 533.000 άνθρωποι στις ΗΠΑ θα υποβληθούν σε αιμοκάθαρση έως το 2022, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του Συστήματος Νεφρικών Δεδομένων των Ηνωμένων Πολιτειών (Collins et al., 2009). Παρόμοιες αυξήσεις παρατηρήθηκαν σε όλο τον δυτικό κόσμο (ANZDATA Registry, 2015; ERA – EDTA Registry, 2004; ERA – EDTA Registry, 2015).

## 3.2 Κόστος της χρόνιας αιμοκάθαρσης

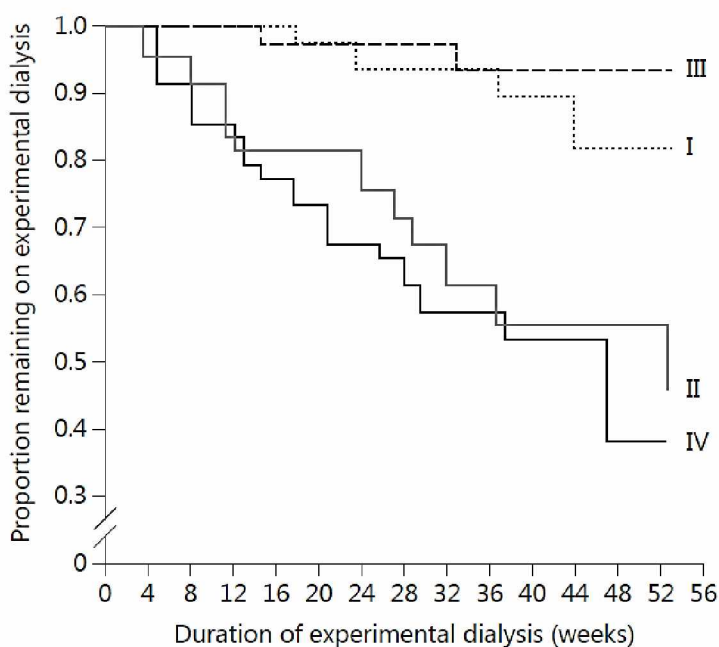
Το κόστος της παροχής φροντίδας σε ασθενείς με ESRD συνεχίζει να αυξάνεται. Το 2000, τα Centers of Medicare και Medicaid Services δαπάνησαν 14 δισεκατομμύρια δολάρια για το πρόγραμμα ESRD· ένα ποσό, το οποίο αυξήθηκε σε 34.3 δισεκατομμύρια δολάρια το 2010, με μέσο κόστος 87.945 USD ανά άτομο ανά έτος για ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (United States Renal Data System, 2013). Οι ενδονοσοκομειακές υπηρεσίες αντιπροσώπευαν το 38% αυτών των δαπανών, ενώ το 35% επιδίδονταν για τη φροντίδα εξωτερικών ασθενών, το 19% για το κόστος του ιατρού / προμηθευτή και το 8% για την χορήγηση φαρμακευτική αγωγής σε περιβάλλον εξωτερικών ασθενών. Όπως γίνεται αντιληπτό, ένα μεγάλο μέρος του κόστους φροντίδας ασθενών με ESRD οφείλεται στην νοσηρότητα, ίσως αποτέλεσμα ανεπαρκειών στη θεραπεία αιμοκάθαρσης. Ως εκ τούτου, ιδιαίτερη βάση θα πρέπει να δοθεί στη βελτίωση της «επάρκειας» της αιμοκάθαρσης με στόχο την μείωση της νοσηρότητας, της θνησιμότητας και του κόστους φροντίδας (Rocco, 2015).

## 3.3 Επάρκεια αιμοκάθαρσης

### 3.3.1 Πρώιμα στοιχεία

Με την ανάπτυξη της αιμοκάθαρσης παρατηρήθηκε μεγάλο ενδιαφέρον για τον προσδιορισμό της επαρκούς της δόσης. Έχει προταθεί μια ποικιλία μεθόδων για την μέτρηση της επάρκειας της αιμοκάθαρσης, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης του αζώτου ουρίας αίματος (Blood Urea Nitrogen, BUN) και της υπόθεσης του «τετραγωνικού μέτρου». Η πρώτη μεγάλη κλινική δοκιμή που μελέτησε τη δόση της αιμοκάθαρσης, η Εθνική Συνεργατική Μελέτη Αιμοκάθαρσης (National Cooperative Dialysis Study, NCDS), διεξήχθη στα τέλη της δεκαετίας του 1970. Μεταξύ των συμπερασμάτων της μελέτης σημειώθηκαν σημαντικά περισσότεροι θάνατοι στην ομάδα που παρουσίασε μεγάλη διάρκεια – υψηλή συγκέντρωση BUN σε σύγκριση με την ομάδα με σύντομη διάρκεια – χαμηλή συγκέντρωση BUN (Εικόνα 6) (Parker et al., 1983). Μια εκ νέου ανάλυση των δεδομένων της μελέτης, με τη χρήση τυπικής μηχανιστικής προσέγγισης, που εισήγαγε την έννοια του λόγου  $Kt / V$  για τον υπολογισμό της δόσης της αιμοκάθαρσης (όπου  $K$  είναι η κάθαρση της ουρίας,  $t$  είναι η διάρκεια κάθε συνεδρίας

αιμοκάθαρσης σε λεπτά και  $V$  είναι ο όγκος κατανομής της ουρίας), βρήκε ότι ο λόγος  $Kt / V$  ποικίλλει και σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την νοσηρότητα. Χρησιμοποιώντας αυτήν την προσέγγιση, το ποσοστό αποτυχίας για τιμές  $Kt / V \leq 0,8$  εκφράστηκε ως υψηλή σταθερή τιμή (55%) ενώ για τιμές  $Kt / V \geq 0,9$  εκφράστηκε ως χαμηλή σταθερή τιμή (10%), γεγονός που οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η επαρκής διάλυση για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση 3 φορές την εβδομάδα, ορίζεται από την παράδοση  $Kt / V = 1.0$  ανά θεραπεία και ότι  $Kt / V > 1.0$  ανά θεραπεία δεν θα προσέφερε κανένα εμφανές όφελος (Gotch and Sargent, 1985). Εντούτοις, μια επανεκτίμηση της βάσης δεδομένων NCDS από τον Keshaviah εντόπισε λανθασμένα δεδομένα, τα οποία προσαρμόστηκαν καταλληλότερα σε μια εκθετική συνάρτηση. Αυτή η εκ νέου ανάλυση πρότεινε ότι η παράδοση  $Kt / V > 1.0$  ανά θεραπεία οδηγεί σε ταυτόχρονη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων (Keshaviah, 1993).



**Εικόνα 6:** Επιβίωση ασθενών στην μελέτη NCDS. Ομάδα I - Μεγάλη διάρκεια και χαμηλό BUN, Ομάδα II - Μεγάλη διάρκεια και υψηλό BUN, Ομάδα III - σύντομη διάρκεια και χαμηλό BUN και Ομάδα IV – σύντομη διάρκεια και υψηλό BUN. Η μεγάλη διάρκεια ήταν περίπου 4.5 ώρες ενώ η σύντομη διάρκεια ήταν περίπου 3.25 ώρες. Το υψηλό BUN ήταν περίπου 105 – 110 mg / dl ενώ το χαμηλό BUN ήταν περίπου 70 – 75 mg / dl. Πηγή: Rocco, 2015. *Chronic Hemodialysis Therapy in the West*. *Kidney Diseases* 2015;1(3):178-186 (pp. 179, fig. 1)



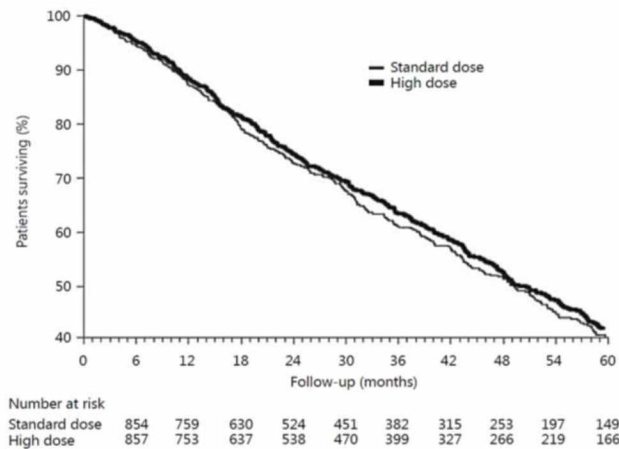
Η παροχή αιμοκάθαρσης σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών σε έναν αριθμό χωρών του πρώτου – κόσμου οδήγησε σε σύγκριση των ποσοστών θνησιμότητας ασθενών που υποβάλλονταν σε χρόνια αιμοκάθαρση, κατά χώρα. Μια μελέτη του Held και των συνεργατών του ανέφερε εκτιμήσεις 5ετούς θνησιμότητας για ασθενείς με ESRD για τα έτη 1983 – 1988, ελέγχοντας παράλληλα τις διαφορές ηλικίας και των ποσοστών σακχαρώδη διαβήτη, μεταξύ των χωρών. Το ποσοστό θνησιμότητας για τον πληθυσμό με ESRD στις ΗΠΑ ήταν 15% υψηλότερο σε σύγκριση με το πληθυσμό της Ευρωπαϊκής Ένωσης Διάλυσης και Μεταμοσχεύσεων (European Dialysis and Transplant Association, EDTA), και 30% υψηλότερο σε σύγκριση με τον πληθυσμό ESRD στην Ιαπωνία. Ένας από τους πιο πιθανούς λόγους για το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας που παρουσιάστηκε στους ασθενείς των ΗΠΑ ήταν το γεγονός ότι οι χρόνοι συνεδριών αιμοκάθαρσης ήταν μειωμένοι στις ΗΠΑ ως απόκριση στη μείωση του επιπέδου των αποζημιώσεων της Medicare για συνεδρίες αιμοκάθαρσης που εφαρμόστηκε από το 1983. Αυτή η αλλαγή στο επίπεδο αποζημίωσης οδήγησε επίσης σε μείωση του προσωπικού της μονάδας αιμοκάθαρσης ανά ασθενή. Επομένως, ο μέσος χρόνος θεραπείας και ο λόγος Kt / V για ασθενείς με ESRD στις ΗΠΑ ήταν 9.8 ώρες / εβδομάδα και 1.0, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις 12.1 ώρες / εβδομάδα και 1.3 στον πληθυσμό EDTA (Held et al., 1990). Τα δεδομένα από τον Held και τους συνεργάτες του (Held et al., 1990), καθώς και αρκετές μεγάλες παρατηρητικές μελέτες που μελέτησαν την συσχέτιση μεταξύ της δόσης της αιμοκάθαρσης και της θνησιμότητας (Collins et al., 1994; Hakim et al., 1994; Owen et al., 1993; Parker et al., 1994) υποστήριξαν την μείωση του ορίου της αναλογίας BUN για την επίτευξη «επαρκούς» αιμοκάθαρσης.

### 3.3.2 Πρόσφατα δεδομένα

Την ίδια περίπου εποχή, τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας χρηματοδότησαν μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή για τον έλεγχο του αντίκτυπου της δόσης και της ροής αιμοκάθαρσης στη θνησιμότητα σε χρόνιους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η μελέτη HEMO ήταν η πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που εξέτασε τα αποτελέσματα και των δύο παραμέτρων (δόση και επίπεδο ροής της αιμοκάθαρσης), όσον αφορά τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Σε αυτή την μελέτη συμμετείχαν 1.846 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε μια ομάδα τυπικής – δόσης (ισορροπημένη Kt / V ουρίας [eKt / V ουρίας] 1.0, που ισοδυναμεί περίπου με αναλογία μείωσης

της ουρίας κατά 65% και σε μία ομάδα υψηλής – δόσης αιμοκάθαρσης (eKt / V ουρίας 1.4, που ισοδυναμεί περίπου με αναλογία μείωσης της ουρίας κατά 75%), καθώς και σε μία ομάδα που χρησιμοποιούσε φίλτρο αιμοκάθαρσης χαμηλής – ροής και σε ομάδα που χρησιμοποιούνται φίλτρο αιμοκάθαρσης υψηλής – ροής. Η ροή ορίστηκε από την κάθαρση της β<sub>2</sub> μικροσφαιρίνης, με καθορισμένο φίλτρο αιμοκάθαρσης χαμηλής – ροής (κάθαρση β<sub>2</sub> μικροσφαιρίνης <10 ml / min) και φίλτρο αιμοκάθαρσης υψηλής – ροής (κάθαρση β<sub>2</sub> μικροσφαιρίνης ≥ 20 ml / min) (Daugirdas et al., 2004; Eknoyan et al., 2002).

Εντούτοις, κατά τη διάρκεια της μελέτης, εκφράστηκαν ανησυχίες σχετικά με το σκέλος της τυπικής δόσης της δοκιμής, δεδομένου ότι παρείχε υποτυπώδη δόση αιμοκάθαρσης. Αυτές οι ανησυχίες οδήγησαν σε τροποποίηση του πρωτοκόλλου με τις τυπικές και υψηλές δόσεις eKt / V ουρίας να αυξάνονται στο 1.05 και 1.45, αντίστοιχα. Παρά αυτές τις αρχικές ανησυχίες σχετικά με τον σχεδιασμό της μελέτης, ο σχετικός κίνδυνος (Relative Risk, RR) θνησιμότητας στην ομάδα υψηλής – δόσης (μέση eKt / V ουρίας 1.53 ± 0.09) έναντι της ομάδας τυπικής – δόσης (μέση eKt / V ουρίας 1.16 ± 0.08) δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφορά, με RR 0.96 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI] 0.84 – 1.10, p = 0.53) (Εικόνα 7). Η ανάλυση των υποομάδων έδειξε ότι οι γυναίκες που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση υψηλής – δόσης είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας, ενώ οι άνδρες είχαν υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας, που ωστόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Τα αποτελέσματα από τις ομάδες ροής της αιμοκάθαρσης ήταν επίσης αρνητικά, καθώς οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα υψηλής – ροής παρουσίασαν ποσοστό θνησιμότητας που δεν διέφερε από αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα χαμηλής – ροής (RR 0.92, 95% CI 0.81 – 1.05, p = 0.23). Εντούτοις, η post hoc ανάλυση αποκάλυψε ότι στην ομάδα υψηλής – ροής, υπήρξαν σημαντικές μειώσεις του κινδύνου θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια. Επιπλέον, οι συμμετέχοντες που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση για > 3.7 χρόνια είχαν χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας όταν τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα υψηλής – ροής (Daugirdas et al., 2004; Eknoyan et al., 2002).



**Εικόνα 7:** Καμπύλες επιβίωσης για την παρέμβαση δόσης στην μελέτη HEMO. Πηγή: Rocco, 2015. Chronic Hemodialysis Therapy in the West. *Kidney Diseases* 2015;1(3):178-186 (pp. 181, fig. 2)

Δύο άλλες τυχαιοποιημένες δοκιμές έχουν μελετήσει το ζήτημα της ροής της αιμοκάθαρσης. Κατά τη διάρκεια της προοπτικής κλινικής δοκιμής των Αποτελεσμάτων Διαπερατότητας της Μembrάνης (Membrane Permeability Outcome) εξετάστηκαν 738 περιπτώσεις ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες χαμηλής ή υψηλής ροής, με διαστρωμάτωση με βάση τα επίπεδα λευκωματίνης ορού ( $> 4 \text{ g / dl}$  ή  $\leq 4 \text{ g / dl}$ ). Τα ευρήματα της δοκιμής δεν εντόπισαν καμία σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ των δύο ομάδων· ωστόσο, στην υποομάδα της χαμηλής λευκωματίνης ορού, παρατηρήθηκε μειωμένη θνησιμότητα στην ομάδα υψηλής – ροής έναντι της ομάδας χαμηλής – ροής (RR 0.49, 95% CI 0.28 – 0.87) (Locatelli et al., 2009). Η μελέτη EGE ήταν μία παραγοντική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που συνέκρινε τις επιδράσεις των φίλτρων αιμοκάθαρσης υψηλής έναντι χαμηλής – ροής όσον αφορά την έκβαση σε θανατηφόρα και μη – θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάντα. Σε αυτή τη μελέτη με 704 συμμετέχοντες, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην πρωτογενή έκβαση μεταξύ των δύο διαφορετικών τύπων φίλτρων αιμοκάθαρσης (αναλογία κινδύνου [Hazard Ratio, HR] 0.73, 95% CI 0.49 – 1.08,  $p = 0.1$ ). Επίσης, μια post hoc ανάλυση αποκάλυψε ότι μεταξύ των συμμετεχόντων με αρτηριοφλεβικά συρίγγια ή σακχαρώδη διαβήτη, η χρήση φίλτρων αιμοκάθαρσης υψηλής – ροής βελτίωσε την επιβίωση χωρίς καρδιαγγειακά επεισόδια. Τέλος, μία μετά – ανάλυση αυτών των τριών δοκιμών έδειξε ότι η χρήση φίλτρων αιμοκάθαρσης υψηλής – ροής συσχετίστηκε με μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε σύγκριση με συμμετέχοντες που χρησιμοποιούσαν φίλτρα αιμοκάθαρσης χαμηλής – ροής (HR = 0.82, 95% CI 0.70 – 0.96) (30) (Palmer et al., 2012).



### 3.4 Τρέχοντα σχήματα αιμοκάθαρσης

Παρά τα αρνητικά αποτελέσματα της μελέτης HEMO, η δόση της αιμοκάθαρσης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, όπως μετράτε από το λόγο  $spKt / V$  ουρίας, ανυψώθηκε κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ τα τέλη της δεκαετίας 1990 και τις αρχές της δεκαετίας του 2000, ίσως εν μέρει λόγω της ευρείας δημοσιότητας που έλαβε η μελέτη HEMO (Eknouyan et al., 1995). Με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τα Centres for Medicare and Medicaid Services, ο λόγος  $spKt / V$  ουρίας ανά συνεδρία αιμοκάθαρσης αυξήθηκε από 1.39 το 1997 στο 1.52 το 2003 (Centers for Medicare and Medicaid Services, 2004). Δεδομένα διατομής από τη μελέτη “Αποτελέσματα Αιμοκάθαρσης και Πρότυπα Πρακτικής” (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study, DOPPS) που διεξήχθη το 2011 παρείχε πληροφορίες σχετικά με τις δόσεις της αιμοκάθαρσης που υιοθετήθηκαν από τις δυτικές χώρες. Ειδικότερα, δείχθηκε ότι, στις Δυτικές χώρες λιγότερο από το 5% των ασθενών υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση λιγότερο από τρεις φορές την εβδομάδα. Η μέση διάρκεια συνεδρίας αιμοκάθαρσης κυμαίνονταν συνήθως από 220 έως 245 λεπτά ανά συνεδρία, ενώ ο ρυθμός ροής του αίματος ήταν αρκετά μεταβλητός, με το υψηλότερο ποσοστό να παρατηρείται στη Βόρεια Αμερική ( $413 \pm 68$  ml / min), ακολουθούμενη από την Ευρώπη, την Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία ( $317 \pm 57$  ml / min) και το χαμηλότερο ποσοστό να παρατηρείται στην Ιαπωνία ( $202 \pm 29$  ml / min). Η δόση της αιμοκάθαρσης, όπως εκφράζεται από το τυποποιημένο λόγο  $Kt / V$ , ήταν αρκετά παρόμοια με εύρος 2.1 – 2.3, με τιμές χαμηλότερου εύρους να εμφανίζονται στην Ιαπωνία. Το ποσοστό των ασθενών με τυποποιημένο λόγο  $Kt / V < 2.0$  κυμαίνεται από < 13.8% στη Βόρεια Αμερική έως 25.3% στην Ιαπωνία. Τέλος, το ποσοστό των ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση περισσότερες από τρεις φορές ανά εβδομάδα κυμαίνονταν από 14% στην Σουηδία, 8% στην Ισπανία, 5% στον Καναδά, 4% στην Ιταλία, 2% στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία και < 1% σε ΗΠΑ, Γερμανία, Ιαπωνία, Γαλλία και Ηνωμένο Βασίλειο (Bieber et al., 2014).

## Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>: Αντιπηκτική αγωγή στην αιμοκάθαρση

### 4.1 Αιμοκάθαρση και πήξη του αίματος

Δεδομένου ότι η αιμοκάθαρση εφαρμόστηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1920 με μεμβράνες κολλιδίου και ιρουδίνη ως αντιπηκτικό, η πήξη έχει καταστεί ένας σημαντικός περιοριστικός παράγοντας της αποτελεσματικότητάς της. Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, το αίμα διοχετεύεται μέσω ενός εξωσωματικού κυκλώματος, που ενεργοποιεί την πήξη μέσω μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης του ασθενούς και του κυκλώματος. Οι αποφρακτικοί μικροθρόμβοι (ύποπτοι θρόμβοι) και οι μακροθρόμβοι (οπτικά εμφανείς θρόμβοι) στην σωλήνωση ή στα εξωτερικά φίλτρα της μεμβράνης αιμοκάθαρσης εμποδίζουν την αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης, αυξάνουν το κόστος και συμβάλλουν στην αναιμία του ασθενούς μέσω απώλειας αίματος (Claudel et al., 2020; Daugirdas et al., 2014).

#### 4.1.1 Αρχές της πήξης του αίματος

Η αιμόσταση ή πήξη μπορεί να οριστεί ως μια διαδικασία σχηματισμού θρόμβου ινώδους, το οποίο «σφραγίζει» μια θέση αγγειακής βλάβης χωρίς την ολική απόφραξη του αγγείου. Για το σκοπό αυτό, διεγείρεται μία πολύπλοκη σειρά πολλαπλών διεργασιών συμπεριλαμβανομένων δύο κυτταρικών στοιχείων και πολυάριθμων παραγόντων του πλάσματος με ενζυματική δραστηριότητα (1) για την ταχεία ενεργοποίηση της πήξης, (2) τον περιορισμό και τον επακόλουθο τερματισμό αυτής της ενεργοποίησης και (3) την απομάκρυνση του θρόμβου με ινωδόλυση (Fischer, 2007). Από τη δεκαετία του 1960, η κατανόηση της ομοιόστασης βασίζεται στο μοντέλο του καταρράκτη πήξης του αίματος. Η διαδικασία της πήξης θεωρείται ως «καταρράκτης» πρωτεολυτικών αντιδράσεων που καταλήγουν τελικά στο σχηματισμό ινώδους θρόμβου (Davie and Ratnoff, 1964; MacFarlane, 1964). Σε αυτό το μοντέλο, ο μηχανισμός της πήξης χωρίζεται σε δύο μονοπάτια (εξωγενές και εγγενές μονοπάτι), όπου σε κάθε μονοπάτι, οι παράγοντες πήξης είναι προένζυμα που μπορούν να μετατραπούν σε ενεργά ένζυμα. Η πήξη μπορεί να ξεκινήσει μέσω ενός εγγενούς μονοπατιού, που ονομάζεται έτσι επειδή όλα τα συστατικά είναι παρόντα στο αίμα, ή μέσω ενός εξωγενούς μονοπατιού, στο οποίο ο ιστικός παράγοντας (Tissue Factor, TF), μια πρωτεΐνη της υποενδοθηλιακής μεμβράνης των κυττάρων,

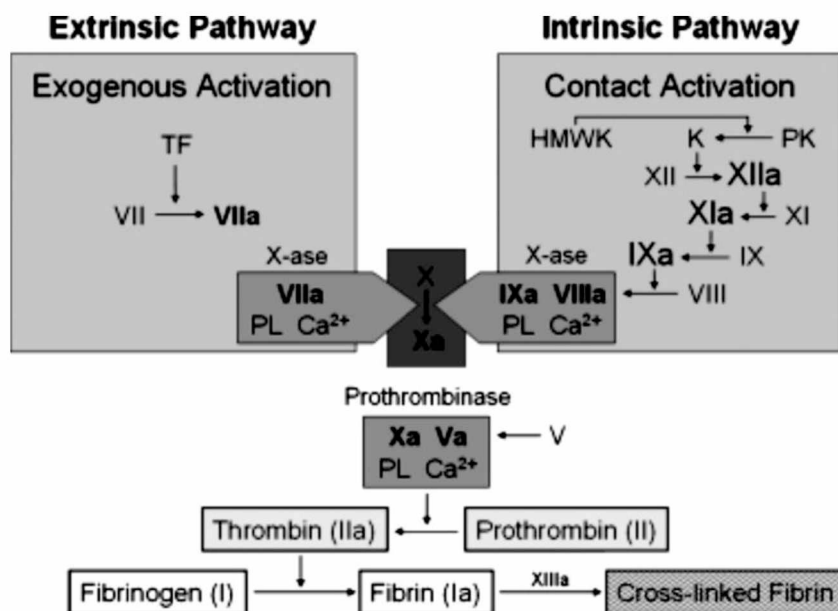
απαιτείται να προστεθεί στα κυκλοφορούντα στοιχεία. Η έναρξη οποιουδήποτε μονοπατιού έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του παράγοντα X και την τελική δημιουργία ινώδους θρόμβου μέσω ενός κοινού μονοπατιού (Luchtman – Jones and Broze, 1995; Ross, 2011).

Η διαδικασία της παραγωγής φιβρίνης πλάσματος περιγράφεται με βάση την κλασική έννοια του καταρράκτης πήξης, που περιλαμβάνει τη διαδοχική και συχνά επικαλυπτόμενη ενεργοποίηση προενζύμων ή ζυμογόνων σε ενεργά ενζύμα, μέσω εξωγενούς ή εγγενούς μονοπατιού (Εικόνα 9). Το εξωγενές μονοπάτι, το οποίο ενεργοποιείται με την έκφραση του TF συνήθως λόγω ενδοθηλιακής βλάβης. Ο TF είναι ένας συμπαράγοντας για την παραγωγή του ενεργοποιημένου παράγοντας VII (Factor VII, FVIIa). Το σύμπλεγμα TF – FVIIa (εξωγενής «X – άση» ή τενάση) ενεργοποιεί τον παράγοντα X και τον παράγοντα IX. In vivo, η πήξη ξεκινά κυρίως από το μονοπάτι TF (Rapaport and Rao, 1995).

Το εγγενές μονοπάτι, πιστεύεται ότι εμπλέκεται ευρέως στην ενεργοποίηση της πήξης σε τεχνητές επιφάνειες όπως για παράδειγμα σε μεμβράνες αιμοκάθαρσης, αλλά πολυάριθμα δεδομένα αμφισβητούν αυτή την υπόθεση (Frank et al., 2001). Εδώ, η επαφή με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες οδηγεί σε ενεργοποίηση του κινινογόνου υψηλού μοριακού βάρους (High Molecular Weight Kininogen, HMWH), της προκαλλικρεΐνης και του παράγοντα XII (Εικόνα 9). Ο ενεργοποιημένος παράγοντας XII (activated Factor XII, FXIIa) ενεργοποιεί το FXI και το FXIa ενεργοποιεί τον παράγοντα IX. Ο παράγοντας IXa και ο παράγοντας VIIIa σχηματίζουν το εγγενές σύμπλοκο ενζύμων «X – άση», που ενεργοποιεί τον παράγοντα X σε FXa. Επομένως, και τα δύο μονοπάτια συγκλίνουν στην παραγωγή του FXa, που είναι ο κεντρικός ενεργοποιητής του επακόλουθου κοινού μονοπατιού. Τα FXa και FVa σχηματίζουν το σύμπλοκο προθρομβινάσης, το οποίο μετατρέπει την προθρομβίνη (FII) στη δραστική πρωτεάση θρομβίνης (FIIa). Τέλος, η θρομβίνη μετατρέπει το διαλυτό ινωδογόνο σε αδιάλυτο ινώδες, το οποίο στη συνέχεια σταθεροποιείται με το FXIIIa για να σχηματίσει σταθερούς θρόμβους αίματος. Ο μηχανισμός συγκρότησης και η λειτουργία των προαναφερόμενων ενζυμικών συμπλόκων απαιτούν ανιονικές φωσφολιπιδικές επιφάνειες και ιόντα ασβεστίου (Fischer, 2007).

Η διαδικασία πήξης τερματίζεται από κυκλοφορούντες αναστολείς του ενζύμου αντιθρομβίνη και ανασταλτικούς παράγοντες του μονοπατιού TF. Κατά τον σχηματισμό θρόμβου, η θρομβίνη συνδέεται με τη θρομβομοντουλίνη. Λόγω της επακόλουθης αλλαγής της διαμόρφωσης, η εξειδίκευση του υποστρώματος της θρομβίνης δεν επιτρέπει πλέον την

ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ή τη διάσπαση της θρομβίνης. Αντίθετα, η θρομβίνη ενεργοποιεί το αντιπηκτικό μονοπάτι της πρωτεΐνης C, τερματίζοντας κατά αυτό τον τρόπο τη δική του παραγωγή και δραστηριότητα (Fischer, 2007).



**Εικόνα 8:** Καταρράκτης πλασματικής πήξης. Το εξωγενές και το εγγενές μονοπάτι της ενεργοποίησης συγκλίνουν και καταλήγουν σε ενζυμικά συμπλέγματα μετατροπής του παράγοντα X σε Xa. Ο παράγοντας Xa είναι μέρος του συμπλέγματος της προθρομβινάσης, το οποίο ενεργοποιεί την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη είναι το τελικό βασικό ένζυμο μετατροπής του διαλυτού ινωδογόνου σε αδιάλυτο ινώδες. Πηγή: Fischer, 2007. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. Hemodialysis International 2007;11:178-189 (pp. 178, figure 1)

Ενώ αυτό το μοντέλο ταιριάζει με τις εργαστηριακές εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου, δηλαδή του χρόνου προθρομβίνης (Prothrombin Time, PT) και του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (activated Partial Thromboplastin Time, aPTT), δεν εξηγεί επαρκώς ορισμένες κλινικές παρατηρήσεις, οι οποίες αμφισβητούν την ύπαρξη 2 ανεξάρτητων μονοπατιών ενεργοποίησης, *in vivo*. Ως εκ τούτου, το πιο πρόσφατο μοντέλο πήξης που έχει προταθεί είναι το γνωστό κυτταρικό μοντέλο πήξης και περιλαμβάνει 3 επικαλυπτόμενα στάδια έναρξης σε κύτταρα που φέρουν TF· την έναρξη, την ενίσχυση στα αιμοπετάλια, και τη διάδοση στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων (Hoffman and Monroe, 2001; Monroe and Hoffman, 2006). Αυτό το μοντέλο είναι αποτέλεσμα της ανακάλυψης ότι η έκθεση



του αίματος σε κύτταρα που εκφράζουν τον TF στην επιφάνειά τους είναι απαραίτητη και επαρκής για την έναρξη της πήξης του αίματος *in vivo* (Hoffman and Munroe, 2005).

Η αρχική αιμοστατική απόκριση για τη διακοπή της αιμορραγίας είναι ο σχηματισμός ενός συμπλόκου αιμοπεταλίων στο σημείο τραυματισμού του αγγειακού τοιχώματος. Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται από ένα πλήθος ερεθισμάτων, με περισσότερο ισχυρά τη θρομβίνη και το κολλαγόνο πήξης (Fischer, 2007). Σε αυτό το μοντέλο, η πήξη απαιτεί κύτταρα ή κυτταρικά υπολείμματα που εκφράζουν TF και αιμοπετάλια. Ο TF δεν είναι παρόν στην επιφάνεια του αγγειακού ενδοθηλίου αλλά υπάρχει εντός των κυτταρικών μεμβρανών που περιβάλλουν το αγγείο, όπου εκτίθεται στο αίμα μόνο μετά από διάρρηξη του ενδοθηλίου ή ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων ή μονοκυττάρων. Κατά την ενεργοποίηση, τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στην υποενδοθηλιακή μήτρα, συσσωματώνονται, εκκρίνουν το κοκκώδες περιεχόμενό τους και εκθέτουν προπηκτικά φωσφολιπίδια όπως η φωσφατιδυλοσερίνη (Fischer, 2007). Τα κυτταρικά μικροσωματίδια (Microparticles, MPs) είναι μεμβρανικά θραύσματα που προέρχονται από πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων κατά τη διάρκεια διαφόρων καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένης της αναδιαμόρφωσης, της ενεργοποίησης και της απόπτωσης (Osterud and Bjorklid, 2006). Αυτά τα MPs έχει αποδειχθεί ότι εκφράζουν τον TF, συμβάλλοντας σημαντικά στην θρόμβωση (Amabile et al., 2005).

Τα επίπεδα των MPs είναι ήδη αυξημένα σε ασθενείς με νεφρική νόσο, αλλά αυξάνονται ακόμη πιο πολύ σε περιπτώσεις ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Πιθανές εξηγήσεις για την αύξηση των επιπέδων MPs περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος εντός του φίλτρου της μεμβράνης αιμοκάθαρσης, το φαινόμενο της διάτμησης των κυττάρων κατά τη διέλευση τους μέσω του καθετήρα και του εξωσωματικού κυκλώματος, και σε ένα μικρότερο βαθμό, στο εξωτερικό φίλτρο της μεμβράνης αιμοκάθαρσης (Daniel et al., 2006).

#### **4.1.2 Αιμοστατικές ανωμαλίες της ουραιμίας στη νεφρική ανεπάρκεια**

Αν και η αιμοκάθαρση απαιτεί αντιπηκτική αγωγή για την αποτροπή της πήξης του εξωσωματικού κυκλώματος, είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι πολλοί ουραιμικοί ασθενείς έχουν αιμορραγική διάθεση. Η παθογένεση της ουραιμικής αιμορραγίας είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει ελαττώματα σε όλα τα στάδια της αιμόστασης των αιμοπεταλίων, συμπεριλαμβανομένης της προσκόλλησης, της έκκρισης και της συσώρευσης. Στους

ουραιμικούς ασθενείς, ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι συνήθως εντός του φυσιολογικού εύρους ή ελαφρώς χαμηλός (Πίνακας 3) (Deykin, 1983; Galbusera et al., 2009).

**Πίνακας 3:** Παράγοντες που επηρεάζουν την αιμόσταση σε ουραιμικούς ασθενείς. Πηγή: Ross, 2011. Anticoagulation in intermittent hemodialysis: pathways, protocols and pitfalls. Vet Clin Small Anim 2011;31:163-175 (pp. 165, box 1

<p><i>Platelet-related factors</i></p> <p>Defective activation of glycoprotein IIb-IIIa receptors</p> <p>Abnormal intracellular calcium mobilization</p> <p>Reduced intracellular ADP and serotonin levels</p> <p>Decrease in dense granule content</p> <p><i>Vessel wall-related factors</i></p> <p>Abnormal platelet adhesion</p> <p>Decreased von Willebrand factor activity</p> <p>Enhanced nitric oxide and prostacyclin production</p> <p><i>Blood-related factors</i></p> <p>Anemia</p> <p>Erythropoietin deficiency</p> <p>Altered blood rheology</p> <p><i>Other factors</i></p> <p>Drugs: <math>\beta</math>-lactam antibiotics, nonsteroidal antiinflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants</p> <p>Comorbid conditions: gastrointestinal ulceration</p> <p>Invasive procedures: surgery, biopsy, feeding tube, intravenous catheter placement</p> <p>Uremic toxins</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### **Παράγοντας von Willebrand**

Αν και τα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand (von Willebrand factor, vWf) είναι συνήθως φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα σε ασθενείς με νεφρική νόσο, ένα λειτουργικό ελάττωμα στην αλληλεπίδραση μεταξύ του vWf με το γλυκοπρωτεϊνικό σύμπλεγμα IIb/IIIa σε ουραιμικούς ασθενείς αναστέλλει τις αλληλεπιδράσεις αιμοπεταλίων – αγγειακού τοιχώματος, συμβάλλοντας σε αιμορραγία (Rabolink et al., 1994).



## **Προστακυκλίνη και μονοξειδίο του αζώτου**

Σε σύγκριση με υγιή άτομα – ελέγχου, οι ουραιμικοί ασθενείς παράγουν επίσης υπερβολικές ποσότητες προστακυκλίνης και μονοξειδίο του αζώτου, με τα αυξημένα επίπεδά τους να συμβάλλουν στην αιμορραγική διάθεση (Noris et al., 1993). Η προστακυκλίνη είναι ένας ισχυρός αναστολέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και ο σημαντικότερος ρυθμιστής της παραγωγής του κυκλικού AMP (Zwaginga et al., 1990). Το μονοξειδίο του αζώτου είναι ένας ισχυρός ρυθμιστής του αγγειακού τόνου που περιορίζει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο και την αλληλεπίδραση μεταξύ των αιμοπεταλίων αυξάνοντας τον σχηματισμό της κυτταρικής κυκλικής GMP (Noris and Remuzzi, 1999).

## **Συννοσηρότητες και φαρμακευτική αγωγή**

Εκτός από την αιμορραγική διάθεση που σχετίζεται με την ουραιμία, οι ασθενείς με ουραιμία μπορεί επίσης να έχουν συννοσηρότητες και / ή να λαμβάνουν φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση και επομένως να επιδεικνύουν προδιάθεση για αιμορραγικές επιπλοκές (Ross, 2011).

## **Χρόνια νεφρική νόσος και νεφρική νόσος τελικού – σταδίου**

Περαιτέρω, πολυάριθμες αιμοστατικές ανωμαλίες, έχουν βρεθεί και μπορεί να ευθύνονται για τον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης σε ασθενείς με ESRD, όπως για παράδειγμα η υψηλή επίπτωση συστημικής φλεγμονής, διάχυτης ενδοθηλιακής βλάβης ή ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και των μονοκυττάρων (Mercier et al., 2001; Naumnik et al., 2002; Pawlak et al., 2003), σημαντικά υψηλότερο αριθμός MPs (Ando et al., 2002), μειωμένα επίπεδα και δράση της αντιθρομβίνης (Kyshiya et al., 2003; Vaziri et al., 1994), ελλείψεις των αντιπηκτικών πρωτεϊνών C και S (Kushiya et al., 2003; Nampoory et al., 2003; Vaziri et al., 1994), αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (Nampoory et al., 2003), μείωση της δραστηριότητας της αντιπηκτικής πρωτεΐνης C με αναστολείς (Faioni et al., 1991; Nampoory et al., 2003) ή / και ενεργοποίηση του μονοπατιού TF πήξης έχει βρεθεί (Mercier et al., 2011). Από κοινού, όλες οι παραπάνω καταστάσεις μπορεί να προκαλέσουν υπερπηκτικότητα (Fischer, 2007). Αυτές οι

πολύπλοκες αιμοστατικές ανωμαλίες έχουν συνδεθεί όχι μόνο με θρόμβωση αλλά και με προοδευτική αθηροσκλήρωση, μια συχνή κατάσταση σε ασθενείς με ESRD (Kushiya et al., 2003; Naumnik et al., 2002).

