



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**" ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΕ  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΠΟΥ  
ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ ΚΑΙ Η  
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΥΤΗΣ "**

υπό

**ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ Ι. ΣΑΛΒΑΡΑ**

Ειδικευόμενου Αιματολογίας

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

Λάρισα, 2022

### **Επιβλέπων:**

Βασίλειος Βασιλικός, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

### **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Βασίλειος Βασιλικός, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
2. Ευθυμία Βλαχάκη, Αναπληρώτρια καθηγήτρια Αιματολογίας – Αιμοσφαιρινοπαθειών, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
3. Γρηγόριος Γιαμούζης, Αναπληρωτής καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

### **Αναπληρωματικό μέλος:**

Κωνσταντίνος Παππάς, Διευθυντής ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

### **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

“The prevalence and treatment of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease undergoing chronic hemodialysis”

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ευχαριστώ τον καθηγητή Β. Βασιλικό για την καθοδήγηση, την υποστήριξη και τη συνεισφορά του στην πραγματοποίηση της παρούσας διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης τους συναδέλφους νεφρολόγους Δ. Καρασαββίδου, Δ. Μακρίδη, Θ. Παπατόλιο, Α. Βαγκοπούλου και Ν. Χαντάντ που μοιράστηκαν μαζί μου τις γνώσεις, τις εμπειρίες και τις ιδέες τους.

Σαλβαράς Γρηγόριος

## Περίληψη

**Υπόβαθρο:** Η κοιλιακή μαρμαρυγή (KM) είναι μία συχνή αρρυθμία στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Προς το παρόν, υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με τα χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών και την αντιθρομβωτική αγωγή που λαμβάνουν.

**Στόχοι:** Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η συλλογή δεδομένων για τον επιπολασμό της KM και η καταγραφή της αντιθρομβωτικής αγωγής που λαμβάνουν οι ασθενείς με KM που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, στη μονάδα τεχνητού νεφρού (MTN) ενός Νοσοκομείου στην Ελλάδα.

**Μέθοδοι:** Σε μια αναδρομική μελέτη ανασκόπησης εντάχθηκαν 105 ασθενείς με XNN τελικού σταδίου που είχαν υποβληθεί σε εξωνεφρική κάθαρση, στη MTN του Γ.Ν.

Πτολεμαΐδας, από 01/10/2018 έως 31/10/2021. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την παρουσία ή μη, οποιουδήποτε τύπου KM και συγκρίθηκαν τα χαρακτηριστικά τους, συνοδά νοσήματα, εργαστηριακά ευρήματα, η φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν, συμβάντα και προγνωστικά score θρόμβωσης και αιμορραγίας.

**Αποτελέσματα:** Από τους 105 ασθενείς, οι 20 έπασχαν από KM (19.04%). Οι ασθενείς με KM ήταν μεγαλύτερης ηλικίας από τους ασθενείς χωρίς KM (75.95 έτη vs. 67.42 έτη,  $p$ -value=0.002) και χαμηλότερου ύψους (164.75 cm vs. 170.28 cm,  $p$ -value=0.017). Επιπλέον, οι ασθενείς με KM εμφάνιζαν συχνότερα στεφανιαία νόσο (60% vs 25.9%,  $p$ -value=0.003), λάμβαναν συχνότερα στατίνες (70% vs 43.5%,  $p$ -value=0.033) και είχαν χαμηλότερες τιμές Τριγλυκεριδίων (119.70 mg/dl vs. 166.14 mg/dl,  $p$ -value=0.006). Τέλος, οι ασθενείς με KM είχαν υψηλότερο CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (4.45 vs. 3.19,  $p$ -value=0.007) αλλά και υψηλότερο HAS-BLED (4.10 vs. 3.45,  $p$  value=0.005). Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της KM είχαν γίνει αρκετές διαφορετικές επιλογές αντιθρομβωτικής αγωγής από τους θεράποντες ιατρούς.

**Συμπεράσματα:** Υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με XNN υπό εξωνεφρική κάθαρση με ή χωρίς KM και η δυσκολία στη διαχείρισή των ασθενών με KM είναι μεγάλη λόγω της έλλειψης αποδείξεων και κατευθυντήριων οδηγιών. Οι αποφάσεις για τη θεραπευτική αγωγή τους λαμβάνεται ανεξάρτητα από το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, ενώ σε κάποιους χορηγούνται DOACs παρότι δεν έχουν λάβει ακόμα έγκριση στην Ευρώπη για τους ασθενείς με XNN τελικού σταδίου.

**Λέξεις- Κλειδιά:** Κοιλιακή μαρμαρυγή, Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου, Αιμοκάθαρση, Αντιπηκτικά

## Abstract

**Background:** Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia among patients with end-stage renal disease (ESRD) undergoing chronic hemodialysis. Currently, there is a lack of data about the characteristics of these patients and their antithrombotic treatment.

**Objectives:** The objective of this study was to collect data about the prevalence of AF and the antithrombotic treatment of patients with AF undergoing chronic hemodialysis in a Dialysis Unit of a Greek hospital.

**Methods:** Data from 105 patients who had undergone hemodialysis in the General Hospital of Ptolemaida Dialysis Unit from 01/10/2018 to 31/10/2021 were collected in a retrospective observational study. The patients were divided into two groups depending on the presence of any type of AF and data about their characteristics, medical history, laboratory findings, medical treatment and prognostic scoring systems were compared.

**Results:** 20 out of 105 patients had AF (19.04%). Patients from the AF group were older than non-AF patients (75.95 years vs. 67.42 years, p-value=0.002) and of lower height (164.75 cm vs. 170.28 cm, p-value=0.017). They were also more frequently diagnosed with coronary artery disease (60% vs 25.9%, p-value=0.003), received statins (70% vs 43.5%, p-value=0.033) and had lower Triglycerides (119.70 mg/dl vs. 166.14 mg/dl, p-value=0.006). Finally, they had both higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (4.45 vs. 3.19, p-value=0.007) and higher HAS-BLED (4.10 vs. 3.45, p value=0.005). Many different antithrombotic agents were used by physicians to treat AF.

**Conclusions:** There are significant differences between AF and non-AF, ESRD patients. Furthermore, managing ESRD patients with AF is very challenging due to lack of evidence and clear guidelines. Decisions on their treatment is not based on CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score and some of them receive DOACs, in spite of them not being approved for ESRD patients in Europe.