### **Αιμοκάθαρση**

Η συσσώρευση ουραιμικών τοξινών προκαλεί σύνθετες διαταραχές του συστήματος πήξης. Η ουραιμία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αιμορραγική τάση, η οποία ενισχύεται περαιτέρω με τη χρήση αντιπηκτικών παραγόντων κατά τις διαδικασίες εξωσωματικής κάθαρσης του αίματος. Αντίθετα, ο σχηματισμός θρόμβου και η ανάπτυξη θρόμβωσης μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση υψηλής αιματικής ροής, με την πνευμονική εμβολή να είναι πιο συχνή (Tveit et al., 2002). Επιπρόσθετα, ασθενείς σε χρόνια διαλείπουσα αιμοκάθαρση υποφέρουν συχνά από θρόμβωση της αγγειακής πρόσβασης (Namproogy et al., 2003), με τον κίνδυνο να είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε μοσχεύματα πολυτετραφθοροαιθυλενίου σε σύγκριση με τα αρτηριοφλεβικά συρίγγια (Culp et al., 1995).

#### **4.1.3 Ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης στο εξωσωματικό κύκλωμα**

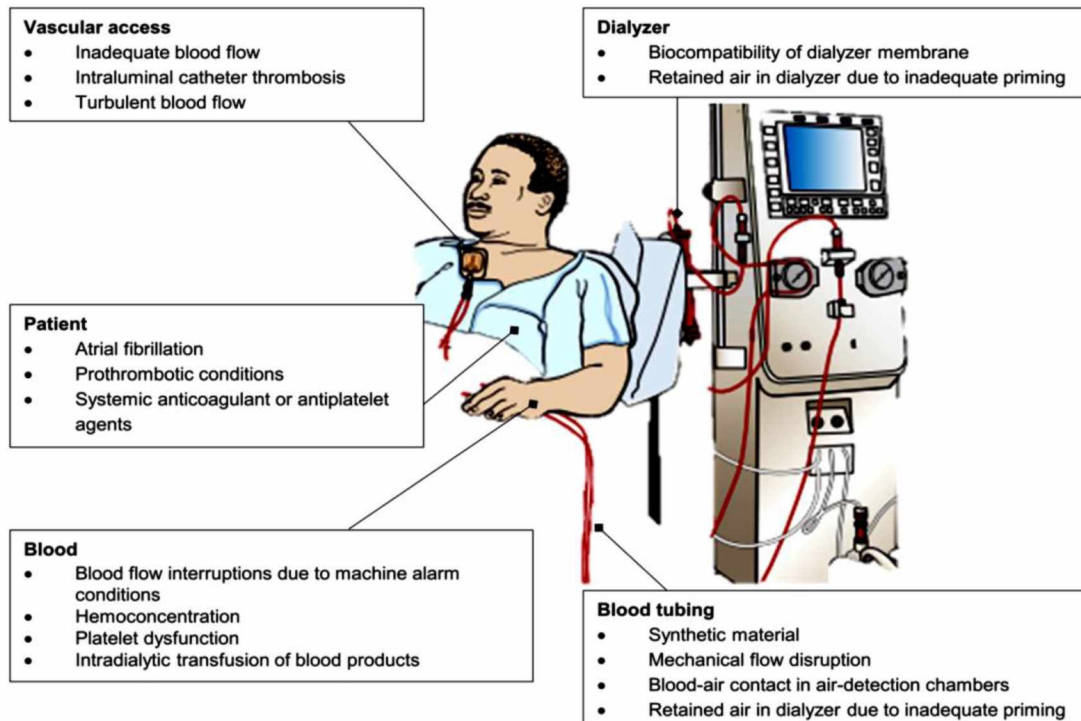
Τόσο το εξωγενές όσο και το εγγενές μονοπάτι μπορεί να πυροδοτήσουν την θρόμβωση στο εξωσωματικό κύκλωμα (Ross, 2011). Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης παρατηρείται τυρβώδης ροή αίματος και υψηλοί ρυθμοί διατημητικής τάσης (Sprijker et al., 2003) που μπορεί να προκαλέσουν ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων είτε μέσω του εγγενούς μονοπατιού και τελικά να οδηγήσουν σε απελευθέρωση του TF ή εναλλακτικά μέσω πυροδότησης του TF απευθείας από το εξωγενές μονοπάτι (Fischer, 2007; O' Brien, 1990). Επίσης, το πιο κοινό στοιχείο που διεγείρει την πήξη του εξωσωματικού κυκλώματος είναι ο μειωμένος ρυθμός της αιματικής ροής, συνήθως ως αποτέλεσμα μηχανικών ανωμαλιών στην αγγειακή πρόσβαση ή στο εξωσωματικό κύκλωμα (Swartz, 1979; Swartz, 1981). Όταν η ροή αίματος είναι αργή, τα αιμοπετάλια μπορούν να συνδεθούν με το ινωδογόνο που είναι προσκολλημένο στην τεχνητή επιφάνεια του εξωσωματικού κυκλώματος μέσω του υποδοχέα GPIIb / IIIa. Η δέσμευση στον υποδοχέα και ο σχηματισμός της θρομβίνης μέσω ενεργοποίησης επαφής έχουν ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση αιμοπεταλιακών προϊόντων, την συσσώματωση των αιμοπεταλίων και την ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης (Ross, 2011).

Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια μπορεί να συσσωματωθούν και να προσκολληθούν στο εξωτερικό φίλτρο της μεμβράνης αιμοκάθαρσης (Bonomini et al., 1999; Gawaz et al., 1994). Η βιο – ασυμβατότητα μεταξύ του αίματος και του συνθετικού εξωσωματικού κυκλώματος οδηγεί σε σύνθεση προπηκτικών μεσολαβητών που προάγουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων (Boyer and Swartz, 1991; Craddock et al., 1977; Hakim et al., 1984). Η συσσωμάτωση ακολουθείται από την ενεργοποίηση και των δύο κυτταρικών τύπων. Η κυκλοφορία του αίματος μέσω των σωληνώσεων και των συσκευών και η προσκόλλησή του σε τεχνητές επιφάνειες, ενεργοποιούν λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια λόγω διατμητικού στρες και πυροδοτούν την απελευθέρωση του TF μέσω της μεμβράνης των μικροσωματιδίων (Davenport, 2009; Davenport, 2011; Gorbet and Sefton, 2001).

Εκτός από την κυτταρική ενεργοποίηση, η επαφή του αίματος με τις τεχνητές επιφάνειες προκαλεί ενεργοποίηση της πλασματικής πήξης (Basmadjian et al., 1997). Η πήξη σε τεχνητές επιφάνειες θεωρείται ότι εμφανίζεται κυρίως μέσω του εγγενούς μονοπατιού (ενεργοποίηση επαφής), που περιγράφηκε παραπάνω. Ο βαθμός με τον οποίο ενεργοποιείται ο καταρράκτης πήξης καθορίζεται από τη ροή του αίματος και την τοπική συγκέντρωση του παράγοντα XIIa. Επιπρόσθετα μέσω του εγγενούς μονοπατιού, οι διαδικασίες εξωσωματικής κάθαρσης του αίματος ενεργοποιούν επίσης το εξωγενές μονοπάτι της πήξης (TF) (Frank et al., 2001).

Η σύνθεση του εξωτερικού φίλτρου της μεμβράνης αιμοκάθαρσης και των σωληνώσεων αίματος φαίνεται να επηρεάζει την έκταση της προσκόλλησης και της ενεργοποίησης της πήξης (Gawaz et al., 1999). Τα εξωτερικά φίλτρα της μεμβράνης αιμοκάθαρσης με Cuprophane έχουν συσχετιστεί με την μεγαλύτερη πήξη σε σύγκριση με τις μεμβράνες από πολυακρυλονιτρίλιο, πολυσουλφόνη ή πολυμεθυλομηλονυλοξικού (Berrettini et al., 1981; Doccì et al., 1984; Knudson and Nielsen, 1984; Moll et al., 1990; Schmitt et al., 1987; Sreeharan et al., 1982). Ακόμη και η σύσταση των σωληνώσεων αίματος μπορεί να εμπλέκεται, με το καουτσούκ σιλκόνης να σχετίζεται με μεγαλύτερη συσσώρευση αιμοπεταλίων και ινώδους σε σύγκριση με τα πλαστικά υλικά (Bjornson, 1978). Αυτοί οι προθρομβογόνοι μηχανισμοί επιδεινώνονται από υποκείμενες διαταραχές πήξης σε ασθενείς με ESKD που παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής, ενδοθηλιακής βλάβης και άλλες προθρομβωτικές συννοσηρότητες. Η χρήση της σωληνώσεως από σελοφάν και της μη – κλασματοποιημένης ηπαρίνης τη δεκαετία του 1940 οδήγησε στην πρώτη πρακτική εφαρμογή της αιμοκάθαρσης επιτρέποντας τη διαρκή βατότητα του κυκλώματος αιμοκάθαρσης (Cameron, 2000). Ενώ η πήξη του κυκλώματος αποτελεί

σημαντικό παράγοντα κινδύνου για μειωμένη αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης, η ανησυχία πρέπει επίσης να εξισορροπηθεί έναντι του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας λόγω ουραιμικής δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων και της θεραπείας με συστηματικούς αντιπηκτικούς / αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες (Elliott et al., 2007).



**Εικόνα 9:** Παράγοντες που εμπλέκονται στην πήξη του κυκλώματος αιμοκάθαρσης. Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, το αίμα του ασθενούς εκτίθεται σε πολλές ουσίες, συμπεριλαμβανομένων της σωλήνωσης του αίματος, των θαλάμων και των κεφαλών, και του εξωτερικού φίλτρου της μεμβράνης αιμοκάθαρσης. Αυτές οι επιφάνειες παρουσιάζουν μεταβλητούς βαθμούς θρομβογένεσης και ενεργοποιούν το εγγενές σύστημα πήξης, τον ιστικό παράγοντα, τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια. Οι παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή βρίσκονται σε αλληλεπίδραση με τους παράγοντες που σχετίζονται με το εξωσωματικό κύκλωμα και οδηγούν συλλογικά στον σχηματισμό μικρο- ή μακροθρόμβων κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Πηγή: Claudel et al., 2020. Anticoagulation in hemodialysis: A narrative review. *Seminars in Dialysis* 2020;00:1-13 (pp. 2, figure 1)

Εντός του εξωσωματικού κυκλώματος, τόσο το εξωτερικό φίλτρο της μεμβράνης αιμοκάθαρσης όσο και άλλα συστατικά, όπως οι βελόνες ή οι καθετήρες που χρησιμοποιούνται για την αγγειακή πρόσβαση, οι γραμμές αίματος, η σωλήνωση, οι αρτηριακές και φλεβικές παγίδες φυσαλίδων, οι θάλαμοι αρτηριακής και φλεβικής πίεσης και οι κεφαλές των φίλτρων της μεμβράνης συμβάλλουν στον κίνδυνο θρομβογένεσης. Οι θάλαμοι αρτηριακής και φλεβικής

πίεσης είναι ιδιαίτερα θρομβογόνοι επειδή η ροή του αίματος είναι πιο αργή και σε ορισμένες περιοχές μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και στάση του αίματος (αιμόσταση). Επιπλέον, η διεπαφή του αέρα και του αίματος και η τυρβώδης ροή εντός των αρτηριακών και φλεβικών παγίδων φυσαλίδων είναι γνωστοί επαγωγείς του καταρράκτη πήξης. Περαιτέρω παράγοντες κινδύνου για πρόωρη απόφραξη του εξωσωματικού κυκλώματος είναι η αργή ροή αίματος, ο υψηλός αιματοκρίτης, και οι μεταγγίσεις αίματος στο εξωσωματικό κύκλωμα. Επίσης, η πιθανότητα πήξης του κυκλώματος αυξάνεται με την αιμοσυγκέντρωση που προκαλείται από την αφυδάτωση, την εκτεταμένη υπερδιήθηση ή τη χορήγηση συσκευασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (Εικόνα 8, Πίνακας 4) (Fischer, 2007; Ross, 2011).

**Πίνακας 4:** Τεχνικοί ή μηχανικοί παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στην πήξη στο εξωσωματικό κύκλωμα. Πηγή: Ross, 2011. Anticoagulation in intermittent hemodialysis: pathways, protocols and pitfalls. Vet Clin Small Anim 2011;31:163-175 (pp. 166, box 2)

<i>Blood-related factors</i>
Low blood flow rates
Inadequate blood flow due to catheter positioning or access recirculation
Frequent interruption of blood flow due to machine alarm conditions
High ultrafiltration rate
High hematocrit
Intradialytic transfusion of blood products
<i>Circuit-related factors</i>
Retained air in dialyzer or lines due to inadequate priming
Inadequate priming of heparin infusion line
Biocompatibility of dialyzer membrane
<i>Anticoagulation-related factors</i>
Inadequate loading dose of heparin
Insufficient time lapse after loading the dose for systemic anticoagulation
Inadequate dose/setting of the heparin constant rate infusion pump
Delayed starting of heparin pump/failure to release line clamp
Early termination of heparin constant rate infusion

#### 4.1.4 Αξιολόγηση της πήξης του αίματος

Η προσεκτική παρακολούθηση του εξωσωματικού κυκλώματος κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης μπορεί να παρέχει πολλούς δείκτες πιθανών προβλημάτων πήξης (Πίνακας 5) (Ross, 2011). Μία απλούστερη μέθοδος αξιολόγησης της πήξης του εξωσωματικού κυκλώματος είναι η οπτική αξιολόγηση (Εικόνα 10). Πολύ σκούρο αίμα εντός του εξωσωματικού κυκλώματος,



ραβδώσεις εντός του φίλτρου της μεμβράνης αιμοκάθαρσης ή παρουσία ινώδους στα τοιχώματα των αρτηριακών ή φλεβικών θαλάμων μπορεί να υποδηλώνουν θρόμβωση που θα πρέπει να αξιολογηθεί περαιτέρω με έκπλυση του κυκλώματος με φυσιολογικό ορό, με παράλληλη προσωρινή απόφραξη της γραμμής του αρτηριακού αίματος (Ross, 2011). Επίσης οι πιέσεις στο εξωσωματικό κύκλωμα, τυπικά μετρούμενες στους θαλάμους αρτηριακής και φλεβικής πίεσης, μπορεί επίσης να υποδεικνύουν προβλήματα πήξης και επικείμενο θρόμβο. Μετά από κάθε συνεδρία, αιμοκάθαρσης, η επιθεώρηση του βαθμού πήξης των ινών του φίλτρου της μεμβράνης αιμοκάθαρσης παρέχει πληροφορίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την προσαρμογή του αντιπηκτικού σχήματος για μετέπειτα συνεδρίες (Claudel et al., 2020; Ross, 2011).

Μετά από κάθε θεραπεία, το εξωτερικό φίλτρο της μεμβράνης αιμοκάθαρσης κάθε ασθενούς θα πρέπει να επιθεωρείται προσεκτικά και καταγράφεται ο βαθμός πήξης των ινών. Μια ποσοτική αξιολόγηση της πήξης εντός του φίλτρου της μεμβράνης αιμοκάθαρσης περιλαμβάνει την μέτρηση του όγκου της δέσμης ινών (Fiber Bundle Volume, FBV) ή του υπολειπόμενου όγκου εντός του διαμερίσματος αίματος του φίλτρου στο τέλος κάθε συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Ο FBV είναι εύκολο να μετρηθεί *in vitro* και αποτελεί το κύριο κριτήριο που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της καταλληλότητας και επαναχρησιμοποίησης ενός φίλτρου αιμοκάθαρσης. Κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης, ο FBV μπορεί να μετρηθεί για να παρέχει μια αξιολόγηση σε πραγματικό χρόνο της πήξης των ινών του φίλτρου αιμοκάθαρσης. (Krivitski et al., 1998; Ross, 2011). Η πήξη του φίλτρου μπορεί επίσης να παρακολουθείται σε πραγματικό χρόνο χρησιμοποιώντας υπερηχητικούς αισθητήρες, που είναι τοποθετημένοι πριν και μετά από το φίλτρο της μεμβράνης αιμοκάθαρσης, συνδεδεμένους με ένα σύστημα παρακολούθησης της αιμοκάθαρσης (Transonic HD01 Hemodialysis Monitor, Transonic Systems Inc, Ithaca, NY, USA) και έναν υπολογιστή με κατάλληλο λογισμικό (Ross et al., 2011; Ross et al., 2018). Υπάρχουν δύο μέθοδοι μέτρησης του FBV χρησιμοποιώντας αυτό το σύστημα. Η πρώτη μέθοδος βασίζεται σε bolus έγχυσης φυσιολογικού ορού και απαιτεί μετρήσεις και από τους δύο αισθητήρες, ενώ η δεύτερη μέθοδος βασίζεται σε μια σταδιακή αλλαγή στην υπερδιήθηση και απαιτεί μόνο τον φλεβικό αισθητήρα. Το πλεονέκτημα της αξιολόγησης της πήξης σε πραγματικό χρόνο είναι η ικανότητα αλλαγής της δόσης της αντιπηκτικής αγωγής ή η διακοπή της συνεδρίας πριν λάβει χώρα σημαντική πήξη και επακόλουθη απώλεια αίματος στο φίλτρο της μεμβράνης αιμοκάθαρσης (Claudel et al., 2020; Ross, 2011).



Μια τεχνική μικρό – υπολογιστικής τομογραφίας (Computed Tomography, CT), που αναπτύχθηκε πρόσφατα, προσφέρει τη δυνατότητα αντικειμενικής αξιολόγησης των επιδράσεων της πήξης διαφόρων τύπων φίλτρου και αντιπηκτικών στρατηγικών (Vanommeslaeghe et al., 2018; Vanommeslaeghe et al., 2019). Η ικανότητα αντικειμενικής αξιολόγησης της βατότητας των ινών σε ολόκληρη την έκταση της μεμβράνης, και όχι μόνο των οπτικά παρατηρούμενων εξωτερικών ινών, με αυτοματοποιημένο τρόπο, μπορεί να παρέχει μια πιο ακριβή αξιολόγηση της πήξης του φίλτρου της μεμβράνης αιμοκάθαρσης σε μελλοντικές μελέτες (Vanommeslaeghe et al., 2018).

**Πίνακας 5:** Σημεία πήξης στο εξωσωματικό κύκλωμα. Πηγή: Ross, 2011. Anticoagulation in intermittent hemodialysis: pathways, protocols and pitfalls. Vet Clin Small Anim 2011;31:163-175 (pp. 163, box 3)

Very dark blood
Dark streaks in the dialyzer
Foaming or clot formation in the venous trap
Clots at the arterial header
Increased arterial pressure with a decrease in venous pressure
Clotting in arterial chamber or dialyzer
Increase in venous pressure
Clotting in venous return
Decrease in fiber bundle volume



**Εικόνα 10:** Η οπτική επιθεώρηση του θαλάμου αρτηριακής πίεσης του κυκλώματος αποκαλύπτει έναν θρόμβο ινώδους που έχει σχηματιστεί στη διεπιφάνεια αίματος – αέρα. Το επίπεδο του αίματος στον θάλαμο είναι μειωμένο, και ο φυσιολογικός ορός μπορεί να φανεί παγιδευμένος πάνω από τον θρόμβο. Πηγή: Ross, 2011. Anticoagulation in intermittent hemodialysis: pathways, protocols and pitfalls. Vet Clin Small Anim 2011;31:163-175 (pp. 167, fig. 1)

## 4.2 Πρότυπα αντιπηκτικής αγωγής στην αιμοκάθαρση

Επί του παρόντος, για την πρόληψη της πήξης του εξωσωματικού κυκλώματος χρησιμοποιούνται εμπειρικές δόσεις παρασκευασμάτων ηπαρίνης. Η ηπαρίνη θεωρείται από καιρό ως μία ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος αντιπηκτικής αγωγής στην αιμοκάθαρση. Ωστόσο, η αυξημένη προσοχή στους πιθανούς κινδύνους της ηπαρινοποίησης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης οδήγησε στη διερεύνηση εναλλακτικών στρατηγικών για την πρόληψη της ενδοδιαλυτικής πήξης. Ιστορικά, οι μελέτες αξιολόγησης εναλλακτικών στρατηγικών έχουν περιοριστεί σε πληθυσμούς ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε ασθενείς με γνωστή δυσανεξία στην ηπαρίνη. Επιπλέον, αυξήθηκε η χρήση φίλτρων της μεμβράνης αιμοκάθαρσης μιας χρήσης. Μια περίληψη των στρατηγικών αντιπηκτικής αγωγής που εφαρμόζονται στην αιμοκάθαρση παρέχεται στον Πίνακα 6 και τα προτεινόμενα πρωτόκολλα δοσολογίας συνοψίζονται στον Πίνακα 7 (Chaudel et al., 2020).

### 4.2.1 Μη – κλασματοποιημένη ηπαρίνη

Το πιο κοινό αντιπηκτικό για την πρόληψη θρομβώσεων στο εξωσωματικό κύκλωμα κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης είναι η συστηματική μη – κλασματοποιημένη ηπαρίνη (Unfractionated Heparin, UFH). Η UFH είναι ένα ετερογενές μίγμα αρνητικά φορτισμένων μορίων πολυμερούς βλεννοπολυσακχαρίτη με υψηλή περιεκτικότητα σε θειικό άλας που αποτελούνται από ανιονικές γλυκοζαμινογλυκάνες με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 4 έως 40 kDa (Chaudel et al., 2020; Ross, 2011). Τα μόρια της UFH δεσμεύουν την αντιθρομβίνη III (σε χαμηλότερες δόσεις) προκαλώντας διαμορφωτική αλλαγή που έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίησή της και τον συμπαράγοντα ηπαρίνης II (σε υψηλότερες δόσεις), και αυξάνουν τον αναστολέα του ιστικού παράγοντα προς παραγωγή μίας αντιπηκτικής δράσης (Davenport, 2013; Derbalah et al., 2019). Εντούτοις, λόγω του ότι είναι πολύ αρνητικά φορτισμένη μπορεί να συνδεθεί και μη – ειδικά με το ενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια, τα μακροφάγα, τις πρωτεΐνες και ορισμένες πλαστικές επιφάνειες (Ross, 2011). Η ταχεία έναρξη της δράσης της (3 – 5 λεπτά) και ο σύντομος χρόνος ημιζωής της (περίπου 1 ώρα) ευνοούν επίσης τη χρήση της (Brunet et al., 2008; Chandarajoti et al., 2016; McAvoy, 1979; Wilhelmsson and Lins, 1984). Η UFH καθαρίζεται κυρίως από ηπατικές και ενδοθηλιακές – αγγειακές ενδοθηλιακές ηπαρινάσες, ωστόσο έχει

αναφερθεί ότι ο χρόνος ημιζωής της επηρεάζεται από τη μη – ειδική δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και τα λευκοκύτταρα (Wilhelmsson and Lins, 1984). Λόγω αυτών των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων, η UFH είναι γνωστό ότι έχει ετερογενή αποτελέσματα και μη – προβλέψιμη σχέση δόσης – απόκρισης που μπορεί να περιπλέξει την κλινική εφαρμογή της (Derbalah et al., 2019).

**Πίνακας 6:** Στρατηγικές αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Πηγή: Claudel et al., 2020. Anticoagulation in hemodialysis: A narrative review. *Seminars in Dialysis* 2020;00:1-13 (pp. 3, table 1)

	Advantages	Disadvantages
<b>Systemic anticoagulation</b>		
Unfractionated heparin, standard dose <sup>28,33</sup>	Ease of use Easily reversed with protamine Short half-life Lower cost	Bleeding risk (access site, internal organs) Hypertriglyceridemia HIT Theoretical: osteoporosis, hyperkalemia
Unfractionated heparin, low dose <sup>32</sup> Low molecular weight heparin <sup>83,86</sup>	Reduced exposure to heparin Lower risk of HIT	Lower risk of bleeding Higher cost No reversal agent Risk of bioaccumulation
Heparinoids <sup>103,112,115</sup>	Can be used in patients with HIT	High cost Cleared with high-flux dialyzers
Direct thrombin inhibitors <sup>104</sup>	Can be used in patients with HIT	Physician/personnel unfamiliarity with dosing regimens
<b>Alternative strategies</b>		
Mechanical (saline flushes) <sup>118,138</sup>	Simple strategy Low cost	Controversial results regarding effectiveness in clot prevention
<b>Regional anticoagulation</b>		
Heparin (with protamine reversal) <sup>139</sup>	Lower risk of bleeding	Complexity in administration High cost
Citrate (with Ca <sup>2+</sup> replacement) <sup>92,94,95,140</sup>	Lower risk of bleeding May improve inflammatory profile	Calcium monitoring
Citrate-based dialysate <sup>98-100</sup>	Lower risk of bleeding May improve inflammatory profile	Limited data as sole anticoagulant strategy
<b>Coated dialyzers</b>		
Heparin <sup>121,128,131,133</sup>	Lower risk of bleeding	High cost Increased rates of circuit clotting
Albumin <sup>124</sup>	Lower risk of bleeding Can be used in patients with HIT	High cost
Vitamin E <sup>125,126,128</sup>	Lower risk of bleeding Can be used in patients with HIT	High cost
<b>Circuit priming</b>		
Saline <sup>132</sup>	Low cost	Ineffective as sole anticoagulant strategy
Albumin <sup>133</sup>	Lower risk of bleeding	High cost Limited data
Heparin <sup>118,123,132,135</sup>	Lower risk of bleeding	High cost Limited data
Heparin + albumin <sup>132,134,136</sup>	Lower risk of bleeding	High cost Limited data
Heparin + albumin + citrate <sup>132</sup>	Lower risk of bleeding	High cost Limited data



**Πίνακας 7:** Πρωτόκολλα δοσολογίας αντιπηκτικής αγωγής που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Πηγή: Claudel et al., 2020. Anticoagulation in hemodialysis: A narrative review. *Seminars in Dialysis* 2020;00:1-13 (pp. 4, table 2)

Modality	Dosing protocols reported in the literature			
	Loading dose/bolus	Maintenance dose	Monitoring	Reversal agent
<b>Unfractionated heparin</b>				
Standard dose, USA <sup>28,33,141</sup>	2000–4000 IU	500–2000 IU/h	aPTT 1.5 to 2.0 X pre-HD level	Protamine sulfate (1 mg/100 IU heparin)
	25–30 IU/kg	Lower the starting weight-based dose by 500 IU every hour	ACT 150–200 s (target: ~150% of pre-HD level)	
Standard dose, Europe <sup>33</sup>	50 IU/kg	800–1500 IU/h	aPTT	Protamine sulfate
Low dose <sup>32,33</sup>	10–25 IU/kg	1000 IU/h (or 10 IU/kg/h)	aPTT	Protamine sulfate
	15–20 IU/kg	500 IU/h	aPTT, ACT	Protamine sulfate
<b>Low molecular weight heparin</b>				
Enoxaparin <sup>7,142</sup>	0.50–0.67 mg/kg	NA	Plasma anti-Xa activity (target: 0.5–1.0 IU anti-Xa/mL)	Protamine sulfate (0.5 mg/1 mg enoxaparin) (<60% reversibility)
Tinzaparin <sup>7,143</sup>	2500–3500 IU	NA	Plasma anti-Xa activity	Protamine sulfate (1 mg/100 anti-Xa IU) (85% reversibility)
Dalteparin <sup>144</sup>	5000 IU			
<b>Regional citrate</b>				
Citrate <sup>94</sup>	NA	100 ml/h trisodium citrate (500 mmol/L) with 35 mmol/h calcium chloride (500 mmol/L). Adjust in increments of 2.5 to 5 mmol/h to keep iCa within 10% of baseline level	Ionized calcium (target: within 10% of baseline level)	Calcium chloride
<b>Direct thrombin inhibitors</b>				
Argatroban <sup>104,105,108</sup>	250 µg/kg <sup>a</sup>	NA	aPTT ACT (target: >140% baseline)	None
	250 µg/kg <sup>a</sup>	2 µg/kg/min		
	NA <sup>a</sup>	2 µg/kg/min		
	250 µg/kg <sup>a</sup>	1.7–3.3 µg/kg/min		
<b>Hirudins</b>				
Bivalirudin <sup>145,146</sup>	NA	0.2 mg/kg/h	aPTT	No specific reversal agent, though Factor VII can be tried
	NA	0.15 mg/kg/h (for Cl <sub>Cr</sub> >60 ml/min)		
		0.08–0.1 mg/kg/h (for Cl <sub>Cr</sub> 30–59 ml/min)		
		0.03–0.05 mg/kg/h (for Cl <sub>Cr</sub> <29 ml/min)		
Lepirudin <sup>105</sup>	0.05–0.1 mg/kg <sup>a</sup>	NA	aPTT Hirudin levels	
<b>Heparinoids</b>				
Danaparoid <sup>106</sup>	3750 U <sup>a</sup>	NA	Anti-Xa levels	None
Fondaparinux <sup>112</sup>	0.03 mg/kg <sup>a,b</sup>			

## Δοσολογία

Η δόση της ηπαρίνης και το σχήμα χορήγησής της είναι σημαντικό μέρος της αιμοκάθαρσης (Ross, 2011). Σε αντίθεση με την Ευρώπη (Ashby et al., 2019; European Best Practice Guideline, 2002) τα πρωτόκολλα δοσολογίας για UFH στην αιμοκάθαρση ποικίλλουν ευρέως στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), με ορισμένα κέντρα να χρησιμοποιούν σταθερές δόσεις και άλλα να χρησιμοποιούν πρωτόκολλα με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς. Μια πανεθνική μελέτη των πρακτικών της δοσολογίας της ηπαρίνης έδειξε μια μέση δόση 4000 μονάδων (units) (IQR: 2625 – 6000), με σημαντική περιφερειακή διακύμανση. Η συμπερίληψη των χαρακτηριστικών του ασθενούς και του επιπέδου της εγκατάστασης αντιπροσώπευαν μόνο, κατά προσέγγιση, το 25% της διακύμανσης της δοσολογίας, υποδηλώνοντας ότι οι προτιμήσεις του ιατρού μπορεί να οδηγούσαν σε ανομοιομορφίες στις πρακτικές δοσολογίας (Shen et al., 2014). Πρώιμες προσπάθειες βελτίωσης των πρωτοκόλλων δοσολογίας μέσω της χρήσης πολύπλοκων φαρμακοδυναμικών μοντέλων απέτυχε να επιδείξει βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα (Davenport, 2013).

Η UFH χορηγείται είτε ως αρχική bolus δόση που ακολουθείται από σταθερή έγχυση (λιγότερο συχνά) ή κατά διαστήματα bolus χορήγηση. Η τυπική δοσολογία για μία σταθερή έγχυση χρησιμοποιεί χαμηλότερη δόση φόρτισης, ακολουθούμενη από ρυθμό έγχυσης 1000 – 1500 μονάδες / ώρα. Για αρχική bolus δοσολογία, ένα κοινό πρωτόκολλο περιλαμβάνει μία δόση φόρτωσης των 1500 – 2000 μονάδων (ή 75 – 100 μονάδες / kg), ακολουθούμενη από δόση – συντήρησης 1000 – 1500 μονάδες / ώρα (Daugirdas et al., 2014; Davenport, 2011). Εναλλακτικά εφαρμόζονται πρωτόκολλα με παράλειψη της δόσης – φόρτωσης και έναρξη με υψηλότερη δόση – συντήρησης, ακολουθούμενη από μια κωνική παραμόρφωση στη δεύτερη ώρα της συνεδρίας (Brunet et al., 2008).

Τα πρωτόκολλα χαμηλής – δόσης, όπως δόση – φόρτωσης 15 – 20 μονάδες / ώρα και δόση – συντήρησης 500 μονάδες / ώρα, έχουν αποδειχθεί ότι είναι ασφαλή και αποτελεσματικά, χωρίς αυξημένο κίνδυνο πήξης (Murea et al., 2018; Shen and Winkelmayr, 2012). Για παράδειγμα, ο Murea και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι η χρήση ηπαρίνης χαμηλής – δόσης συσχετίζεται με μείωση των δόσεων των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης (Erythropoiesis Stimulating Agents, ESAs), με παράλληλη διατήρηση της Kt / Vurea (spKt / Vurea) στα 1.54 και το ρυθμό μείωσης της ουρίας στα 73.0 (Murea et al., 2018).



Με όλα τα πρωτόκολλα, οι εγχύσεις – συντήρησης διακόπτονται συνήθως 30 – 60 λεπτά πριν από το τέλος της συνεδρίας αιμοκάθαρσης για την μείωση της αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της απομάκρυνσης των βελόνων παρακέντησης (Brunet et al., 2008; Davenport, 2011). Αν και ο όγκος κατανομής της ηπαρίνης αλλάζει με το σωματικό βάρος, τα περισσότερα κέντρα αιμοκάθαρσης δεν προσαρμόζουν τη δόση της ηπαρίνης σε ασθενείς με βάρος σώματος 50 – 90 κιλών. Σε γενικές γραμμές, τα αυστηρά πρωτόκολλα χορήγησης ηπαρίνης εφαρμόζονται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας που δεν μπορούν να επιτύχουν αποτελεσματική αιμοκάθαρση χωρίς αντιπηκτική δράση. Ένα πρωτόκολλο σταθερής έγχυσης είναι το περισσότερο κοινό, σε αυτές τις περιπτώσεις, αποφεύγοντας τις αυξομειώσεις που σχετίζονται με τη χορήγηση bolus δόσης (Chaudel et al., 2020).

### **Μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης**

Η μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της UFH και το στενό παράθυρο της θεραπευτικής της δράσης καθιστά δύσκολο τον καθορισμό των βέλτιστων στρατηγικών δοσολογίας. Επομένως, η μέτρηση της συγκέντρωσης της ηπαρίνης στο αίμα ενός ασθενούς που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση είναι ο ιδανικός τρόπος επίτευξης της βέλτιστης αντιπηκτικής αγωγής. Ωστόσο, στην κλινική πράξη, δεν είναι πρακτική η άμεση μέτρηση των επιπέδων ηπαρίνης στο αίμα, και ως εκ τούτου, η δόση της ηπαρίνης υπολογίζεται με τη μέτρηση της αντιπηκτικής της δράσης, που ορίζεται ως ο χρόνος που απαιτείται για το σχηματισμό θρόμβων, υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Για να είναι πρακτικός – στο κλινικό πλαίσιο μίας μονάδας αιμοκάθαρσης – ο προσδιορισμός του χρόνου πήξης θα πρέπει να είναι φθηνός, βολικός, και το πιο σημαντικό, πρέπει να παρέχει γρήγορα αποτέλεσμα σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις ηπαρίνης ώστε να επιτρέπονται οι προσαρμογές της δόσης, σε πραγματικό χρόνο, κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης (Chaudel et al., 2020; Ross, 2011).

Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (activated Partial Thromboplastin Time, aPTT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης πήξης (Activated Clotting Time, ACT) έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της αντιπηκτικής επίδρασης της UFH στην κλινική πράξη. Ωστόσο, ο aPTT φαίνεται να παράγει ασυνεπή αποτελέσματα, ειδικά σε υψηλά επίπεδα ηπαρίνης στον ορό, τα οποία απαιτούνται για επαρκή αντιπηκτική δράση σε εξωσωματικές θεραπείες (Smythe et al., 2001). Σε περιπτώσεις που χρησιμοποιείται ο aPTT για την παρακολούθηση της

αντιπηκτικής δράσης της UFH, συνιστάται να καθιερωθεί ένα αντιδραστήριο – ειδικού θεραπευτικού εύρους, χρησιμοποιώντας συγκεντρώσεις ηπαρίνης στον ορό. Ο ACT αντιπροσωπεύει μία παρακλίνια διαγνωστική εξέταση που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1966 για τον έλεγχο διαταραχών της πήξης και ως εργαλείο για την παρακολούθηση της θεραπείας με UFH (Hattersley, 1966). Σε αυτή τη δοκιμή, ολικό αίμα αναμιγνύεται με έναν ενεργοποιητή του εξωγενούς καταρράκτη πήξης και μετράται ο χρόνος που απαιτείται για την πήξη του αίματος (Chaudel et al., 2020; Ross, 2011). Στη δεκαετία του 1980, η χρήση του ACT για την παρακολούθηση της θεραπείας με UFH κέρδισε την κλινική αποδοχή (Congdon et al., 1973; Hattersley et al., 1982; Hattersley et al., 1983).

Για τη διαλείπουσα αιμοκάθαρση, ο στόχος της αντιπηκτικής θεραπείας είναι ο περιορισμός της πήξης στο φίλτρο της μεμβράνης αιμοκάθαρσης και στο κύκλωμα χωρίς να προκαλείται εκτεταμένη κλινική αιμορραγία στον ασθενή (Congdon et al., 1973). Για την καθιέρωση αυτού του στόχου, συνιστάται ένας ACT 170 – 220 δευτερολέπτων (Mehta, 1994). Ένας εναλλακτικός στόχος είναι η αύξηση του ACT κατά 140% - 180% πάνω από την αρχική τιμή αναφοράς. Αυτά τα επίπεδα ACT γενικά αποτρέπουν την ορατή πήξη στο φίλτρο της μεμβράνης αιμοκάθαρσης και στην σωλήνωση του κυκλώματος (Wilhelmson and Lins, 1983).

Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι παρακολούθησης της δόσης UFH κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης (aPTT και ACT) δεν χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική για την αξιολόγηση της δοσολογίας της UFH. Αντίθετα, εφαρμόζονται εμπειρικές προσαρμογές της δόσης της UFH, τυπικά βάσει της πήξης στο φίλτρο της μεμβράνης αιμοκάθαρσης, στην παγίδα φυσαλίδων και / ή της παρατεταμένης αιμορραγίας της αγγειακής πρόσβασης μετά το πέρας της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στον συνδυασμό ταλαιπωρίας και κόστους των δοκιμών, του χαμηλού κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών και των απαιτήσεων πιστοποίησης από το Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) (Daugirdas et al., 2014)

### **Επιπλοκές**

Η χορήγηση υπερβολικής ποσότητας ηπαρίνης μπορεί να ενέχει ορισμένες επιπλοκές κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης όπως εκτεταμένη αιμορραγία, ενώ η ανεπαρκής χορήγηση οδηγεί σε θρόμβωση στο εξωσωματικό κύκλωμα, με επακόλουθη απώλεια αίματος στο φίλτρο της

μεμβράνης αιμοκάθαρσης και μείωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας (Ross, 2011). Πιο συγκεκριμένα, στις επιπλοκές της χορήγησης μη – κλασματοποιημένης ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, περιλαμβάνονται (Chaudel et al., 2020):

- *Αιμορραγία*

Η συστήμικη UFH αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας τόσο στο σημείο της αγγειακής πρόσβασης όσο και σε άλλα όργανα, όπως τη γαστρεντερική οδό, τον εγκέφαλο και το υαλοειδές. Η επίπτωση της κλινικά σημαντικής αιμορραγίας, η οποία ορίζεται ως η αιμορραγία σε μείζον όργανο που απαιτεί νοσηλεία ή μετάγγιση, είναι περίπου 3.33% σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με UFH (Nadarajah et al., 2015). Παρά το υψηλό επίπεδο ανησυχίας σχετικά με τη γαστρεντερική αιμορραγία, αφού εξαιρεθούν οι ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη, ο Shen και οι συνεργάτες του (2014) διαπίστωσαν ότι οι περισσότεροι ασθενείς ήταν σε θέση να επαναξεκινήσουν την αιμοκάθαρση με UFH μετά από νοσηλεία για μη – κίρσικη αιμορραγία. Αντίθετα με τα προσδοκώμενα αποτελέσματα, οι ακολουθούμενες μειώσεις της δόσης της UFH δεν φάνηκε να αντιπροσωπεύουν μια τυπική πρακτική (Shen et al., 2014). Επίσης, η ασφάλεια της ταυτόχρονης από του στόματος χορήγησης αντιπηκτικών / αντιαμοπεταλιακών παραγόντων δεν έχει καθοριστεί, αν και περιορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν την αποδεκτή χρήση αυτών των παραγόντων σε περιβάλλον συστημικής ηπαρινοποίησης με UFH κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης (Brunelli et al., 2019; Nadarajah et al., 2015). Μια πρόσφατη μελέτη παρατήρησης της χρήσης βαρφαρίνης σε ασθενείς με ESKD εντόπισε μία ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της θνησιμότητας από κάθε αιτία και της σημαντικής αιμορραγίας, αλλά δεν μπόρεσε να την στρωματοποιήσει από τον τύπο του αντιπηκτικού που χρησιμοποιήθηκε για την αιμοκάθαρση (Lin et al., 2017).