**Key words:** Atrial fibrillation, End-stage renal disease, Hemodialysis, Anticoagulants

## Πίνακας περιεχομένων

Συντομογραφίες.....	8
---------------------	---

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....</b>	<b>9</b>
----------------------------------	----------

1.1: Κολπική μαρμαρυγή .....	9
1.1.1: Ορισμός και ταξινόμηση της κολπικής μαρμαρυγής .....	9
1.1.2: Επιδημιολογία της κολπικής μαρμαρυγής.....	10
1.2: Χρόνια νεφρική νόσος .....	10
1.2.1: Ορισμός και στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου .....	10
1.3: Κολπική μαρμαρυγή και χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου .....	11
1.3.1: Παθοφυσιολογική συσχέτιση ανάμεσα στην κολπική μαρμαρυγή και τη χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου .....	11
1.3.2: Επιδημιολογία της κολπικής μαρμαρυγής στη χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου .....	12
1.3.3: Καρδιαγγειακές επιπλοκές σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου .....	13
1.4: Αντιθρομβωτική αγωγή για την πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών ....	14
1.4.1: Κατευθυντήριες οδηγίες .....	14
1.4.2: Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	14

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία .....</b>	<b>16</b>
--------------------------------------	-----------

2.1: Στόχος μελέτης.....	16
2.2: Κριτήρια ένταξης ασθενών στη μελέτη και κριτήρια αποκλεισμού .....	16
2.2.1: Κριτήρια ένταξης.....	16
2.2.2: Κριτήρια αποκλεισμού .....	16
2.3: Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων .....	16
2.4: Στατιστική ανάλυση .....	20

<b>Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα .....</b>	<b>22</b>
---------------------------------------	-----------

3.1: Περιγραφή δεδομένων ασθενών .....	22
3.2: Αντιθρομβωτική αγωγή στον υπό μελέτη πληθυσμό.....	26

<b>Κεφάλαιο 4: Συζήτηση .....</b>	<b>32</b>
-----------------------------------	-----------

4.1: Επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής στον υπό μελέτη πληθυσμό .....	32
4.2: Χαρακτηριστικά και συννοσηρότητες του υπό μελέτη πληθυσμού .....	32
4.3: Αντιθρομβωτική αγωγή των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή .....	33
4.4: Περιορισμοί.....	34
<b>Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα .....</b>	<b>35</b>
<b>Σύνοψη διατριβής .....</b>	<b>36</b>
<b>Βιβλιογραφία .....</b>	<b>37</b>

## Συντομογραφίες

KM Κολπική Μαρμαρυγή

ΗΚΓ Ηλεκτροκαρδιογράφημα

XNN Χρόνια Νεφρική Νόσος

ΣΡΑΑ Σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης - Αλδοστερόνης

ΑΝΣ Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

ΑΕΕ Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

ESC Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία

ΟΑC Αντιπηκτικά από του στόματος

DOAC Άμεσης δράσης αντιπηκτικά από του στόματος

VKA Αναστολείς βιταμίνης Κ

MTN Μονάδα Τεχνητού Νεφρού

TN Τεχνητός Νεφρός

ΠΚ Περιτοναϊκή Κάθαρση

ΣΝ Στεφανιαία Νόσος

HMMB Ηπαρίνη Μικρού Μοριακού Βάρους

SAPT Μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

DAPT Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

ΔΜΣ Δείκτης μάζας σώματος



## Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

### 1.1: Κολπική μαρμαρυγή

#### 1.1.1: Ορισμός και ταξινόμηση της κολπικής μαρμαρυγής

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι μία υπερκοιλιακή αρρυθμία, η οποία χαρακτηρίζεται από μη συγχρονισμένη ηλεκτρική ενεργοποίηση των κόλπων, που έχει ως αποτέλεσμα την μη αποτελεσματική κολπική συσταλτικότητα<sup>1</sup>.

Προκειμένου να τεθεί και να τεκμηριωθεί η διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής, απαιτούνται συγκεκριμένα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα<sup>1</sup>:

- 1) Άρρυθμα διαστήματα R-R
- 2) Απουσία ευκρινών επαρμάτων P

Για να επιβεβαιωθεί η κολπική μαρμαρυγή απαιτείται η καταγραφή της σε ΗΚΓ 12 απαγωγών, ή σε μία ηλεκτροκαρδιογραφική απαγωγή για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα<sup>2</sup>.

Μπορεί να μην είναι μόνιμη αλλά να εμφανίζεται με τη μορφή επεισοδίων ποικίλης χρονικής διάρκειας και να παύει, είτε αυτόματα, είτε μετά από ιατρική παρέμβαση<sup>3</sup>.

Ανάλογα με τον τρόπο που εμφανίζεται, διακρίνεται κυρίως σε 4 τύπους<sup>3</sup>:

Πίνακας 1. Ταξινόμηση κολπικής μαρμαρυγής	
Τύπος κολπικής μαρμαρυγής	Ορισμός
Παροξυσμική	Εμφανίζεται υπό μορφή επεισοδίων που σταματούν είτε από μόνα τους είτε μετά από ιατρική παρέμβαση, εντός 7 ημερών
Εμμένουσα	Επεισόδια που διαρκούν πάνω από 7 μέρες, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που τερματίζονται με καρδιομετατροπή (φαρμακευτική ή ηλεκτρική), μετά από την 7η μέρα
Μακροχρόνια εμμένουσα	Διαρκεί περισσότερο από 12 μήνες όταν αποφασιστεί να υιοθετηθεί στρατηγική ελέγχου του ρυθμού
Μόνιμη	Έχει εγκαταλειφθεί κάθε προσπάθεια αποκατάστασης του φλεβοκομβικού ρυθμού

*Πίνακας 1: Ταξινόμηση κολπικής μαρμαρυγής. Τροποποιημένος από: Hindricks, et al. N. U. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the EACTS. European Heart Journal, 42(5), 373–498*

### **1.1.2: Επιδημιολογία της κολπικής μαρμαρυγής**

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί τη συχνότερη καρδιακή αρρυθμία, με την επίπτωση και τον επιπολασμό της να αυξάνονται συνεχώς, λόγω της αύξησης του προσδόκιμου ζωής αλλά και λόγω της περισσότερο αποτελεσματικής αντιμετώπισης οξέων καρδιαγγειακών συμβάντων<sup>4</sup>. Σύμφωνα με δεδομένα από τη μελέτη Framingham Heart Study, ο επιπολασμός της ΚΜ έχει τριπλασιαστεί τα τελευταία 50 χρόνια<sup>5</sup>. Υπολογίζεται ότι ο εφ'όρου ζωής κίνδυνος εμφάνισης ΚΜ είναι 1 στους 3 για άτομα της λευκής φυλής και 1 στους 5 για άτομα της μαύρης φυλής<sup>6</sup>.

Συνολικά 3 με 6 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από ΚΜ στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και ο αριθμός αυτός προβλέπεται να φτάσει 6 με 16 εκατομμύρια μέχρι το 2050<sup>7,8</sup>. Στην Ευρώπη, το 2010, περίπου 9 εκατομμύρια άνθρωποι ηλικίας άνω των 55 ετών έπασχαν από ΚΜ και ο αριθμός αυτός αναμένεται να φτάσει τα 14 εκατομμύρια μέχρι το 2060<sup>9,10</sup>. Στην Ελλάδα ο αριθμός των ασθενών υπολογίζεται σε 90.000 έως 200.000<sup>11</sup>.

Περίπου 1 στους 3 ασθενείς με ΚΜ είναι ασυμπτωματικοί<sup>12</sup>. Γι' αυτό το λόγο είναι πιθανό το παγκόσμιο φορτίο ΚΜ να υποεκτιμάται.

## **1.2: Χρόνια νεφρική νόσος**

### **1.2.1: Ορισμός και στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου**

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) αφορά τη σταδιακή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και συγκεκριμένα της απεκκριτικής, ρυθμιστικής και ενδοκρινικής δράσης των νεφρών. Ο επιπολασμός της παγκοσμίως υπολογίζεται στο 13.4 %, ενώ οι ασθενείς που πάσχουν από ΧΝΝ τελικού σταδίου υπολογίζονται στα 4.9 – 7 εκατομμύρια παγκοσμίως<sup>13</sup>.