- *Θρομβοκυτταροπενία που προκαλείται από την ηπαρίνη*

Η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της χορήγησης UFH είναι η από την ηπαρίνη προκαλούμενη θρομβοπενία (Heparin – Induced Thrombocytopenia, HIT) (Ross, 2011). Η HIT είναι μια σοβαρή, δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της ηπαρίνης που χαρακτηρίζεται από σοβαρή θρομβοπενία και υπερπηκτικότητα (Chaudel et al., 2020). Στη βιβλιογραφία

υπάρχουν 2 τεκμηριωμένα σύνδρομα HIT. Η HIT τύπου I, η οποία αντιπροσωπεύει μία παροδική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων που εμφανίζεται στο 10 – 20% των ασθενών, ενώ υποχωρεί μέσα σε λίγες ημέρες και η HIT τύπου II που περιλαμβάνει μία ανοσολογική αντίδραση που είναι συνήθως πιο σοβαρή. Στην οξεία φάση, υπάρχει πολύ υψηλός κίνδυνος τόσο για θρομβοπενία όσο και για θρομβοεμβολική νόσο. Εάν αφηθεί χωρίς θεραπεία, ο κίνδυνος ανάπτυξης φλεβικής θρόμβωσης εντός ενός μήνα αυξάνεται κατά 50%. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν HIT τύπου II, η χρήση όλων των προϊόντων που περιέχουν ηπαρίνη θα πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί συστηματική αντιπηκτική αγωγή για την πρόληψη της θρόμβωσης (Ross, 2011). Η HIT τύπου II έχει αναφερθεί στο 3% - 12% των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Charif and Davenport, 2006). Αν και υπάρχει σημαντικά μικρότερος κίνδυνος ανάπτυξης του συνδρόμου HIT με αποκλειστική χρήση ηπαρινών χαμηλού – μοριακού βάρους (Low – Molecular – Weight Heparins, LMWHs), από τη στιγμή που ο ασθενής αναπτύξει σύνδρομο HIT, δευτεροπαθώς από την UFH, υπάρχει περισσότερο από 90% διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με LMWH (Warkentin et al., 1995).

Η επίπτωση της HIT σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι ελάχιστα χαρακτηρισμένη λόγω των μεταβλητών διαγνωστικών ορισμών της βιβλιογραφίας (Syed and Reilly, 2009). Εντούτοις, μια εθνική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο ανέφερε επίπτωση 0.26 ανά 100 ασθενείς (Hutchison and Dasgupta, 2007). Παραδοσιακά η HIT διαγιγνώσκεται με την ανάπτυξη θρομβοπενίας μετά από έκθεση σε ηπαρίνη, θρόμβωση, ανάκτηση των αιμοπεταλίων μετά από απόσυρση της ηπαρίνης και ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι της HIT (αιμοπεταλιακός παράγοντας 4 / ηπαρίνη [Platelet Factor 4 / Heparin, PF4 – H] ή αναλύσεις λειτουργικότητας αιμοπεταλίων) (Hutchison and Dasgupta, 2007). Οι ερευνητές μιας μελέτης σχετικά με την επίπτωση της HIT σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση υποστήριξαν ότι πρέπει να ληφθεί υπόψη η πήξη του εξωσωματικού κυκλώματος ως πρόωμη εκδήλωση της HIT, αν και αυτό συνεχίζει να τίθεται υπό συζήτηση στην κλινική πράξη (Matsui, 2013; Yamamoto et al., 1996). Η αποφυγή της έκθεσης στην ηπαρίνη σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και ανέπτυσαν HIT έχει οδηγήσει σε αρκετές αναφορές περιστατικών επιτυχούς επανεισαγωγής ηπαρίνης μετά από ανάκτηση των αιμοπεταλίων και την οροαναστροφή των αντισωμάτων (Matsuo et al., 2003; Matsuo et al., 2006; Matsuo et al., 2007; Wanaka et al., 2010). Σε αυτό το διάστημα, μη – ηπαρινική αντιπηκτική αγωγή μπορεί να επιτευχθεί με εναλλακτικούς παράγοντες, οι οποίοι θα συζητηθούν παρακάτω (Chaudel et al., 2020).

Μικρές, συγχρονικές μελέτες και μελέτες – κοόρτης έχουν ανιχνεύσει υποξική HIT (θετικά αντισώματα χωρίς θρομβοπενία) στο 1.3% - 35.7% των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Asmis et al., 2008; Liu et al., 2018; Grenacher et al., 1996; Krane et al., 2010; O’ Shea et al., 2002; Palomo et al., 2005; Sitter et al., 1998). Η μεγάλη μεταβλητότητα αποδίδεται στην τεχνική προσδιορισμού και την εποχή κατά την οποία πραγματοποιήθηκε η αιμοκάθαρση, ωστόσο φαίνεται υπάρχει ένα ισχυρό χρονικό μοτίβο που σχετίζεται με την οροαντιστροφή των αντισωμάτων που σχετίζεται με την έναρξη της αιμοκάθαρσης, όπου οι τίτλοι είναι υψηλότεροι εντός των πρώτων 6 μηνών από την έναρξη της θεραπείας (Maharaj et al., 2018).

Αποτελέσματα ασθενών με PF4 – Η αντισώματα δεν αποκαλύπτουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης (Carrier et al., 2007; Palomo et al., 2005), αλλά αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (Carrier et al., 2008; De la Vega et al., 2005; Krane et al., 2010; Mureebe et al., 2004; Shavit et al., 2011). Αυτή η επίδραση της θνησιμότητας αποδεικνύεται με την ανίχνευση ειδικών για IgG αντισωμάτων PF4 – Η μόνα τους ή σε συνδυασμό με μια δοκιμασία απελευθέρωσης σεροτονίνης αιμοπεταλίων (Carrier et al., 2008) καθώς και από ένα αποτέλεσμα δόσης – απόκρισης σε άτομα με υψηλότερου τίτλους PF4 – Η (de la Vega et al., 2005). Η αυξημένη θνησιμότητα θεωρείται ότι οφείλεται σε αύξηση των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Liu et al., 2018) και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (de la Vega et al., 2005; Krane et al., 2010). Περίεργως, ο Asmis και οι συνεργάτες του έδειξαν επίσης αυξημένα PF4 – Η αντισώματα σε ασθενείς με περιτοναϊκή διάλυση, οι οποίοι δεν εκθέτονταν τακτικά στην ηπαρίνη (Asmis et al., 2008). Σε συνδυασμό με τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα, αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα αντισώματα PF4 – Η μπορεί να είναι πιο αντιπροσωπευτικά της γενικής ενδοθηλιακής βλάβης και της αγγειακής νόσου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Asmis et al., 2008; Krane et al., 2010; Williams et al., 2003). Ας σημειωθεί ότι, η τακτική παρακολούθηση των PF4 – Η αντισωμάτων δεν συνιστάται ως προληπτική στρατηγική σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση χωρίς κλινικές εκδηλώσεις HIT (Chaudel et al., 2020).

- *Υπετριγλυκεριδαμία*

Η ηπαρίνη (κλασματοποιημένη ή μη – κλασματοποιημένη) είναι γνωστό ότι μειώνει τη λιποπρωτεϊνική και την ηπατική λιπάση, που από κοινού μειώνουν την κάθαρση των τριγλυκεριδίων, αυξάνοντας παράλληλα το κλάσμα της λιποπρωτεΐνης υψηλής – πυκνότητας



(High – Density Lipoprotein, HDL) στο πλάσμα (Chan et al., 1984; Nasstrom et al., 2005). Οι ασθενείς με ESKD έχουν ήδη αυξημένο κίνδυνο δυσλιπιδαιμίας λόγω υποκείμενης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Μελέτες έχουν δείξει καρδιαγγειακά οφέλη και οφέλη έναντι της θνησιμότητας από την έναρξη θεραπείας με στατίνες πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης (Steja et al., 2018; Soohoo et al., 2019) αλλά όχι σε ασθενείς που ήδη υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Fellstrom et al., 2009), πιθανώς λόγω των μοναδικών λιπιδικών διαταραχών που σχετίζονται με την αιμοκάθαρση (Vlad et al., 2019). Αν και έχει εικαστεί ότι η από ηπαρίνη προκαλούμενη δυσλιποπρωτεϊναιμία μπορεί να συμβάλει σε προοδευτική αθηροσκλήρωση σε ασθενείς με ESKD (Lai et al., 2001; Liu et al., 1991; Wiemer et al., 2002), η συνολική επίδραση της έκθεσης στην ηπαρίνη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι άγνωστη (Chaudel et al., 2020).

- *Οστεοπόρωση*

Μια θεωρητική ανεπιθύμητη ενέργεια της ηπαρίνης είναι η οστεοπόρωση. Αρκετές in vitro μελέτες και μελέτες ζωικών μοντέλων σχετικά με τις επιδράσεις της ηπαρίνης στην οστεογένεση παρουσίασαν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα, αναφέροντας δυνητικά μειωμένη οστεοβλαστική ή αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα (Signorelli Et al., 2019). Σε μια διασταυρούμενη μελέτη 40 ασθενών που υποβάλλονταν σε διαλείπουσα αιμοκάθαρση, όπου η αντιπηκτική αγωγή άλλαξε από UFH σε LMWH και παρακολούθηθηκαν οι βιοχημικοί δείκτες του μεταβολισμού των οστών και η οστική πυκνομετρία, τέσσερις μήνες μετά την αλλαγή, η ανθεκτική σε τρυγική όξινη φωσφατάση, η οποία αντανακλά την οστεοκλαστική δραστηριότητα, βρέθηκε μειωμένη κατά 13%. Όταν η αντιπηκτική αγωγή επέστρεψε σε UFH, οι βιοχημικοί δείκτες επέστρεψαν στα προ – LMWH επίπεδα, υποδηλώνοντας ότι τα LMWHs μπορούν να ανακουφίσουν εν μέρει την οστεοπόρωση που σχετίζεται με την UFH (Lai et al., 2001). Ωστόσο, λόγω της περιορισμένης έρευνας για αυτό το θέμα, παραμένει ασαφές εάν αυτοί οι κίνδυνοι επιδεινώνονται από τη χρόνια χρήση ηπαρίνης (Chaudel et al., 2020).

#### 4.2.2 Ηπαρίνη χαμηλού – μοριακού βάρους

Η χρήση της LMWH ως εναλλακτική στην UFH για αντιπηκτική δράση στην αιμοκάθαρση αυξάνεται χρόνο με το χρόνο. Οι LMWHs έχουν μέσο μοριακό βάρος που κυμαίνεται από 4 έως 9 kDa και παράγονται από την ελεγχόμενη κλασματοποίηση της ηπαρίνης (Ross, 2011). Αυτά τα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένης της ενοξαπαρίνης, της τινζαπαρίνης, της δαλτεπαρίνης και της ναδροπαρίνης) έχουν μικρότερες αλυσίδες σακχαρίτη που προέρχονται από την UFH (Chandarajoti et al., 2016; Merli and Groce, 2010). Η LMWH αποτρέπει την ενεργοποίηση του παράγοντα X μέσω δέσμευσης της αντιθρομβίνης III αλλά έχει μικρή επίδραση στη θρομβίνη (Davenport, 2013). Σε αντίθεση με το μοντέλο bolus έγχυσης της UFH, η LMWH απαιτεί μόνο μία έγχυση κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης (εκτός εάν η συνεδρία διαρκεί περισσότερο από 6 ώρες) (Dhondt et al., 2015; Klingel et al., 2004). Η φαρμακοκινητική της LMWH φαίνεται ανώτερη από αυτή της UFH λόγω υψηλότερης βιοδιαθεσιμότητας, προβλέψιμης απόκρισης, μεγαλύτερου χρόνου ημιζωής και κάθαρσης ανεξαρτήτου δόσης, γεγονός που καθιστά τη δοσολογία της απλούστερη σε σύγκριση με αυτή της UFH (Chaudel et al., 2020; Ross, 2011). Ωστόσο, η φαρμακοκινητική είναι λιγότερο προβλέψιμη σε ασθενείς με ESKD και ποικίλλει ελαφρώς μεταξύ συγκεκριμένων σκευασμάτων (Πίνακας 8) (Davenport, 2009). Από το 2002, οι Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες Βέλτιστης Πρακτικής συνιστούν την LMWH για σε ασθενείς που υποβάλλονται τακτικά σε αιμοκάθαρση χωρίς αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (European Best Practice Guideline, 2002).

Οι επίφοβες επιπλοκές της LMWH περιλαμβάνουν αιμορραγία, ελλιπή αναστρεψιμότητα με πρωταμίνη (Crowther et al., 2002; Schroeder et al., 2011) και θεωρητικό κίνδυνο βιοσυσσώρευσης. Πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνικές χημειοσύνθεσης μπορεί να επιτρέψουν την ανάπτυξη LMWHs με μεγαλύτερη αναστρεψιμότητα (Xu et al., 2014). Αν και η αντιπηκτική δράση της LMWH μπορεί να παρακολουθείται με τα επίπεδα του παράγοντα Xa, η κλινική χρησιμότητα είναι περιορισμένη καθώς τα επίπεδα μπορεί να μην σχετίζονται με την βιολογική επίδραση (δηλαδή κλινικά σημαντική αιμορραγία) (Brophy et al., 2004; Lai and Coppola, 2013). Επίσης, πολλαπλές αναλύσεις δεν έχουν δείξει αύξηση του κινδύνου μείζονας αιμορραγίας με τη χρήση της LMWH σε σύγκριση με την UFH (Lazrak et al., 2018; Lord et al., 2002). Μια μετά – ανάλυση έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης και των ποσοστών θρόμβωσης του εξωσωματικού κυκλώματος μεταξύ LMWH και UFH, αν και η διεξοδική ανάλυση των

αιμορραγικών επεισοδίων περιορίστηκε από τον μικρό αριθμό των διαθέσιμων μελετών (Lim et al., 2004). Μια μετέπειτα μετά – ανάλυση των head – to – head δοκιμών διεξήχθη από τον Lazrak και τους συνεργάτες του (2017) για την αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας, παρουσιάζοντας σχετικό κίνδυνο 0.76 για συνδυασμένη μείζονα και ελάσσονα αιμορραγία (Lazrak et al., 2017). Αντίθετα, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση στα ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια για ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος αντιπηκτικά ενώ υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση με τη χρήση LMWH σε σύγκριση με την UFH (Lazrak et al, 2018), ενώ μια πρόσθετη μελέτη υποστήριξε την ασφάλεια της χρήσης LMWH στην αιμοκάθαρση σε καταστάσεις χρόνιας από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής (Nadarajah et al., 2015).

**Πίνακας 8:** Χρόνος ημιζωής και οδός χορήγησης της LMWH. Πηγή: Claudel et al., 2020. Anticoagulation in hemodialysis: A narrative review. *Seminars in Dialysis* 2020;00:1-13 (pp. 7, table 3)

	Half-life (h)	Route of elimination	Clearance in patients with kidney failure
Enoxaparin <sup>23,147,148</sup>	4.5	Predominantly renal, some hepatic	Patients with CrCl <30 ml/min may show a 30% reduction in clearance
Dalteparin <sup>148,149</sup>	3-5	Renal	Patients with CrCl <30 ml/min may have mean terminal half-life prolonged to 5-7 h
Nadroparin <sup>150</sup>	3.5	Predominantly renal	Patients with varying renal impairment may show a 30%-40% reduction in clearance
Tinzaparin <sup>23,148,151</sup>	1.5	Predominantly renal, some endothelial	Patients with CrCl <30 ml/min may show a 24% reduction in clearance

Abbreviations: CrCl, creatinine clearance; LMWH, low molecular weight heparin.

Το αυξημένο κόστος είναι ένα κοινό εμπόδιο για τη χρήση LMWH σε ασθενείς που υποβάλλονται τακτικά σε αιμοκάθαρση. Ωστόσο, οι πρώτες διεθνείς έρευνες επιδεικνύουν παρόμοιο ή μειωμένο κόστος όταν εξετάζεται η προετοιμασία (η LMWH παρέχεται σε μία μονή, προ – δοσολογημένη βελόνα), ο χρόνος που δαπανάται από το νοσηλευτικό προσωπικό (η LMWH απαιτεί μόνο μία μονή bolus δόση), και το εγγενές κόστος του φαρμάκου (Kronenberg et al., 1995a; Kronenberg et al., 1995b; Lim et al., 2004). Είναι λογικό να υποθεθεί ότι η μειωμένη πύξη

της μεμβράνης με την LMWH μπορεί να μειώσει το κόστος μέσω αύξησης της επαναχρησιμοποίησης του φίλτρου και τη βελτιωμένη αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης (Chaudel et al., 2020).

#### 4.2.3 Τοπική αντιπηκτική αγωγή πρωταμίνης

Μία από τις πρώτες μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για την πρόληψη της πήξης σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου ενέπλεκε τοπική αντιπηκτική αγωγή με τη χρήση ηπαρίνης και πρωταμίνης (Gorden et al., 1956). Αυτή η μέθοδος περιλαμβάνει την συνεχή έγχυση UFH στο αρτηριακό άκρο του εξωσωματικού κυκλώματος, με ταυτόχρονη έγχυση πρωταμίνης στο αίμα λίγο πριν επιστρέψει στην κυκλοφορία του ασθενούς. Όπως και στην περίπτωση του κιτρικού (που θα συζητηθεί παρακάτω), η χρήση τοπικής αντιπηκτικής αγωγής πρωταμίνης απαιτεί συχνούς ελέγχους του ACT από τις αρτηριακές και φλεβικές γραμμές, με προσαρμογές των ρυθμών έγχυσης ηπαρίνης και πρωταμίνης για τη διατήρηση του ACT στο εξωσωματικό κύκλωμα περίπου στα 250 δευτερόλεπτα και τον ACT του αίματος που επιστρέφει στον ασθενή σε τιμή που παρατηρείται πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης (Maher et al., 1963).