Τα στάδια της ΧΝΝ είναι 5 και προσδιορίζονται με βάση τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) που είναι ο πιο αξιόπιστος δείκτης εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας<sup>13,14</sup>. Ως ΧΝΝ τελικού σταδίου ορίζεται η μη αντιστρέψιμη ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας που μπορεί να επιφέρει το θάνατο του ασθενούς σε περίπτωση που δεν αντιμετωπισθεί με θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης ή μεταμόσχευση νεφρού. Περιλαμβάνεται στο στάδιο 5 της σταδιοποίησης της ΧΝΝ

και αφορά ασθενείς με eGFR μικρότερο από 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ή ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση ανεξάρτητα από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης<sup>14</sup>.

Πίνακας 2. Στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου		
Στάδιο XNN	Περιγραφή	GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
1ο	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό GFR	≥90
2ο	Ήπια νεφρική νόσος	60-89
3ο	Μέτρια νεφρική νόσος	30-59
4ο	Σοβαρή νεφρική νόσος	15-29
5ο	Νεφρική ανεπάρκεια	≤15

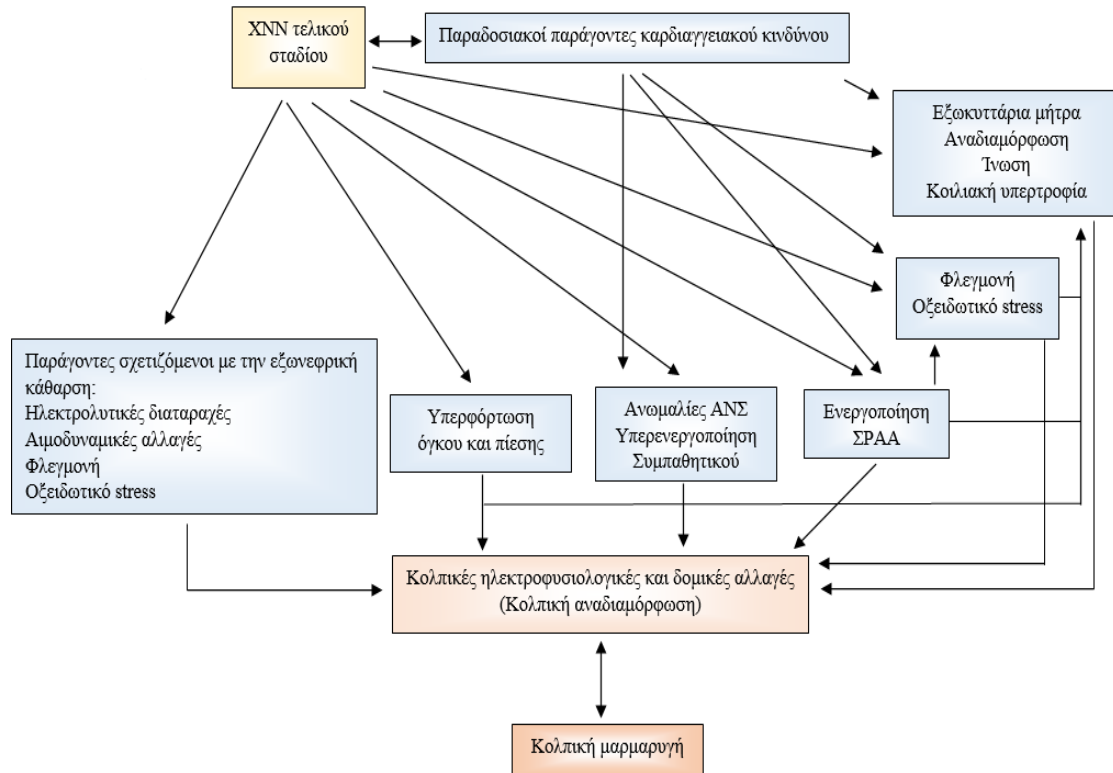
Πίνακας 2: Στάδια της Χρόνιας νεφρικής νόσου. Τροποποιημένος από: Levey AS, et al. Definition, and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2089-100. doi: 10.1111/j.152

### 1.3: Κολπική μαρμαρυγή και χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου

#### 1.3.1: Παθοφυσιολογική συσχέτιση ανάμεσα στην κολπική μαρμαρυγή και τη χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου

Υπάρχει μία στενή αμφίδρομη σχέση ανάμεσα στην XNN και στην ΚΜ. Οι δύο νόσοι μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, γεγονός που υποδεικνύει κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Επιπλέον, η ελαττωμένη νεφρική λειτουργία σχετίζεται με χρόνια φλεγμονή και οξειδωτικό stress, παράγοντες οι οποίοι εμπλέκονται στην ανάπτυξη αλλά και στην επιμονή της ΚΜ<sup>15-18</sup>.

Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) αποτελεί έναν σημαντικό σύνδεσμο ανάμεσα στην ΚΜ και τη XNN τελικού σταδίου. Η XNN τελικού σταδίου σχετίζεται με υπερφόρτωση όγκου και νευροορμονικές αλλαγές (κυρίως την ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ), οι οποίες προάγουν την κοιλιακή υπερτροφία και διάταση καθώς και την αύξηση του μεγέθους των κόλπων<sup>19</sup>. Το αποτέλεσμα είναι η ανάπτυξη Ουραιμικής Καρδιοπάθειας, νοσολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από διαστολική δυσλειτουργία, σχετιζόμενη με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και μυοκαρδιακή ίνωση<sup>20</sup>. Αναπόφευκτα, αυτές οι ανωμαλίες συνεισφέρουν στη δομική και ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων και στην ανάπτυξη ΚΜ.

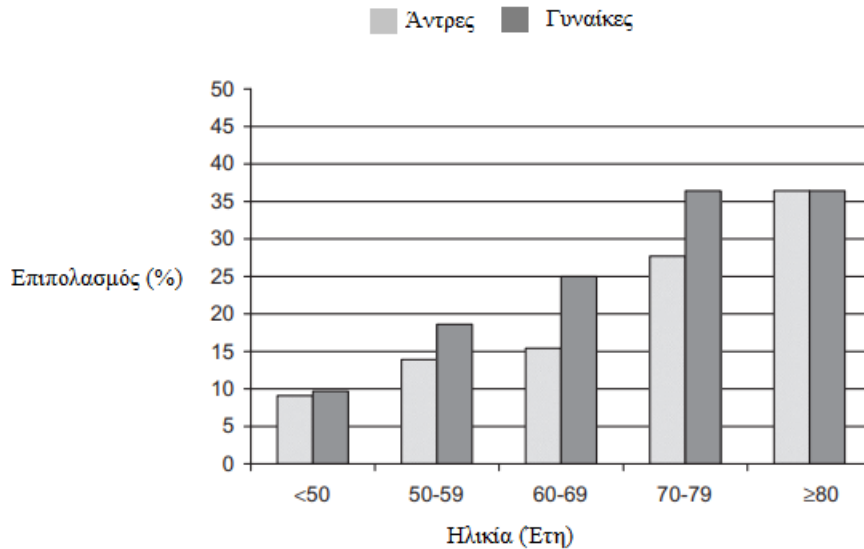


Εικόνα 1: Μια απλοποιημένη απεικόνιση της πολύπλοκης παθοφυσιολογίας της ΚΜ στη ΧΝΝ τελικού σταδίου. ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος, ΑΝΣ: Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα, ΣΡΑΑ: Σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης. Τροποποιημένη από: Korantzoroulos, P. G., & Goudevenos, J. A. (2009). Atrial fibrillation in end-stage renal disease: an emerging problem. *Kidney International*, 76(3), 247–249<sup>21</sup>