Η πρωταμίνη είναι μια ισχυρά βασική πρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους που συνδέεται με και εξουδετερώνει την αντιπηκτική δράση της UFH. Αν και η ακριβής δοσολογία πρέπει να βασίζεται στα αποτελέσματα των χρόνων πήξης, γενικά, 1 mg πρωταμίνης ανταγωνίζεται 100 U ηπαρίνης. Όταν η πρωταμίνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των επιδράσεων της ηπαρίνης, υπάρχει κίνδυνος επαναφοράς της αντιπηκτικής αγωγής. Αυτός ο κίνδυνος εμφανίζεται επειδή η ηπαρίνη μεταβολίζεται πιο αργά από την πρωταμίνη, επομένως η ελεύθερη ηπαρίνη απελευθερώνεται από το σύμπλεγμα πρωταμίνης – ηπαρίνης και πάλι στη γενική κυκλοφορία (Blaufox et al., 1966). Βάσει αυτού, οι δόσεις ηπαρίνης που χρησιμοποιούνται στην τοπική αντιπηκτική αγωγή είναι συνήθως υψηλότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην τακτική αιμοκάθαρση. Η πρωταμίνη μπορεί να προκαλέσει δύσπνοια, βραδυκαρδία και υπόταση όταν χορηγείται ταχέως. Λόγω των δυσμενών επιπτώσεων που περιγράφονται, η ανάγκη για επιμελή παρακολούθηση και ελλείψει αποδεδειγμένου οφέλους έναντι άλλων εναλλακτικών μεθόδων αντιπηκτικής αγωγής, η τοπική ηπαρινοποίηση σπάνια χρησιμοποιείται στην πρακτική ρουτίνας (Ross, 2011).



#### 4.2.4 Τοπικό αντιπηκτική αγωγή κιτρικού

Μία άλλη μέθοδος τοπικής αντιπηκτικής αγωγής για την μείωση της έκθεσης στην ηπαρίνη περιλαμβάνει τη χρήση τοπικής αντιπηκτικής αγωγής κιτρικού (Regional Citrate Anticoagulation, RCA) στο αρτηριακό άκρο του εξωσωματικού κυκλώματος (Pinnick et al., 1983). Το RCA έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την συχνότητα αιμορραγίας σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου σε σύγκριση με τα τυπικά πρωτόκολλα ηπαρίνης (Janssen et al., 1993). Ας σημειωθεί ότι η σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για τη χρήση του RCA λόγω του πρωτογενούς ηπατικού μεταβολισμού του κιτρικού και του υψηλού κινδύνου τοξικότητας από κιτρικό και του κινδύνου υπασβεστιαϊμίας (Wright et al., 2011).

Το κιτρικό δεσμεύεται σε ιονισμένο ασβέστιο στο αίμα και είναι ένας ισχυρός αναστολέας της πήξης. Το σύμπλοκο κιτρικού – ασβεστίου αφαιρείται μερικώς από το φίλτρο της μεμβράνης αιμοκάθαρσης. Αυτή η αφαίρεση ενισχύεται όταν χρησιμοποιείται διάλυμα αιμοκάθαρσης που δεν περιέχει ασβέστιο. Για την εξουδετέρωση των επιδράσεων τυχόν υπολειπόμενου κιτρικού, εγχέεται χλωριούχο ασβέστιο στη γραμμή φλεβικής επιστροφής (Apsner et al., 2001; Wright et al., 2011). Η έγχυση ασβεστίου εξουδετερώνει το κιτρικό πριν αυτό εγχυθεί στον ασθενή, μειώνοντας τον κίνδυνο υπασβεστιαϊμίας που προκαλείται από τα κιτρικά (Chaudel et al., 2020). Ο ρυθμός έγχυσης κιτρικού είναι προσαρμοσμένος για να διατηρεί τον ACT περίπου στα 200 δευτερόλεπτα στο αρτηριακό άκρο. Επίσης τα επίπεδα του ασβεστίου στο πλάσμα πρέπει να μετρώνται συχνά και η έγχυση χλωριούχου ασβεστίου πρέπει να προσαρμόζεται συνεχώς για την πρόληψη της υπασβεστιαϊμίας ή της υπερασβεστιαϊμίας. Μία άλλη προσέγγιση, που προτείνεται για την ελαχιστοποίηση της ποσότητας του ασβεστίου που εγχέεται και των επιπλοκών που προκαλούνται από το διάλυμα αιμοκάθαρσης που δεν περιέχει ασβέστιο, είναι η χρησιμοποίηση υπερτονικού κιτρικού και ενός διαλύματος αιμοκάθαρσης που περιέχει συγκέντρωση ασβεστίου 3 mEq / L (von Brecht et al., 1986). Ως εκ τούτου, απαιτούνται προσαρμογές του διαλύματος αιμοκάθαρσης, δηλαδή μείωση των διττανθρακικών (αν και η σοβαρή μεταβολική αλκάλωση είναι σπάνια, καθώς το εγχύομενο κιτρικό αποβάλλεται με το διάλυμα αιμοκάθαρσης) και το νατρίου (λόγω της περιεκτικότητας του νατρίου στο διάλυμα κιτρικού) (Lin et al., 2019; Gubensek et al., 2016). Το μαγνήσιο χηλικοποιούνται από το κιτρικό, και ως εκ τούτου, συνιστώνται διαλύματα αιμοκάθαρσης που περιέχουν μαγνήσιο (Apsner et al., 2001; Apsner et al., 2005; Wright et al., 2011).



Επιπλοκές που σχετίζονται με το RCA, γενικά σχετίζονται με τα επίπεδα ασβεστίου του ασθενή, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί μεταβολική οξέωση λόγω των διττανθρακικών που παράγονται κατά τη διάρκεια του μεταβολισμού του κιτρικού και υπερνατριαιμία από το διάλυμα κιτρικού. Η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής κατάστασης του ασθενούς βοηθάει στην αποτροπή αυτών των επιπλοκών (Ross, 2011). Μία πιο επίφοβη επιπλοκή του RCA είναι η συμπτωματική υπασβεστιαϊμία που επιταχύνει τα ανεπιθύμητα καρδιακά επεισόδια· εντούτοις κλινικά σημαντική υπασβεστιαϊμία σπάνια έχει παρατηρηθεί (Apsner et al., 2005; Apsner et al., 2001; Gubensek et al., 2011; Gubensek et al., 2016; Wright et al., 2011). Σε μια πρόωμη μελέτη από τον Apsner και τους συνεργάτες του (2001) που συνέκριναν το RCA και την LMWH για αντιπηκτική δράση στην αιμοκάθαρση, το χαμηλότερο παρατηρούμενο ιονισμένο ασβέστιο ήταν 0.98 mmol / L και, στο τέλος της αιμοκάθαρσης, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο μετρούμενο ασβέστιο μεταξύ των δύο ομάδων (Apsner et al., 2001). Πιο πρόσφατα, ο Gubensek και οι συνεργάτες του τυχαιοποίησαν ασθενείς που έλαβαν RCA σε ένα τυπικό ή χαμηλά – στοχευμένο ιονισμένο ασβέστιο. Η ομάδα με το χαμηλά – στοχευμένο ιονισμένο ασβέστιο παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση της παραθυρεοειδικής ορμόνης (Parathyroid Hormone, PTH) (Gubensek et al., 2016), με παρόμοια αποτελέσματα να παρατηρούνται και σε άλλες μελέτες (Gubensek et al., 2011).

Κοινές ανησυχίες σχετικά με το RCA είναι η αντιληπτή πολυπλοκότητα και η ανάγκη για συνεχή παρακολούθηση του ιονισμένου ασβεστίου, αυξάνοντας τις νοσηλευτικές απαιτήσεις και το κόστος. Αν και τα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου αντλούνται σε συχνά διαστήματα στα πρωτόκολλα κλινικών δοκιμών, αυτό δεν απαιτείται στην κλινική πρακτική. Η εξάλειψη της ανάγκης για εντατική παρακολούθηση του ιονισμένου ασβεστίου μειώνει το συνολικό κόστος του RCA (Apsner et al., 2001), με το ίδιο κόστος του κιτρικού να είναι μειωμένο (Buturovic – Ponikvar, 2016). Τα απλοποιημένα πρωτόκολλα έγχυσης έχουν αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την ανάγκη για πολύπλοκα συστήματα παράδοσης και παρακολούθησης (Apsner et al., 2001; Lin et al., 2019; Singer et al., 2016) και μελλοντικές τεχνολογικές εξελίξεις μπορεί να αυτοματοποιήσουν περαιτέρω την υποκατάσταση ασβεστίου (Chaudel et al., 2020).

Μια απλούστερη μέθοδος για την αξιοποίηση των αντιπηκτικών ιδιοτήτων του κιτρικού περιλαμβάνει τη χρήση διαλύματος αιμοκάθαρσης που περιέχει κιτρικό. Εκτός από τις αντιπηκτικές του ιδιότητες, το διάλυμα αιμοκάθαρσης που περιέχει κιτρικό μπορεί επίσης να μειώσει τη φλεγμονή (Dellepiane et al., 2019) και την αγγειακή επασβέστωση (Villa – Bellosta et

al., 2019), που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για κακή καρδιαγγειακή έκβαση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Chaudel et al., 2020).

#### 4.2.5 Μη – ηπαρηνικοί παράγοντες

Παρά τον μεγάλο αριθμό των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, και τους συνταγογραφούνται από του στόματος αντιπηκτικά για διάφορες κλινικές ενδείξεις (Jain and Reilly, 2019), στοιχεία σχετικά με μη – ηπαρηνικούς συστημικούς αντιπηκτικούς παράγοντες εντοπίζονται κυρίως σε περιπτώσεις HIT (Fischer, 2007; Linkins and Moores, 2012; Murray and Hursting, 2006; Wellborn – Kim et al., 2010) ή σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (Link et al., 2009; Magnani, 2010). Οι κύριες ανησυχίες με αυτούς τους παράγοντες είναι η αποτελεσματικότητα της κάθαρσης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης και η έλλειψη παραγόντων αναστροφής. Οι τρέχουσες επιλογές περιλαμβάνουν άμεσους αναστολείς θρομβίνης (argatroban και ρουδίνη), συνθετικά ηπαρηνοειδή (fondaparinux), φυσικά απαντώμενα ηπαρηνοειδή (danaparoid) και ανταγωνιστές της βιταμίνης K (βαρφαρίνη) (Chaudel et al., 2020).

Ο πιο καλά μελετημένος μη – ηπαρηνικός παράγοντας, το argatroban, αποβάλλεται ελάχιστα κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης και επιλέγεται συχνά για αιμοκάθαρση μετά από HIT (Murray and Hursting, 2006). Ο Murray και οι συνεργάτες του ανέφεραν τρία διακριτά δοσολογικά σχήματα του argatroban, με εύρος αναλογίας μείωσης της ουρίας 70 – 73 και εύρος spKt / Vurea 1.5 – 1.6 (Murray et al., 2004). Το fondaparinux είναι λιγότερο αποτελεσματικό όταν χρησιμοποιούνται υψηλής – ροής φίλτρα της μεμβράνης αιμοκάθαρσης λόγω της σημαντικής κάθαρσης (Sombolos et al., 2008) αλλά έχει αναφερθεί αποτελεσματικό στην αιμοδιαδίθηση (Mahieu et al., 2013). Ωστόσο, περαιτέρω στοιχεία από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές απαιτούνται πριν από την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των μη – ηπαρηνικών συστημικών αντιπηκτικών παραγόντων για χρήση σε ασθενείς που υποβάλλονται τακτικά σε αιμοκάθαρση (Chaudel et al., 2020).

#### 4.2.6 Αιμοκάθαρση απουσία αντιπηκτικών παραγόντων

Σε ορισμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η συστηματική αντιπηκτική αγωγή μπορεί να αντενδείκνυται. Ασθενείς που πρόσφατα (< 48 ώρες) υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, βιοψία ή κάποια άλλη επεμβατική διαδικασία ή ασθενείς με γαστρεντερική αιμορραγία, πιθανό κρανιακό τραύμα, πνευμονική σύγχυση ή οποιαδήποτε ένδειξη ενεργούς αιμορραγίας δεν πρέπει να λαμβάνουν συστηματική αντιπηκτική αγωγή λόγω του κινδύνου πρόκλησης ή επιδείνωσης της αιμορραγίας (Ross, 2011). Οι ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας μπορεί να χρειαστεί να αποφύγουν όλους τους φαρμακολογικούς αντιπηκτικούς παράγοντες, με την πήξη να εμφανίζεται στο 5 – 10% των περιπτώσεων, όταν δεν χρησιμοποιείται αντιπηκτική αγωγή (Daugirdas et al., 2014). Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές στρατηγικές για την πρόληψη της πήξης στο εξωσωματικό κύκλωμα (Ross, 2011).

Μηχανικές παρεμβάσεις για την μείωση της πήξης περιλαμβάνουν αυξανόμενους ρυθμούς ροής, εξειδικευμένες σωληνώσεις χωρίς αέρα, (Safadi et al., 2017), έκπλυση με φυσιολογικό ορό ή συνεχή έγχυση φυσιολογικού ορού (Guery et al., 2014; Ivanovich et al., 1983; Stamatidis et al., 2004). Ενώ οι παρεμβάσεις που βασίζονται σε φυσιολογικό ορό επιτρέπουν την συνέχεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης, συχνά μειώνουν την συνολική της αποτελεσματικότητα, απαιτούν πολλαπλές αλλαγές του φίλτρο της μεμβράνης αιμοκάθαρσης και αυξάνουν τον όγκο των υγρών που χορηγούνται στον ασθενή (Casati et al., 1984; Stamatidis et al., 2004). Μια προοπτική μελέτη που αξιολόγησε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση χωρίς την προσθήκη αντιπηκτικών παραγόντων ανέφερε επεισόδια πήξης που οδήγησαν σε πρόωρο τερματισμό της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης σε περισσότερο από το 50% των θεραπειών που χρησιμοποιούσαν εκπλύσεις με φυσιολογικό ορό ή συνεχείς εγχύσεις φυσιολογικού ορού (Guery et al., 2014). Επιπλέον, οι νοσηλευτικές απαιτήσεις αυτής της προσέγγισης ήταν υψηλές, λόγω της συχνής παρακολούθησης της βατότητας του κυκλώματος και της απαίτησης επαναλαμβανόμενων εκπλύσεων. Αυτή η προσέγγιση δεν θεωρείται οικονομικά – αποδοτική (Chaudel et al., 2020).

Μια άλλη προσέγγιση είναι η χρήση επικαλυμμένων φίλτρων μεμβρανών αιμοκάθαρσης. Αυτές οι μεμβράνες μπορούν να επικαλυφθούν με ηπαρίνη, λευκωματίνη και βιταμίνη Ε για τη μείωση της πήξης. Ενώ αυτή η προσέγγιση μπορεί να μειώσει την πιθανότητα πήξης της επιφάνειας της μεμβράνης, επιτυγχάνει ελάχιστα όσον αφορά την αντιπηκτική δράση στο

υπόλοιπο εξωσωματικό κύκλωμα. Τα επικαλυμμένα φίλτρα είναι συχνά ιδιόκτητα, άρα περισσότερο ακριβά, με ορισμένους ερευνητές να θεωρούν ότι έχουν μικρότερη διάρκεια ζωής λόγω επεισοδίων πήξης (Chaudel et al., 2020). Μια τυχαιοποιημένη δοκιμή που συνέκρινε την ελεύθερη σε αντιπηκτικά αιμοκάθαρση με επικαλυμμένα φίλτρα με βιταμίνη E ή ηπαρίνη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα ποσοστά αποτυχίας ήταν μη – αποδεκτά υψηλά (22% για φίλτρο επικαλυμμένο με βιταμίνη E και 19% για φίλτρο επικαλυμμένο με ηπαρίνη) (Islam et al., 2016). Αυτά τα ευρήματα έρχονται σε αντίθεση τη μελέτη HerZero, η οποία απέδειξε παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ της μεμβράνης επικαλυμμένης με ηπαρίνη και τις μεμβράνης χωρίς αντιπηκτικά για χρήση στην αιμοκάθαρση, θεωρώντας τις πρώτες μεμβράνες πιο αποτελεσματικές. Ωστόσο τα αναφερόμενα ποσοστά αποτυχίας ήταν υψηλά τόσο για τα πρωτόκολλα με επικαλυμμένες μεμβράνες ηπαρίνης όσο και για τα πρωτόκολλα έκπλυσης / προαραιώσης με αλατούχο διάλυμα (31.5% και 49.6%, αντίστοιχα). Συνολικά, η χρήση φίλτρου επικαλυμμένου με ηπαρίνη μπορεί να είναι ανώτερη από τις εκπλύσεις φυσιολογικού ορού από μόνες τους (Laville et al., 2014), αλλά φαίνεται λιγότερο αποτελεσματική από μεθόδους ηπαρίνης (Evenepoel et al., 2007; Meijers et al., 2014). Η τακτική χρήση επικαλυμμένων φίλτρων αιμοκάθαρσης πιθανότατα θα απαιτούσε είτε κατάλληλη προεπεξεργασία του κυκλώματος με αντιπηκτικό παράγοντα ή συστημική αντιπηκτική αγωγή να είναι βιώσιμη (Skagerlind and Stegmayr, 2018; Vanommeslaeghe et al., 2019).

Η προ – επεξεργασία του κυκλώματος είναι μια άλλη προσέγγιση για την αποφυγή της συστημικής παροχής αντιπηκτικών παραγόντων. Αυτή η μέθοδος περιλαμβάνει την έκπλυση του εξωσωματικού κυκλώματος με ένα διάλυμα που επικαλύπτει τον πλαστικό σωλήνα, μειώνοντας την αλληλεπίδραση με το αίμα. Το υγρό αφαιρείται από το κύκλωμα πριν από την επαφή με τον ασθενή, ελαχιστοποιώντας τη συστημική πρόσληψη. Μελέτες έχουν εξετάσει τεχνικές προ – επεξεργασίας του εξωσωματικού κυκλώματος που περιλάμβαναν εκπλύσεις με αλατούχο διάλυμα, αλβουμίνη και κιτρικό, το καθένα με και χωρίς ηπαρίνη (Frank et al., 2006; Fransson et al., 2013; Skagerlind and Stegmayr, 2017; Skagerlind and Stegmayr, 2018; Vanommeslaeghe et al., 2019). Σε μια πρόσφατη σύγκριση διαφόρων τύπων φίλτρων αιμοκάθαρσης σε συνδυασμό με προ – επεξεργασία με αλβουμίνη για αιμοκάθαρση απουσία αντιπηκτικών παραγόντων, η βατότητα του φίλτρου αιμοκάθαρσης δεν βελτιώθηκε ουσιαστικά με το πρωτόκολλο προ – επεξεργασίας (Vanommeslaeghe et al., 2019). Η σύγκριση τριών μεθόδων εκκίνησης (ηπαρινοποιημένος φυσιολογικός ορός, ηπαρίνη + αλβουμίνη και ηπαρίνη + αλβουμίνη + κιτρικό)

με φίλτρο αιμοκάθαρσης επικαλυμμένο με ηπαρίνη, η μικρότερη ανάγκη για συμπλήρωμα LMWH βρέθηκε με το πρωτόκολλο προ – επεξεργασίας με την ηπαρίνη + αλβουμίνη + κιτρικό, με καμία θεραπεία να μην τερματίζεται πρόωρα σε αυτή την ομάδα (Skagerlind and Stegmayr, 2018). Αντίθετα, σε μια αναφορά περίπτωσης, η HIT επανεμφανίστηκε λόγω προ – επεξεργασίας του εξωσωματικού κυκλώματος με ηπαρινισμένο φυσιολογικό ορό (Lim et al., 2017). Αν και σπάνια, παραμένει μία σημαντική ανησυχία για την ασφάλεια. Τόσο το αυξημένο κόστος όσο και η μειωμένη αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης σημειώνονται ως περιορισμοί στις μεθόδους που βασίζονται στην προ – επεξεργασία του εξωσωματικού κυκλώματος. Παρόμοια με τη χρήση επικαλυμμένων μεμβρανών αιμοκάθαρσης, η προ – επεξεργασία του εξωσωματικού κυκλώματος μπορεί να είναι πιο χρήσιμη ως συμπληρωματική θεραπεία για τη μείωση της δόσης των συστημικών αντιπηκτικών παραγόντων (Skagerlind and Stegmayr, 2018).