### 1.3.2: Επιδημιολογία της κολπικής μαρμαρυγής στη χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου

Πολύ συχνή είναι η συνύπαρξη της ΚΜ και της ΧΝΝ, αφού το 20% των ασθενών με ΧΝΝ έχουν και συμπτωματική ΚΜ ενώ στο 50% των ασθενών με ΚΜ συνυπάρχει κάποιος βαθμός νεφρικής βλάβης<sup>22</sup>. Όσον αφορά τους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, ο επιπολασμός της ΚΜ φαίνεται να αυξάνεται λόγω της αυξημένης ηλικίας του πληθυσμού αυτού, αλλά και λόγω των επιπτώσεων από το μεγαλύτερο φορτίο συννοσηροτήτων<sup>23</sup>.

Στις Η.Π.Α. σε μεγάλη αναδρομική μελέτη με 2.5 εκατομμύρια ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου από το 1992 έως το 2006, το 7.7% έπασχε ταυτόχρονα από ΚΜ, με τον επιπολασμό σχεδόν να τριπλασιάζεται από 3.5% (1992) σε 10.7% (2006)<sup>23</sup>. Σε μελέτες πληθυσμών άλλων χωρών με μικρότερο δείγμα ασθενών ο επιπολασμός φάνηκε να ποικίλει από 10.9% έως και 23.4%<sup>24-26</sup>. Στην Ελλάδα, σε αντίστοιχη μελέτη του 2011 με δείγμα 574 ασθενών ο επιπολασμός της ΚΜ ήταν 23.2% και αυξανόταν ανάλογα με την ηλικία<sup>27</sup> (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Ποσοστά επιπολασμού της ΚΜ σε ασθενείς υπό χρόνια εξωνεφρική κάθαρση ανά ομάδες ηλικίας και φύλου. Από: Tsagalis, G., Bakirtzi, et al. (2011). *Atrial Fibrillation in Chronic Hemodialysis Patients: Prevalence, Types, Predictors, and Treatment Practices in Greece*

### 1.3.3: Καρδιαγγειακές επιπλοκές σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου

Η ΚΜ έχει συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου για ΑΕΕ κατά 5 φορές στο γενικό πληθυσμό, ενώ το ισχαιμικό ΑΕΕ ή το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ), αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της ΚΜ σε ποσοστό 2 έως 5% των ασθενών<sup>28</sup>.

Παρομοίως, το ΑΕΕ αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες καρδιαγγειακής θνητότητας και στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου<sup>29</sup>. Από μελέτες στις Η.Π.Α. και στην Ιαπωνία αναφέρθηκε αύξηση του κινδύνου για ΑΕΕ από 2 έως 10 φορές σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό<sup>30</sup>.

Όπως και στο γενικό πληθυσμό, η ΚΜ έχει συσχετιστεί με υψηλότερη πιθανότητα για ισχαιμικό ΑΕΕ, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και θνησιμότητα<sup>31,32</sup> στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου<sup>33,34</sup>.

Επιπλέον, όσοι ασθενείς πάσχουν και από τις δύο νόσους έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ και αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα συγκριτικά με όσους έχουν είτε μόνο ΚΜ, είτε μόνο ΧΝΝ<sup>35,36</sup>.

## **1.4: Αντιθρομβωτική αγωγή για την πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών**

### **1.4.1: Κατευθυντήριες οδηγίες**

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Καρδιολογίας (ESC) του 2020, προκειμένου να αποφασιστεί η έναρξη, ή μη, αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς με ΚΜ πρέπει να υπολογιστεί για κάθε ασθενή ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος με τη χρήση του CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score. Στη συνέχεια γίνεται εξατομικευμένα η επιλογή αντιπηκτικής αγωγής<sup>3</sup>.

Στο γενικό πληθυσμό, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντιπηκτικών (ΟΑΚ) για τους ασθενείς με ΚΜ που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για ΑΕΕ<sup>37</sup>. Αυτά είναι είτε άμεσης δράσης από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC) – Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran, είτε ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKA) – Βαρφαρίνη, Ασенокουμαρόλη.

Δεν ισχύει όμως το ίδιο για τους ασθενείς με ΧΝΝ και ειδικά για αυτούς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση<sup>37</sup>. Για αυτούς τους ασθενείς, οι αντίστοιχες αποδείξεις είναι αρκετά περιορισμένες και συχνά αντικρουόμενες, αφού δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs), ενώ τα δεδομένα παρατήρησης αμφισβητούν την αποτελεσματικότητα των ΟΑΚ σε αυτό τον πληθυσμό<sup>3</sup>. Από πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση του 2019 δεν αναδείχτηκαν ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία για ελάττωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων είτε με τη χρήση DOAC, είτε με τη χρήση VKA, σε ασθενείς με ΚΜ και ΧΝΝ τελικού σταδίου<sup>38</sup>. Σημειώνεται επίσης, ότι στην Ευρώπη η χρήση των DOAC δεν έχει λάβει έγκριση για ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου<sup>3</sup>. Αντιθέτως, στις Η.Π.Α έχει λάβει έγκριση η χρήση του Apixaban για ασθενείς με GFR $\leq$ 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> και συμπεριλαμβάνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας για την αντιπηκτική αγωγή στην ΚΜ (2019), όπου αναφέρεται ότι για ασθενείς που χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής αλλά έχουν ΧΝΝ τελικού σταδίου θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί VKA ή Apixaban (IIb, B)<sup>39</sup>.

### **1.4.2: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση του 2020, σχετικά με τη χρήση της Βαρφαρίνης για την πρόληψη του ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ και ΧΝΝ τελικού σταδίου, φάνηκε ότι δεν προσφέρει κάποιο όφελος στην πρόληψη του ισχαιμικού ΑΕΕ. Αντιθέτως, σχετίζεται με σημαντική αύξηση στον κίνδυνο

αιμορραγικού ΑΕΕ, δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας και δεν υπάρχει συσχέτιση με τη συνολική θνησιμότητα<sup>40</sup>. Τονίζεται όμως και πάλι ότι τα περισσότερα δεδομένα προκύπτουν από μελέτες παρατήρησης και είναι αντικρουόμενα, ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές<sup>40</sup>.