## Επίλογος

Η αντιπηκτική διαχείριση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν είναι τεκμηριωμένη, καθώς υπάρχει ουσιαστική ετερογένεια μεταξύ των αποτελεσμάτων από κλινικές μελέτες και τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, και επομένως μπορεί να αμφισβητηθεί. Η εξατομικευμένη προσαρμογή της αντιπηκτικής θεραπείας ανά πάσα στιγμή παραμένει δύσκολη στην καθημερινή πρακτική. Δεδομένου ότι το συνηθισμένο πρωτόκολλο παρακολούθησης δεν είναι επί του παρόντος διαθέσιμο, οι μονάδες αιμοκάθαρσης έχουν αναπτύξει τις δικές τους τυπικές στρατηγικές για την αποφυγή τόσο της αιμορραγίας όσο και της πήξης, προσαρμόζοντας ρεαλιστικά και εμπειρικά τις δόσεις σύμφωνα με την οπτική επιθεώρηση του εξωσωματικού κυκλώματος και την παρακολούθηση του χρόνου συμπίεσης στο σημείο της παρακέντησης. Με βάση μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που δημοσιεύτηκε μετά την τελευταία ενημέρωση των κατευθυντήριων οδηγιών της EBPG για την αντιπηκτική θεραπεία στην αιμοκάθαρση, έχει αναπτυχθεί μια τυποποιημένη προσέγγιση για την χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας με βάση μία πιο εξατομικευμένη συνταγογράφηση που εξαρτάται από το προφίλ και τις ανάγκες του ασθενούς. Επίσης έχει αναπτυχθεί ένα μοντέλο λήψης κλινικών αποφάσεων που μπορεί να καθοδηγεί τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων από τους νεφρολόγους (Kessler et al., 2015).

Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να κατευθύνεται προς τη point – of – care παρακολούθηση για την εύκολη αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας ενός ατόμου, ώστε να παρέχεται μια βελτιστοποιημένη για τον ασθενή συνταγογράφηση αντιπηκτικής αγωγής σύμφωνα με τον φαινότυπο αιμόστασης ή την οξεία κατάσταση που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή πήξης. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον καθορισμό ασφαλών και αποτελεσματικών σχημάτων δοσολογίας για τους νεότερους από του στόματος αντιπηκτικούς παράγοντες και κατάλληλες στρατηγικές παρακολούθησης ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, καθώς και για την ανάπτυξη νέων συνθετικών αντιπηκτικών ή αντιθρομβογόνων υλικών για μίμηση της δράσης της ηπαρίνης. Επιπλέον, κρίνεται επιτακτική ανάγκη η διεξαγωγή φυσιολογικών προοπτικών μελετών που να επικεντρώνονται σε κλινικά χρήσιμους δείκτες και πιο ολοκληρωμένα εργαλεία που μιμούνται τις διεργασίες που πραγματοποιούνται στο αίμα (Kessler et al., 2015).

## Βιβλιογραφία

- Amabile N, Guerin AP, Leroyer A, et al. (2005). Circulating endothelial microparticles are associated with vascular dysfunction in patients with end stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3381–8
- Amerman EC (2014). *Human Anatomy and Physiology*. Chapter 24 The Urinary System. ISBN – 10: 0321929217, ISBN – 13: 978-0321929211
- Ando M, Iwata A, Ozeki Y, et al. (2002). Circulating platelet-derived microparticles with procoagulant activity may be a potential cause of thrombosis in uremic patients. *Kidney Int.* 2002; 62:1757–1763
- ANZDATA Registry (2015). 37th Report, Preliminary Report 2014: Summary of Dialysis and Transplantation in Australia and New Zealand. Adelaide, Australia, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, 2015
- Apsner R, Buchmayer H, Gruber D, Sunder-Plassmann G (2005). Citrate for long-term hemodialysis: prospective study of 1,009 consecutive high-flux treatments in 59 patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):557–564
- Apsner R, Buchmayer H, Lang T, et al. (2001). Simplified citrate anticoagulation for high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(5):979–987
- Ashby D, Borman N, Burton J, et al. (2019). Renal association clinical practice guideline on haemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):1-8
- Asmis LM, Segal JB, Plantinga LC, et al. (2008). Heparin-induced antibodies and cardiovascular risk in patients on dialysis. *Thromb Haemost.* 2008;100(3):498–504
- Basmdjian D, Sefton MV, Baldwin SA (1997). Coagulation on biomaterials in flowing blood: Some theoretical considerations. *Biomaterials.* 1997; 18:1511–1522
- Behrman RE, Kliegman RM, Stanton BF (2011). *Renal failure in Nelson text book of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia W.B. Saunders.2011;1822:26
- Bergstein JM (2000). Renal failure. In Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (16th ed., pp. 1605–1617). Philadelphia: W.B. Saunders

- Berrettini M, Buoncristiani U, Parise P, et al. (1981). Polyacrilonytrile versus cuprophane membranes for hemodialysis: evaluation of efficacy and biocompatibility by platelet aggregation studies. *Int J Artif Organs*. 1981;4(5):219–222
- Bieber B, Qian J, Anand S, et al. (2014). Two-times weekly hemodialysis in China: frequency, associated patient and treatment characteristics and Quality of Life in the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns study. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1770–1777
- Bjornson J (1978). Thrombus formation in the artificial kidney. Platelet and fibrin(ogen) content of experimental thrombi detected by radioisotope technique. *Scand J Urol Nephrol*. 1978;12(3):251–257
- Blaufox MD, Hampers CL, Merrill JP (1966). Rebound anticoagulation occurring after regional heparinization for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1966;12:207–9
- Bonomini M, Sirolli V, Stuard S, et al. (1999). Interactions between platelets and leukocytes during hemodialysis. *Artif Organs*. 1999; 23:23–28
- Boyer CJ, Swartz RD (1991). Severe clotting during extracorporeal dialysis procedures. *Semin Dial*. 1991;4(2):69–71
- Brady HR, Brenner BM, Clarkson MR, et al. (2000). Acute renal failure. In Brenner B.M. (Ed.), *Brenner and Rector's the kidney* (6th ed., pp. 1201–1247). Philadelphia: W.B. Saunders
- Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ (1966). Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966; 275: 1089–1092
- Brophy DF, Martin EJ, Gehr TWB, Carr ME (2004). Enhanced anticoagulant activity of enoxaparin in patients with ESRD as measured by thrombin generation time. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(2):270–277
- Brunelli SM, Cohen DE, Marlowe G, et al. (2019). Safety and efficacy of heparin during dialysis in the context of systemic anticoagulation and antiplatelet medications. *J Nephrol*. 2019;32:453–460
- Brunet P, Simon N, Opris A, et al. (2008). Pharmacodynamics of unfractionated heparin during and after a hemodialysis session. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(5):789–795

- Buturovic-Ponikvar J (2016). Is regional citrate anticoagulation the future of hemodialysis? *Ther Apher Dial.* 2016;20(3):234–239
- Cameron JS (2000). Practical haemodialysis began with cellophane and heparin: The crucial role of William Thalheimer (1884–1961). *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(7):1086–1091
- Carrier M, Knoll GA, Kovacs MJ, Moore JC, Fergusson D, Rodger MA (2007). The prevalence of antibodies to the platelet factor 4-heparin complex and association with access thrombosis in patients on chronic hemodialysis. *Thromb Res.* 2007;120(2):215–220
- Carrier M, Rodger MA, Fergusson D, et al. (2008). Increased mortality in hemodialysis patients having specific antibodies to the platelet factor 4-heparin complex. *Kidney Int.* 2008;73(2):213–219
- Casati S, Moia M, Granziani G, et al. (1984). Hemodialysis without anticoagulants: efficiency and hemostatic aspects. *Clin Nephrol.* 1984;21(2):102–105
- Centers for Medicare & Medicaid Services (2004). 2003 Annual Report: End Stage Renal Disease Clinical Performance Measures Project. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(suppl 1):S1-S92
- Chan JCM, Williams Debra M, Roth Karl S (2002). Kidney Failure in Infants and Children. *Pediatrics in Review* 2002;23:2
- Chan MK, Persaud J, Varghese Z, Moorhead JF (1984). Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1984;25(5):812–818
- Chandarajoti K, Liu J, Pawlinski R (2016). The design and synthesis of new synthetic low molecular weight heparins. *J Thromb Haemost.* 2016;14(6):1135–1145
- Charif R, Davenport A (2006). Heparin induced thrombocytopenia: an uncommon but serious complication of heparin use in renal replacement therapy. *Hemodial Int* 2006;10:235–40.
- Claudel SE, Miles LA, Murea M (2020). Anticoagulation in hemodialysis: a narrative review. *Seminars in Dialysis* 2020;00:1-13
- Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC (2009). The state of chronic kidney disease, ESRD, and morbidity and mortality in the first year of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(suppl 1):S5–S11

- Collins AJ, Ma JZ, Umen A, Keshaviah P (1994). Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 272–282.
- Congdon JE, Karinal CG, Wallin JD (1973). Monitoring heparin therapy in hemodialysis. *JAMA*. 1973;226(13):1529–1533
- Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS, Jacob HS (1977). Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med*. 1977;297(14):769–774
- Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AKC (2002). Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol*. 2002;116(1):178–186
- Culp K, Flanigan M, Taylor L, Rothstein M (1995). Vascular access thrombosis in new hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1995; 26:341–346
- Daniel L, Fakhouri F, Joly D, et al. (2006). Increase of circulating neutrophil and platelet microparticles during acute vasculitis and hemodialysis. *Kidney Int* 2006;69:1416–23
- Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (2014). Chapter 14: anticoagulation. In: *Handbook of Dialysis*. 5th edn. Philadelphia, Penn: Wolters Kluwer 2014:254–255.
- Daugirdas JT, Greene T, Depner TA, et al. (2004). Factors that affect postdialysis rebound in serum urea concentration, including the rate of dialysis: results from the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 194–203
- Davenport A (2009). Review article: low-molecular-weight heparin as an alternative anticoagulant to unfractionated heparin for routine outpatient haemodialysis treatments. *Nephrology*. 2009;14(5):455–461
- Davenport A (2011). Optimization of heparin anticoagulation for hemodialysis. *Hemodial Int*. 2011;15(SUPPL. 1):43–48.
- Davenport A (2011). What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(9):499–508
- Davenport A (2013). The rationale for the use of low molecular weight heparin for hemodialysis treatments. *Hemodial Int*. 2013;17(SUPPL1):28–32



- Davie EW, Ratnoff OD (1964). Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*. 1964; 145:1310–1312
- de la Vega LP, Miller RS, Benda MM, et al. (2005). Association of heparin- dependent antibodies and adverse outcomes in hemodialysis patients: a population-based study. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):995–1000
- Dellepiane S, Medica D, Guarena C, et al. (2019). Citrate anion improves chronic dialysis efficacy, reduces systemic inflammation and prevents Chemerin-mediated microvascular injury. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–10
- Dennen P, Douglas IS, Anderson R (2010). Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Crit Care Med*. 2010;38:261–75.
- Derbalah A, Duffull S, Newall F, Moynihan K, Al SH (2019). Revisiting the pharmacology of unfractionated heparin. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58:1015–1028
- Deykin D (1983). Uremic bleeding. *Kidney Int* 1983;24:698–705
- Dhondt A, Pauwels R, Devreese K, Eloot S, Glorieux G, Vanholder R (2015). Where and when to inject low molecular weight heparin in hemodiafiltration? A cross over randomised trial. *PLoS One*. 2015;10(6):1–13
- Docci D, Turchi F, Del Vecchio C, et al. (1984). Hemodialysis-associated platelet loss: study of the relative contribution of dialyzer membrane composition and geometry. *Int J Artif Organs*. 1984;7(6):337–340
- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. (2002). Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010–2019
- Eknoyan G, Levey GJ, Agodoa LY, et al. (1996). The hemodialysis (HEMO) study: rationale for selection of interventions. *Semin Dial* 1996; 9: 24–33
- Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM (2007). Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(3):433–440
- ERA-EDTA Registry (2004). ERA-EDTA Registry 2002 Annual Report. Amsterdam, The Netherlands, Academic Medical Center, 5-1-2004.

- ERA-EDTA Registry (2013). ERA-EDTA Registry Annual Report 2013. Amsterdam, The Netherlands, Academic Medical Center, Department of Medical Informatics. 2015.
- European Best Practice Guideline (2002). V.2 Prevention of clotting in the HD patient with normal bleeding risk. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:64–66
- European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis (2002). European Renal association: Section V: chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:63–71
- Evans RW, Blagg CR, Bryan FA Jr (1981). Implications for health care policy. A social and demographic profile of hemodialysis patients in the United States. *JAMA* 1981; 245: 487–491
- Evenepoel P, Dejagere T, Verhamme P, et al. (2007). Heparin-coated polyacrylonitrile membrane versus regional citrate anticoagulation: a prospective randomized study of 2 anticoagulation strategies in patients at risk of bleeding. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(5):642–649
- Faioni EM, Franchi F, Krachmalnicoff A, et al. (1991). Low levels of the anticoagulant activity of protein C in patients with chronic renal insufficiency: An inhibitor of protein C is present in uremic plasma. *Thromb Haemost*. 1991; 66:420–425
- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. (2009). Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395–1407
- Fischer KG (2007). Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int*. 2007;11(2):178–189
- Flynn JT (1998). Causes, management approaches, and outcome of acute renal failure in children. *Curr Opin Pediatr*. 1998;10:184-189
- Frank RD, Mu U, Lanzmich R, Groeger C, Floege J (2006). Anticoagulantfree Genius haemodialysis using low molecular weight heparin-coated circuits. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1013–1018
- Frank RD, Weber J, Dresbach H, et al. (2001). Role of contact system activation in hemodialyzer- induced thrombogenicity. *Kidney Int*. 2001; 60:1972–1981
- Fransson F, Kyrk T, Skagerlind M, Stegmayr B (2013). Rinsing the extra corporeal circuit with a heparin and albumin solution reduces the need for systemic anticoagulant in hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 2013;36(10):725–729

- Galbusera M, Remuzzi G, Boccardo P (2009). Treatment of bleeding in dialysis patients. *Semin Dial* 2009;22(3):279–86
- Gawaz MP, Mujais SK, Schmidt B, et al. (1994). Platelet-leukocyte aggregation during hemodialysis. *Kidney Int.* 1994; 46:489–495
- Gawaz MP, Mujais SK, Schmidt B, et al. (1999). Platelet-leukocyte aggregates during hemodialysis: Effect of membrane type. *Artif Organs.* 1999; 23:29–36
- Gorbet MB, Sefton MV (2001). Leukocyte activation and leukocyte procoagulant activities after blood contact with polystyrene and polyethylene glycol-immobilized polystyrene beads. *J Lab Clin Med.* 2001; 137:345–355
- Gorden LA, Simon ER, Rukes JM, et al. (1956). Studies in regional heparinization. *N Engl J Med* 1956;255:1063
- Gotch FA, Sargent JA (1985). A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526–534
- Greinacher A, Zinn S, Wizemann BUW (1996). Heparin-induced antibodies as a risk factor for thromboembolism and haemorrhage in patients undergoing chronic haemodialysis. *Lancet.* 1996;348(9029):764
- Gubensek J, Orsag A, Ponikvar R, Buturovic-ponikvar J (2016). Calcium mass balance during citrate hemodialysis: a randomized controlled trial comparing normal and low ionized calcium target ranges. *PLoS One.* 2016;1–14
- Guery B, Alberti C, Servais A, et al. (2014). Hemodialysis without systemic anticoagulation: a prospective randomized trial to evaluate 3 strategies in patients at risk of bleeding. *PLoS One.* 2014;9(5):e97187
- Gulati S (2018). Chronic Kidney Disease in Children. [Internet] Available from: (<https://emedicine.medscape.com/article/984358-overview>).
- Hakim RM, Breillatt J, Lazarus J, Port FK (1984). Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. *N Engl J Med.* 1984;311(14):878–882

- Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G (1994). Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 661–669
- Hattersley PG (1966). Activated coagulation time of whole blood. *J Am Med Assoc.* 1966;196(5):436–440
- Hattersley PG, Mitsuoka JC, Ignoffo RJ, et al. (1983). Adjusting heparin infusion rates from the initial response to activated coagulation time. *Drug Intell Clin Pharm* 1983;17:632–4
- Hattersley PG, Mitsuoka JC, King JH (1982). Heparin therapy for thromboembolic disorders: a prospective evaluation of 134 cases monitored by the activated clotting time. *JAMA* 1982;250:1413–6
- Held PJ, Brunner F, Odaka M, et al. (1990). Five-year survival for endstage renal disease patients in the United States, Europe, and Japan, 1982 to 1987. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 451–457.
- Henrich WL, Woodard TD, Blachley JD, et al. (1980). Role of osmolality in blood pressure stability after dialysis and ultrafiltration. *Kidney Int.* 1980;18:480–8.
- Hoffman M, Monroe DM (2001). A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001; 85:958–965
- Hoffman M, Munroe D (2005). Rethinking the coagulation cascade. *Curr Hematol Rep* 2005;4:391–6
- Hutchison CA, Dasgupta I (2007). National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(6):1680–1684
- Islam MS, Hassan ZA, Chalmin F, et al. (2016). Vitamin E-coated and heparin-coated dialyzer membranes for heparin-free hemodialysis: a multicenter, randomized crossover trial. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(5):752–762
- Ivanovich P, Xu C, Kwaan H, Hathiwala S (1983). Studies of coagulation and platelet functions in heparin-free hemodialysis. *Nephron.* 1983;33:116–120
- Jain N, Reilly RF (2019). Clinical pharmacology of oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:278–287
- Jalal DI, Chonchol M, Targher G (2010). Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:34–40

- Janssen MJ, Huijgens PC, Bouman AA, et al. (1993). Citrate versus heparin anticoagulation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1228
- KDOQI (2009). KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis.* 2009 Mar. 53(3 Suppl 2):S11-104
- Kerr P, Perkovic V, Petrie J, Agar J, Disney A (2005). Caring for Australians with Renal Impairment (CARI): dialysis adequacy (HD) guidelines. *Nephrology* 2005;10:S61–S80
- Keshaviah P (1993). Urea kinetic and middle molecule approaches to assessing adequacy of hemodialysis and CAPD. *Kidney Int* 1993; 43(suppl 40):S28–S38
- Kessler M, Moureau F, Nguyen P (2015). Anticoagulation in chronic hemodialysis: progress toward an optimal approach. *Seminars in Dialysis* 2015;1:1-17
- Klingel R, Schwarting A, Lotz J, Eckert M, Hohmann V, Hafner G (2004). Safety and efficacy of single bolus anticoagulation with enoxaparin for chronic hemodialysis: results of an open-label post-certification study. *Kidney Blood Press Res.* 2004;27(4):211–217.
- Knudson F, Nielsen A (1984). Polycarbonate versus cuprophane dialyzers: effect on platelet function. *Blood Purif.* 1984;2(3):173–180
- Krane V, Berger M, Lilienthal J, et al. (2010). Antibodies to platelet factor 4—heparin complex and outcome in hemodialysis patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(5):874–881.
- Krivitski NM, Kislukhin VV, Snyder JW, et al. (1998). In vivo measurement of hemodialyzer fiber bundle volume: theory and validation. *Kidney Int.* 1998;54(5):1751–1758
- Kronenberg F, König P, Lhotta K, Steinmetz A, Dieplinger H (1995). Low molecular weight heparin does not necessarily reduce lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1995;43(6):399–404
- Kronenberg F, König P, Neyer U, et al. (1995). Influence of various heparin preparations on lipoproteins in hemodialysis patients: a multicentre study. *Thromb Haemost.* 1995;74(04):1025–1028
- Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY (2000). Extended daily dialysis: a new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:294–300.