Επιπλέον, η χορήγηση VKA έχει συσχετιστεί και με άλλες επιπλοκές, όπως κοιλιακό άλγος, ζάλη, αυξημένη κόπωση, αγγειίτιδα και δερματικά εξανθήματα<sup>41</sup>. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των επιπλοκών σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι ανάλογη με το στάδιο της ΧΝΝ<sup>42</sup>. Ειδικά στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, η χορήγηση VKA μπορεί να προκαλέσει ουραιμική αρτηριολιποπάθεια από επασβέστωση, μία σπάνια αλλά συχνά θανατηφόρο κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από επασβέστωση του μέσου χιτώνα των αρτηριολίων του δέρματος και τελικά από θρόμβωση του αυλού τους, με συνέπεια εξαιρετικά επώδυνες δερματικές νεκρώσεις<sup>43</sup>. Τέλος, αρκετές μελέτες υποδεικνύουν τον επιβαρυντικό ρόλο των VKA στην ασβεστοποίηση μεγάλων αγγείων, συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών, κατάσταση που θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα<sup>44</sup>.

Όσον αφορά στα DOAC, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα από τη χρήση τους σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου. Για τα υπόλοιπα στάδια της ΧΝΝ, η κυριότερη παρενέργεια που έχει αναφερθεί είναι η αιμορραγία<sup>45</sup>. Επί του παρόντος βρίσκονται σε εξέλιξη αρκετές μελέτες για να διαπιστωθεί η ασφάλεια τους συγκριτικά με τα VKA, αν και τα μέχρι τώρα δεδομένα από μελέτες παρατήρησης δείχνουν ελάττωση του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου με χρήση DOAC αντί για VKA<sup>46,47</sup>. Σε ανασκόπηση του 2022 φάνηκε ότι στις περισσότερες περιπτώσεις προτιμώνται τα DOAC σε ασθενείς με ΧΝΝ μικρού ή μέτριου βαθμού<sup>48</sup>.

Για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου των ασθενών με ΚΜ που πρόκειται να λάβουν αντιπηκτική αγωγή, οι οδηγίες συνιστούν τη χρήση του HAS-BLED score<sup>3</sup>. Η εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου δεν καθοδηγεί την έναρξη ή μη αντιπηκτικής αγωγής, αλλά χρησιμοποιείται σαν εργαλείο αναγνώρισης και αντιμετώπισης τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου<sup>3</sup>.

## **Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία**

### **2.1: Στόχος μελέτης**

Από όλες σχεδόν τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που χορηγείται αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με ΚΜ, αποκλείονται οι ασθενείς με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Το αποτέλεσμα είναι να υπάρχει μεγάλη έλλειψη δεδομένων, όχι μόνο για τον επιπολασμό της ΚΜ στον πληθυσμό αυτό, αλλά επιπλέον για την αντιθρομβωτική αγωγή που λαμβάνουν, την αποτελεσματικότητά της ως προς την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών και την ασφάλειά της. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η συλλογή δεδομένων για τον επιπολασμό της ΚΜ και την καταγραφή της αντιθρομβωτικής αγωγής που λαμβάνουν οι ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, στη μονάδα τεχνητού νεφρού ενός Νοσοκομείου στην Ελλάδα.

### **2.2: Κριτήρια ένταξης ασθενών στη μελέτη και κριτήρια αποκλεισμού**

#### **2.2.1: Κριτήρια ένταξης**

Στη μελέτη εντάχθηκαν οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου που έχουν υποβληθεί σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, στη μονάδα τεχνητού νεφρού (MTN) του Γ.Ν. Πτολεμαΐδας, σε χρονικό διάστημα 3 ετών, από τον Οκτώβριο του 2018, έως και τον Οκτώβριο του 2021.

#### **2.2.2: Κριτήρια αποκλεισμού**

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν όσοι ασθενείς είχαν

1. Γνωστό ιστορικό θρομβοφιλίας ή αιμορροφιλίας
2. Μηχανική βαλβίδα

### **2.3: Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων**

Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου που έχουν υποβληθεί σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, στη μονάδα τεχνητού νεφρού του Γ.Ν. Πτολεμαΐδας, σε χρονικό διάστημα 3 ετών, από 01/10/2018, έως και 31/10/2021.



Σε κάθε ασθενή, μετά από τη λήψη σχετικής άδειας από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου, χρησιμοποιήθηκε ο ιατρικός φάκελος από το αρχείο της MTN και λήφθηκαν πληροφορίες από το ιατρικό ιστορικό προκειμένου να καθοριστεί ο αριθμός αυτών που πάσχουν από Κολπική Μαρμαρυγή και έγινε κατηγοριοποίηση σε παροξυσμική, εμμένουσα, μακροχρόνια, ή μόνιμη ΚΜ σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες οδηγίες από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία<sup>3</sup>. Λήφθηκαν επίσης πληροφορίες για το είδος της εξωνεφρικής κάθαρσης στην οποία έχουν υποβληθεί, τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά και τις συνοδές παθήσεις.

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία και συνοδές παθήσεις	
Ηλικία	Έτη
Φύλο	Άρρεν / Θήλυ
Ύψος	Cm
Βάρος	Kg
Δείκτης μάζας σώματος	Kg/m <sup>2</sup>
Είδος εξωνεφρικής κάθαρσης	Τεχνητός νεφρός / Περιτοναϊκή κάθαρση
Διάρκεια εξωνεφρικής κάθαρσης μέχρι 31/10/2021	Μήνες
Παροξυσμική Κολπική Μαρμαρυγή	Ναι/Όχι
Εμμένουσα Κολπική Μαρμαρυγή	Ναι/Όχι
Μακροχρόνια εμμένουσα Κολπική Μαρμαρυγή	Ναι/Όχι
Μόνιμη Κολπική Μαρμαρυγή	Ναι/Όχι
Σακχαρώδης Διαβήτης	Ναι/Όχι
Στεφανιαία νόσος	Ναι/Όχι
Αρτηριακή υπέρταση	Ναι/Όχι
Περιφερική αγγειακή νόσος	Ναι/Όχι
Δυσλιπιδαιμία	Ναι/Όχι
Υπερθυρεοειδισμός	Ναι/Όχι
Υποθυρεοειδισμός	Ναι/Όχι

Πραγματοποιήθηκε επίσης καταγραφή τιμών των εργαστηριακών εξετάσεων από τον τελευταίο τους μηνιαίο έλεγχο.

Πίνακας 2.Εργαστηριακές εξετάσεις	
eGFR	ml/min/1.73m <sup>2</sup>
Hb	g/dl
Ht	%
PLT	Χιλιάδες/mm <sup>3</sup>
Φερριτίνη	ng/ml
TIBC	μg/dl
Ινωδογόνο	mg/dl
Ουρικό οξύ	mg/dl
T-Chol	mg/dl
LDL	mg/dl
HDL	mg/dl
TRG	mg/dl
Ca <sup>++</sup>	mmol/L
Alb	g/dl
PTH	pg/ml

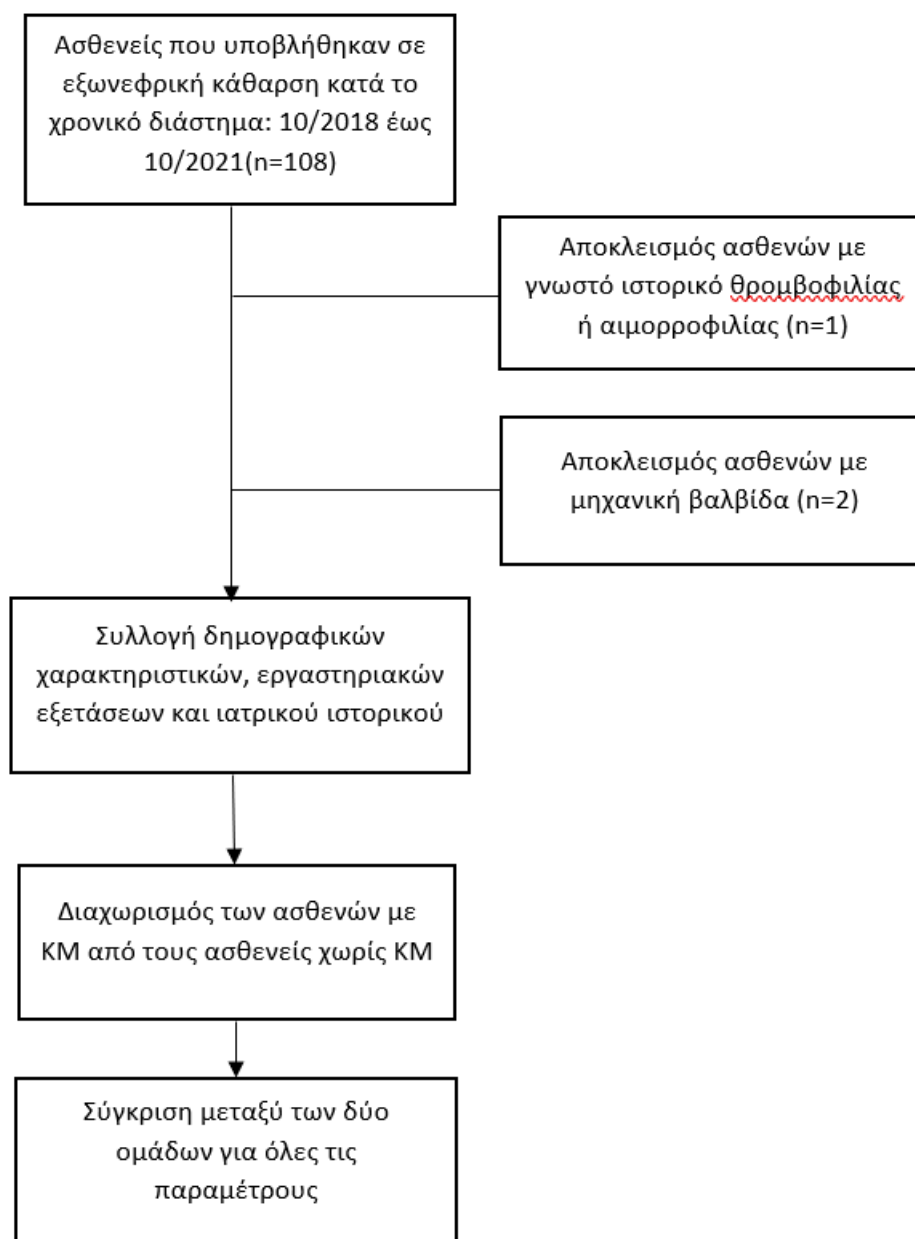
Στη συνέχεια, καταγράφηκε για όλους τους ασθενείς εάν λάμβαναν αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά, αντιαρρυθμικά, διουρητικά, ή αντιλιπιδαιμικά φάρμακα, εάν λάμβαναν ερυθροποιητίνη ή βιταμίνη D και αν έφεραν μόνιμο βηματοδότη.

Καταγράφηκαν επιπλέον τα συμβάντα θρόμβωσης και αιμορραγίας για το χρονικό διάστημα της μελέτης προκειμένου να φανεί η συσχέτιση με το αν λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή καθώς και με το είδος αυτής.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε για κάθε ασθενή προσδιορισμός του κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ και για αιμορραγία. Για τον υπολογισμό του κινδύνου για ΑΕΕ χρησιμοποιήθηκε το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score το οποίο έχει επικυρωθεί για ασθενείς με ΧΝΝ όλων των σταδίων<sup>49</sup>. Για τον υπολογισμό του αιμορραγικού κινδύνου χρησιμοποιήθηκε το HAS-BLED score που περιλαμβάνει τη ΧΝΝ στον υπολογισμό του.

Πίνακας 3. Φαρμακευτική αγωγή, συμβάντα και score πρόγνωσης	
Λήψη αντιπηκτικής αγωγής	Ναι/Όχι
Ανταγωνιστής βιταμίνης Κ	Ναι/Όχι
Απιξαμπάνη	Ναι/Όχι
ΗΜΜΒ	Ναι/Όχι
Λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής	Ναι/Όχι
Ασπιρίνη	Ναι/Όχι
Κλοπιδογρέλη	Ναι/Όχι
Ερυθροποιητίνη	Μονάδες/Εβδομάδα
Βιταμίνη D	Ναι/Όχι
Στατίνη	Ναι/Όχι
Β-Αποκλειστής	Ναι/Όχι
Μόνιμος Βηματοδότης	Ναι/Όχι
Αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου	Ναι/Όχι
Ανταγωνιστής υποδοχέων αγγειοτενσίνης II	Ναι/Όχι
Διουρητικό αγκύλης	Ναι/Όχι
Ισχαιμικό ΑΕΕ	Ναι/Όχι
Αιμορραγικό ΑΕΕ	Ναι/Όχι
Αιμορραγία γαστρεντερικού	Ναι/Όχι
Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση	Ναι/Όχι
Πνευμονική εμβολή	Ναι/Όχι
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	0-9
HAS-BLED	0-9

## Διάγραμμα ροής



### 2.4: Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, περιγράφονται μέσω των μέτρων κεντρικής θέσης (μέση τιμή και διάμεσος) καθώς και των μέτρων διασποράς (τυπική απόκλιση, ελάχιστη και μέγιστη τιμή), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράζονται ως πλήθος και ποσοστό των συμμετεχόντων σε κάθε κατηγορία της μεταβλητής.

Στη συνέχεια, ελέγχθηκε η υπόθεση της κανονικότητας για τις ποσοτικές μεταβλητές, καθώς η επιλογή των κατάλληλων στατιστικών ελέγχων καθορίζεται με βάση την ισχύ

ή όχι της συγκεκριμένης υπόθεσης. Ο έλεγχος της υπόθεσης κανονικότητας των μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των ελέγχων Shapiro-Wilk, για δείγματα κάτω των 30 πειραματικών μονάδων, και Kolmogorov-Smirnov, για δείγματα άνω των 30. Οι υποθέσεις που ελέγχθηκαν είναι της ακόλουθης μορφής:

**H<sub>0</sub>:** Η κατανομή των δεδομένων δε διαφέρει από την κανονική κατανομή

**H<sub>1</sub>:** Η κατανομή των δεδομένων διαφέρει από την κανονική κατανομή

Αν το p-value είναι μικρότερο του 0.05 ( $p < 0.05$ ), απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση και η κατηγορία της ερώτησης δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή, ενώ αν το p-value είναι μεγαλύτερο του 0.05 ( $p > 0.05$ ), τότε η κατηγορία της ερώτησης ακολουθεί την κανονική κατανομή.