- Kushiya F, Wada H, Sakakura M, et al. (2003). Atherosclerotic and hemostatic abnormalities in patients undergoing hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003; 9:53–60
- Lai KN, Ho K, Cheung R, et al. (2001). Effect of low molecular weight heparin on bone metabolism and hyperlipidemia in patients on maintenance hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 2001;24(7):447–455
- Lai S, Coppola B (2013). Use of enoxaparin in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2013;84(3):433–436
- Lavainne F, Meffray E, Pepper R, et al. (2014). Heparin use during dialysis sessions induces an increase in the antiangiogenic factor soluble Flt1. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1225–1231
- Laville M, Dorval M, Fort Ros J, et al. (2014). Results of the HepZero study comparing heparin-grafted membrane and standard care show that heparin-grafted dialyzer is safe and easy to use for heparin-free dialysis. *Kidney Int*. 2014;86:1260–1267
- Lazrak HH, René E, Elftouh N, Lafrance JP (2018). Association between low-molecular-weight heparin and risk of bleeding among hemodialysis patients: a retrospective cohort study. *Can J Kidney Heal Dis*. 2018;5:1-10
- Lazrak HH, René É, Elftouh N, Leblanc M, Lafrance JP (2017). Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):1–12
- Lim JH, Kang KP, Lee S, Park SK, Kim W (2017). Recurrent heparin-induced thrombocytopenia due to heparin rinsing before priming the machine in a hemodialysis patient: a case report. *Hemodial Int*. 2017;21:E30–E33.
- Lim W, Cook DJ, Crowther MA (2004). Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with endstage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):3192–3206
- Lin MC, Streja E, Soohoo M, et al. (2017). Warfarin use and increased mortality in end stage renal disease. *Am J Nephrol*. 2017;46(4):249–256
- Lin T, Song LI, Huang R, et al. (2019). Modified regional citrate anticoagulation is optimal for hemodialysis in patients at high risk of bleeding: a prospective randomized study of three anticoagulation strategies. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):472.

- Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, et al. (2012). Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest*. 2012;141(2):e495S–e530S.
- Liu CC, Chou LP, Chen TS, et al. (2018). Significant association of anti-platelet factor 4/heparin antibody with cardiovascular disease in hemodialysis patients: a longitudinal 7-year study. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(12):2289–2297
- Liu G, Bengtsson-Olivecrona G, Ostergaard P, Olivecrona T (1991). Low- M(r) heparin is as potent as conventional heparin in releasing lipoprotein lipase, but is less effective in preventing hepatic clearance of the enzyme. *Biochem J*. 1991;273(3):747–752
- Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. (2009). Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 645–654
- Lord H, Jean N, Dumont M, Kassis J, Leblanc M (2002). Comparison between tinzaparin and standard heparin for chronic hemodialysis in a Canadian center. *Am J Nephrol*. 2002;22(1):58–66
- Luchtman-Jones L, Broze J (1995). The current status of coagulation. *Ann Med* 1995;27(1):47–52
- MacFarlane RG (1964). An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. *Nature*. 1964; 202:498–499
- Magnani HN (2010). A review of 122 published outcomes of danaparoid anticoagulation for intermittent haemodialysis. *Thromb Res*. 2010;125(4):e171–e176
- Maharaj S, Chang S, Seegobin K, et al. (2018). Temporality of heparin-induced antibodies: a retrospective study in outpatients undergoing hemodialysis on unfractionated heparin. *Exp Hematol Oncol*. 2018;7(1):1–9
- Maher JF, Lapierre L, Schreiner GE, et al. (1963). Regional heparinization for hemodialysis. *N Engl J Med* 1963;268:451
- Mahieu E, Claes K, Jacquemin M, et al. (2013). Anticoagulation with fondaparinux for hemodiafiltration in patients with heparin-induced thrombocytopenia: dose-finding study and safety evaluation. *Artif Organs*. 2013;37(5):482–494
- Matsuo T (2013). Heparin-induced thrombocytopenia and hemodialysis. *J Blood Disord Transfus*. 2013;s2.

- Matsuo T, Kobayashi H, Matsuo M, et al. (2006). Frequency of anti-heparin- PF4 complex antibodies (HIT antibodies) in uremic patients on chronic intermittent hemodialysis. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2006;35(6):445–450
- Matsuo T, Kusano H, Wanaka K, Ishihara M, Oyama A (2007). Heparin-induced thrombocytopenia in a uremic patient requiring hemodialysis: an alternative treatment and reexposure to heparin. *Clin Appl Thromb.* 2007;13(2):182–187
- Matsuo T, Matsuo M, Wanaka K, Sakai R (2003). Heparin re-exposure after heparin-induced thrombocytopenia in a chronic hemodialysis patient. *Clin Lab Haem.* 2003;25:333–334
- McAvoy TJ (1979). Pharmacokinetic modeling of heparin and its clinical implications. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1979;7(4):331–354
- Mehta R (1994). Anticoagulation during continuous renal replacement therapy. *ASAIO J.* 1994;40(4):931–935
- Meijers KI, Poesen R, Evenepoel P (2014). Heparin-coated dialyzer membranes: is non-inferiority good enough? *Kidney Int.* 2014;86:1084–1086
- Mercier E, Branger B, Vecina F, et al. (2001). Tissue factor coagulation pathway and blood cells activation state in renal insufficiency. *Hematol J.* 2001; 2:18–25
- Merli GJ, Groce JB (2010). Pharmacological and clinical differences between low-molecular-weight heparins implications for prescribing practice and therapeutic interchange. *P T.* 2010;35(2):95–105
- Moll S, De Moerloose P, Reber G, et al. (1990). Comparison of two hemodialysis membranes, polyacrylonitrile and cellulose acetate, on complement and coagulation systems. *Int J Artif Organs.* 1990;15(3):273–279
- Monroe DM, Hoffman M (2006). What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26:41–48
- Murea M, Russell GB, Dacihagh P, et al. (2018). Efficacy and safety of lowdose heparin in hemodialysis. *Hemodial Int.* 2018;22(1):74–81

- Mureebe L, Coats RD, Silliman WR, Shuster TA, Nichols WK, Silver D (2004). Heparin-associated antiplatelet antibodies increase morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Surgery*. 2004;136(4):848–853
- Murray PT, Hursting MJ (2006). Heparin-induced thrombocytopenia in patients administered heparin solely for hemodialysis. *Ren Fail*. 2006;28:537–539
- Murray PT, Reddy BV, Grossman EJ, et al. (2004). A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2004;66:2446–2453
- Nadarajah L, Fan S, Forbes S, Ashman N (2015). Major bleeding in hemodialysis patients using unfractionated or low molecular weight heparin: a single-center study. *Clin Nephrol*. 2015;84(5):274–279
- Nampoory MR, Das KC, Johny KV, et al. (2003). Hypercoagulability, a serious problem in patients with ESRD on maintenance hemodialysis, and its correction after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42:797–805
- Näsström B, Stegmayr B, Gupta J, Olivecrona G, Olivecrona T (2005). A single bolus of a low molecular weight heparin to patients on haemodialysis depletes lipoprotein lipase stores and retards triglyceride clearing. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1172–1179
- Naumnik B, Borawski J, Pawlak K, et al. (2002). Effect of hemodialysis on plasma levels of vascular endothelial markers. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2002; 8:245–250
- Noris M, Benigni A, Boccardo P, et al. (1993). Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int* 1993;44:445–50
- Noris M, Remuzzi G (1999). Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversy? *Blood* 1999;94:2569–74
- O'Brien JR (1990). Shear-induced platelet aggregation. *Lancet*. 1990; 335:711–713
- O'Shea SI, Sands JJ, Nudo SA, Ortel TL (2002). Frequency of anti-heparin- platelet factor 4 antibodies in hemodialysis patients and correlation with recurrent vascular access thrombosis. *Am J Hematol*. 2002;69(1):72–73
- Osterud B, Bjorklid E (2006). Sources of tissue factor. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:11–23

- Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, et al. (1993). The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001–1006
- Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC, et al. (2012). High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9:CD005016
- Palomo I, Pereira J, Alarcón M, et al. (2005). Prevalence of heparin-induced antibodies in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *J Clin Lab Anal.* 2005;19(5):189–195
- Parker TF III, Husni L, Huang W, et al. (1994). Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 670–680
- Parker TF, Laird NM, Lowrie EG (1983). Comparison of the study groups in the National Cooperative Dialysis Study and a description of morbidity, mortality, and patient withdrawal. *Kidney Int Suppl* 1983; 13:S42–S49
- Pawlak K, Borawski J, Naumnik B, et al. (2003). Relationship between oxidative stress and extrinsic coagulation pathway in hemodialyzed patients. *Thromb Res.* 2003;109:247–251.
- Pinnick RV, Wiegmann TB, Diederich DA (1983). Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. *N Engl J Med* 1983;308(5):258–61
- Porth CM (2010). *Essentials of Pathophysiology. Third Edition. Chapter 26 Acute Renal Failure and Chronic Kidney Disease.* ISBN – 10: 1582557241, ISBN – 13: 9781582557243. Publisher Lippincott Williams & Wilkins
- Quinton W, Dillard D, Scribner BH (1960). Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960; 6: 104–113.
- Rabolink TJ, Zwaginga JJ, Koomas HA, et al. (1994). Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 1994;46:287–96
- Rapaport SI, Rao LV (1995). The tissue factor pathway: How it has become a “prima ballerina.” *Thromb Haemost.* 1995;74:7–17
- Rettig RA, Marks EL (1983). *The federal government and social planning for end-stage renal disease: past, present, and future.* Santa Monica, RAND Corporation, 1983.



- Rocco MV (2015). Chronic Hemodialysis Therapy in the West. *Kidney Dis* 2015;1:178-186
- Ross EA, Paugh-Miller JL, Nappo RW (2018). Interventions to improve hemodialysis adequacy: protocols based on real-time monitoring of dialysate solute clearance. *Clin Kidney J.* 2018;11(3):394–399
- Ross S (2011). Anticoagulation in intermittent hemodialysis: pathways, protocols and pitfalls. *Vet Clin Small Anim* 2011;41:163-175
- RRTChapter2017 Chung and Stewart (2017). Renal Replacement Therapy in the Critically Ill Surgical Patient. In *Principle of Adult Surgical Critical Care*, Martin ND and Kaplan LJ (eds), Springer International Publishing, Swetzerland, 2016.
- Safadi Jr S, Albright Jr RC, Dillon JJ, et al. (2017). Prospective study of routine heparin acute care inpatient practice. *Kidney Int Reports.* 2017;2(4):695–704
- Salahudeen AK, Kumar V, Madan N, et al. (2009). Sustained Low Efficiency Dialysis in the continuous mod (C-SLED): dialysis efficiency, clinical outcomes, and survival predictors in critically ill cancer patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1338–46.
- Schmidler C (2018). Kidney Anatomy and Function. [Internet] Available from: (<https://www.healthpages.org/anatomy-function/kidney/>)
- Schmitt G, Moake J, Rudy C, Vicks S, Hamburger R (1987). Alterations in hemostatic parameters during hemodialysis with dialyzers of different membrane composition and flow design. Platelet activation and factor VIII-related Von Willebrand factor during hemodialysis. *Am J Med.* 1987;83(3):411–418
- Schroeder M, Hogwood J, Gray E, Mulloy B, Hackett AM, Johansen KB (2011). Protamine neutralisation of low molecular weight heparins and their oligosaccharide components. *Anal Bioanal Chem.* 2011;399(2):763–771
- Scoville BA, Mueller BA (2013). Medication dosing in critically ill patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:490–500.
- Shavit L, Bar-Lev M, Lifschitz M, et al. (2011). Prevalence and clinical significance of heparin induced antibodies in chronic hemodialysis patients and cardiac surgery patients. *Int J Artif Organs.* 2011;34(12):1172–1178

- Shen JI, Mitani AA, Winkelmayr WC (2014). Heparin use in hemodialysis patients following gastrointestinal bleeding. *Am J Nephrol.* 2014;40(4):300–307
- Shen JI, Montez-Rath ME, Mitani AA, et al. (2014). Correlates and variance decomposition analysis of heparin dosing for maintenance hemodialysis in older U.S. patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(5):515–525
- Shen JI, Winkelmayr WC (2012). Use and safety of unfractionated heparin for anticoagulation during maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(3):473–486
- Sicad GA (1991). How will hemodialysis change over the next decade? *Semin Dial* 1991; 4: 233–234
- Signorelli SS, Scuto S, Marino E, Giusti M, Xourafa A (2019). Anticoagulants and osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21)
- Singer RF, Williams O, Mercado C, et al. (2016). Regional citrate anticoagulation in hemodialysis: an observational study of safety, efficacy, and effect on calcium balance during routine care. *Can J Kidney Heal Dis.* 2016;1–10
- Singh AK and Brenner B (2005). Dialysis in treatment of renal failure. In Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A.S., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (16th ed., pp. 1663–1667). New York: McGraw-Hill
- Sitter T, Spannagl M, Banas B, Schiffli H (1998). Prevalence of heparin-induced PF4-heparin antibodies in hemodialysis patients. *Nephron.* 1998;79(2):245–246
- Skagerlind M, Stegmayr B (2017). Heparin albumin priming in a clinical setting for hemodialysis patients at risk for bleeding. *Hemodial Int.* 2017;21:180–189
- Skagerlind MS, Stegmayr BG (2018). An evaluation of four modes of lowdose anticoagulation during intermittent haemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74:267–274
- Smythe MA, Koerber JM, Westley SJ, et al. (2001). Use of the activated partial thromboplastin time for heparin monitoring. *Am J Clin Pathol.* 2001;115(1):148–155
- Sombolos KI, Fragia TK, Gionanlis LC, et al. (2008). Use of fondaparinux as an anticoagulant during hemodialysis: a preliminary study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:198–203

- Sooahoo M, Moradi H, Obi Y, et al. (2019). Statin therapy before transition to end-stage renal disease with posttransition outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011869
- Spijker HT, Graaff R, Boonstra PW, et al. (2003). On the influence of flow conditions and wettability on blood material interactions. *Biomaterials.* 2003; 24:4717–4727
- Sreeharan N, Crow M, Salter M, et al. (1982). Membrane effect on platelet function during hemodialysis: a comparison of cuprophane and polycarbonate. *Artif Organs.*1982;6(3):324–327
- Stamatiadis D, Helioti H, Mansour M, et al. (2004). Hemodialysis for patients bleeding or at risk for bleeding, can be simple, safe, and efficient. *Clin Nephrol.* 2004;1:29–34
- Streja E, Gosmanova EO, Molnar MZ, et al. (2018). Association of continuation of statin therapy initiated before transition to chronic dialysis therapy with mortality after dialysis initiation. *JAMA Netw Open.* 2018;1(6):e182311.
- Suranyi M, Chow JSF (2010). Review: anticoagulation for haemodialysis. *Nephrology* 2010;15:386–392
- Swartz R (1981). Hemorrhage during high-risk hemodialysis using controlled heparinization. *Nephron.* 1981;28(2):65–69
- Swartz RD, Port FK (1979). Preventing hemorrhage in high-risk hemodialysis: regional versus low-dose heparin. *Kidney Int.* 1979;16(4):513–518
- Syed S, Reilly RF (2009). Heparin-induced thrombocytopenia: a renal perspective. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(9):501–511
- The FHN Trial Group (2010). In-Center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med.* 2010;363:2287–300.
- Tveit DP, Hypolite IO, Hshieh P, et al. (2002). Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39:1011–1017
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. (2005). Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813–8.

- United States Renal Data System (2002). 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2002;1:151–164
- United States Renal Data System (2013). 2013 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2013
- USRDS Annual Data Report (1991). Bethesda, MD, The National Institute of Health, NIDDK, 1991
- Vanommeslaeghe F, De Somer F, Josipovic I, Boone M, Van Biesen W, Eloit S (2019). Evaluation of different dialyzers and the impact of predialysis albumin. *Kidney Int Reports*. 2019;4:1538–1545
- Vanommeslaeghe F, De Somer F, Josipovic I, et al. (2019). Evaluation with micro-CT of different anticoagulation strategies during hemodialysis in patients with thrombocytopenia: a randomized crossover study. *Artif Organs*. 2019;43:756–763
- Vanommeslaeghe F, Van Biesen W, Dierick M, et al. (2018). Micro-computed tomography for the quantification of blocked fibers in hemodialyzers. *Sci Rep*. 2018;8(2677):1–9
- Vaziri ND, Gonzales EC, Wang J, et al. (1994). Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in end-stage renal disease: Effect of hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1994; 23:828–835
- Villa-Belosta R, Hernández-Martínez E, Mérida-Herrero E, González-Parra E (2019). Impact of acetate- or citrate-acidified bicarbonate dialysate on ex vivo aorta wall calcification. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–7
- Vlad C, Burlacu A, Florea L, Artene B, Badarau S, Covic A (2019). A comprehensive review on apolipoproteins as nontraditional cardiovascular risk factors in end-stage renal disease : current evidence and perspectives. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(7):1173–1189
- von Brecht JH, Flanigan MJ, Freeman RM, et al. (1986). Regional anticoagulation-hemodialysis with hypertonic sodium tricitrate. *Am J Kidney Dis* 1986;8:196
- Wanaka K, Matsuo T, Matsuo M, et al. (2010). Re-exposure to heparin in uremic patients requiring hemodialysis with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2010;8(3):616–618.

- Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. (1995). Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330–5
- Wellborn-Kim JJ, Mitchell GA, Terneus WF, et al. (2010). Fondaparinux therapy in a hemodialysis patient with heparin-induced thrombocytopenia type II. *Am J Heal Pharm*. 2010;67:1075–1079
- Wiemer J, Winkler K, Baumstark M, Marz W, Scherberich JE (2002). Influence of low molecular weight heparin compared to conventional heparin for anticoagulation during haemodialysis on low density lipoprotein subclasses. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(12):2231–2238
- Wilhelmsson S, Lins L (1983). Whole-blood activated coagulation time for evaluation of heparin activity during hemodialysis: a comparison of administration by single-dose and by infusion. *Clin Nephrol*. 1983;19(2):82–86
- Wilhelmsson S, Lins L (1984). Heparin elimination and hemostasis in hemodialysis. *Clin Nephrol*. 1984;22(6):303–306
- Williams RT, Damaraju LV, Mascelli MA, et al. (2003). Anti-platelet factor 4/heparin antibodies: an independent predictor of 30-day myocardial infarction after acute coronary ischemic syndromes. *Circulation*. 2003;107(18):2307–2312
- Wright S, Steinwandel ULI, Ferrari P (2011). Citrate anticoagulation using ACD solution A during long-term haemodialysis. *Nephrology*. 2011;16(4):396–402
- Xu Y, Cai C, Chandarajoti K, et al. (2014). Homogeneous low-molecular-weight heparins with reversible anticoagulant activity. *Nat Chem Biol*. 2014;10(4):248–250
- Yamamoto S, Koide M, Matsuo M, et al. (1996). Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996;28(1):82–85
- Zhang L, Yang J, Eastwood GM, et al. (2015). Extended daily dialysis versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:322
- Zwaginga JJ, Ijsseldijk MJ, Beeser N, et al. (1990). High von Willebrand factor concentration compensates a relative adhesion defect in uremic blood. *Blood* 1990;75:1498–508