Για τον έλεγχο της ισότητας των μέσων τιμών δύο δειγμάτων χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος Student's t-test, καθώς και η αντίστοιχη μη παραμετρική διαδικασία Mann-Whitney, η οποία δεν προϋποθέτει την κανονικότητα των δεδομένων.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος Pearson Chi-square, ώστε να αξιολογηθούν πιθανές διαφορές μεταξύ δύο ποιοτικών μεταβλητών. Προϋποθέσεις για την εφαρμογή του Pearson Chi-square είναι η μη ύπαρξη κελιών με μηδενικές παρατηρήσεις καθώς και το 80% των κελιών του πίνακα να έχει αναμενόμενη συχνότητα πάνω από 5. Στην περίπτωση παραβίασης των προϋποθέσεων χρησιμοποιήθηκε ο Fisher's Exact έλεγχος.

Για τον έλεγχο της ισότητας των μέσων τιμών δύο δειγμάτων χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική διαδικασία Mann-Whitney, η οποία δεν προϋποθέτει την κανονικότητα των δεδομένων.

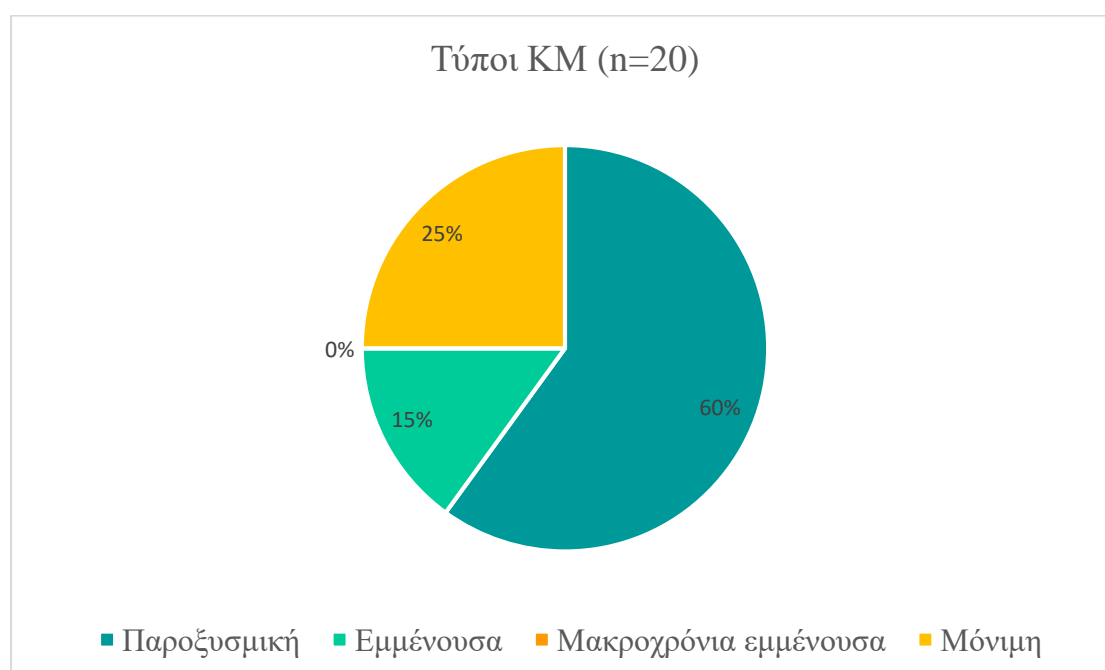
## Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

### 3.1: Περιγραφή δεδομένων ασθενών

Συνολικά μελετήθηκαν 105 ασθενείς με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, εκ των οποίων οι 76 σε Τεχνητό Νεφρό (72.4%) και οι 29 σε Περιτοναϊκή Κάθαρση (27.6%).

Ο επιπολασμός της ΚΜ στο παρόν δείγμα ήταν 19.04% (N=20/105).

Από τους συνολικά 20 ασθενείς με ΚΜ, οι 12 είχαν παροξυσμική ΚΜ, οι 3 εμμένουσα ΚΜ και οι 5 μόνιμη ΚΜ, ενώ κανένας δεν είχε διαγνωσθεί με μακροχρόνια εμμένουσα ΚΜ.



Εικόνα 1: Τύποι Κολπικής Μαρμαρυγής στον υπό μελέτη πληθυσμό

Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Όπως παρατηρείται, η πλειοψηφία των ασθενών είναι άντρες (N=75/105, 71.4%), και ο μέσος όρος ηλικίας είναι 69.05 έτη. Όσον αφορά τα υπόλοιπα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία και στο ύψος, με τους ασθενείς με ΚΜ να είναι μεγαλύτερης ηλικίας συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΚΜ (Μέση τιμή = 75.95 vs. Μέση τιμή = 67.42, p-value=0.002) και χαμηλότερου ύψους (Μέση τιμή = 164.75 vs. Μέση τιμή = 170.28, p-value=0.017). Αναφορικά με τα συνοδά νοσήματα στο σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού, οι ασθενείς συχνότερα εμφάνιζαν Αρτηριακή Υπέρταση (83.8%), Δυσλιπιδαιμία (49.5%)

και Σακχαρώδη Διαβήτη (43.8%). Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε στην ύπαρξη Στεφανιαίας Νόσου, με τους ασθενείς με ΚΜ να έχουν διαγνωσθεί με ΣΝ σε υψηλότερα ποσοστά σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΚΜ (60% vs 25.9%, p-value=0.003).

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία και συνοδές παθήσεις					
		Όλοι (n=105)	ΚΜ (n=20)	Χωρίς ΚΜ (n=85)	P-Value
Ηλικία (Ετη)		69.05 (13.64)	75.95 (9.28)	67.42 (14.03)	<b>0.002</b>
Φύλο (%)	Άρρεν	75 (71.4%)	12 (60%)	63 (74.1%)	0.209
	Θήλυ	30 (28.6%)	8 (40%)	22 (25.9%)	
Ύψος (cm)		169.23 (9.36)	164.75(8.86)	170.28 (9.21)	<b>0.017</b>
Βάρος (Kg)		78.93 (17.42)	73.31(15.57)	80.26 (17.65)	0.098
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m <sup>2</sup> )		27.59 (5.58)	26.88 (4.74)	27.76 (5.77)	0.651
Είδος εξωνεφρικής κάθαρσης	TN	76 (72.4%)	14 (70%)	62 (72.9%)	0.791
	ΠΚ	29 (27.6%)	6 (30%)	23 (27.1%)	0.791
Διάρκεια εξωνεφρικής κάθαρσης μέχρι 31/10/2021 (Μήνες)		51.07 (49.31)	44 (43.86)	52.73 (50.6)	0.361
Παροξυσμική ΚΜ		12 (60%)	12 (60%)		
Εμμένουσα ΚΜ		3 (15%)	3 (15%)		
Μακροχρόνια εμμένουσα ΚΜ		0 (0%)	0 (0%)		
Μόνιμη ΚΜ		5 (25%)	5 (25%)		
Σακχαρώδης Διαβήτης		46 (43.8%)	6 (30%)	40 (47.1%)	0.167
Στεφανιαία νόσος		34 (32.4%)	12 (60%)	22 (25.9%)	<b>0.003</b>
Αρτηριακή υπέρταση		88 (83.8%)	18 (90%)	70 (82.4%)	0.404
Περιφερική αγγειακή νόσος		24 (22.9%)	4 (20%)	20 (23.5%)	0.735
Δυσλιπιδαιμία		52 (49.5%)	13 (65%)	39 (45.9%)	0.124
Υπερθυρεοειδισμός		3 (2.9%)	1 (5%)	2 (2.4%)	0.523
Υποθυρεοειδισμός		19 (18.1%)	5 (25%)	14 (16.5%)	0.373

Πίνακας 1: Δημογραφικά στοιχεία και συνοδές παθήσεις του υπό μελέτη πληθυσμού. TN: Τεχνητός νεφρός, ΠΚ: Περιτοναϊκή κάθαρση

Σχετικά με τις εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών από τον τελευταίο τους προγραμματισμένο μηνιαίο έλεγχο, οι οποίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές των τριγλυκεριδίων (TRG) , με τους ασθενείς με ΚΜ να έχουν χαμηλότερες τιμές σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΚΜ (Μέση τιμή = 119.70 vs. Μέση τιμή = 166.14, p-value=0.006).

Πίνακας 2.Εργαστηριακές εξετάσεις				
	Όλοι (n=105)	ΚΜ (n=20)	Χωρίς ΚΜ (n=85)	P-Value
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	6.42 (2.38)	7.06 (2.63)	6.27 (2.31)	0.186
Hb (g/dl)	11.03 (1.47)	11.2 (1.36)	10.99 (1.5)	0.584
Ht (%)	33.84 (4.30)	34.45 (3.9)	33.7 (4.4)	0.490
PLT (Χιλιάδες/mm <sup>3</sup> )	228.06 (69.01)	222.6 (91.97)	229.34 (63.04)	0.759
Φερριτίνη (ng/ml)	414.19 (336.85)	336.19 (171.55)	432.55 (363.38)	0.419
TIBC (μg/dl)	235.76 (52.46)	218.67 (60.92)	239.78 (49.83)	0.106
Ινωδογόνο (mg/dl)	366.42 (109.79)	361.8 (102.31)	367.51 (112.03)	0.601
Ουρικό οξύ (mg/dl)	13.25 (61.87)	13.82 (38.18)	13.12 (66.4)	0.078
T-Chol (mg/dl)	138.37 (39.10)	133.85 (47.57)	139.44 (37.08)	0.348
LDL (mg/dl)	66.21 (31.60)	65.22 (39.56)	66.45 (29.7)	0.877
HDL (mg/dl)	40.35 (11.96)	44.66 (11.69)	39.34 (11.87)	0.073
TRG (mg/dl)	157.3 (78.42)	119.7 (56.55)	166.14 (80.47)	<b>0.006</b>
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	8.87 (0.77)	8.92 (0.78)	8.85 (0.77)	0.788
Alb (g/dl)	4.02 (0.53)	3.92 (0.6)	4.05 (0.51)	0.347
PTH (pg/ml)	352.87 (278.15)	321.32 (225.08)	360.29 (289.9)	0.493

Πίνακας 2: Εργαστηριακές εξετάσεις από τον τελευταίο μηνιαίο έλεγχο του υπό μελέτη πληθυσμού. eGFR: Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (Υπολογισμένος με τη μέθοδο CKD-EPI), Hb: Αιμοσφαιρίνη, Ht: Αιματοκρίτης, PLT: Αιμοπετάλια, TIBC: Ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα, T-Chol: Ολική χοληστερόλη, LDL: Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, HDL: Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, TRG: Τριγλυκερίδια, Ca<sup>++</sup>: Ασβέστιο ορού, Alb: Αλβουμίνη, PTH: Παραθορμόνη

Όσον αφορά τη φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν οι ασθενείς, η οποία παρουσιάζεται στον Πίνακα 3, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη λήψη στατινών καθώς οι ασθενείς με ΚΜ λάμβαναν στατίνη σε υψηλότερο ποσοστό συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΚΜ (70% vs 43.5%, p-value=0.033). Επιπλέον, κανένας από τους ασθενείς χωρίς ΚΜ δε λάμβανε αντιπηκτική αγωγή, εν αντιθέσει με τους ασθενείς με ΚΜ από τους οποίους λάμβαναν οι μισοί (N=10/20, 50%).



Κανένας ασθενής χωρίς ΚΜ δεν έφερε μόνιμο βηματοδότη, ενώ έφερε ένας ασθενής με ιστορικό ΚΜ.

Πίνακας 3.Φαρμακευτική αγωγή				
	Όλοι (n=105)	ΚΜ (n=20)	Χωρίς ΚΜ (n=85)	P-Value
Λήψη αντιπηκτικής αγωγής	10 (9.5%)	<b>10 (50%)</b>	<b>0</b>	
Ανταγωνιστής βιταμίνης Κ	3 (2.9%)	3 (15%)	0	
Απιξαμπάνη	4 (3.8%)	4 (20%)	0	
ΗΜΜΒ	3 (2.9%)	3 (15%)	0	
Λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής	62 (59%)	11 (55%)	51 (60%)	0.682
Ασπιρίνη	31 (29.5%)	6 (30%)	25 (29.4%)	0.959
Κλοπιδογρέλη	38 (36.2%)	8 (40%)	30 (35.3%)	0.694
Ερυθροποιητίνη (Μονάδες/Εβδομάδα)	8704.76 (9321.37)	8250 (7868.16)	8811.76 (9670.15)	0.821
Βιταμίνη D	45 (42.9%)	9 (45%)	36 (42.4%)	0.830
Στατίνη	51 (48.6%)	14 (70%)	37 (43.5%)	<b>0.033</b>
Β-Αποκλειστής	63 (60%)	14 (70%)	49 (57.6%)	0.310
Μόνιμος Βηματοδότης	1 (1%)	1 (5%)	0	
Αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου	6 (5.7%)	1 (5%)	5 (5.9%)	0.878
Ανταγωνιστής υποδοχέων αγγειοτενσίνης II	16 (15.2%)	1 (5%)	15 (17.6%)	0.157
Διουρητικό αγκύλης	32 (30.5%)	9 (45%)	23 (27.1%)	0.117

Πίνακας 3: Αντιθρομβωτική και λοιπή φαρμακευτική αγωγή που λάμβανε ο υπό μελέτη πληθυσμός

Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 4, σχετικά με τα συμβάντα θρόμβωσης και αιμορραγίας από το ατομικό ιστορικό των ασθενών, στον υπό μελέτη πληθυσμό δε βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με ΚΜ και σε αυτούς χωρίς ΚΜ.

Αντιθέτως, οι ασθενείς με ΚΜ είχαν υψηλότερο CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΚΜ (Μέση τιμή = 4.45 vs. Μέση τιμή = 3.19, p-value=0.007), αλλά και υψηλότερο HAS-BLED (Μέση τιμή = 4.10 vs. Μέση τιμή = 3.45, p value=0.005).

Πίνακας 4. Συμβάντα και score πρόγνωσης				
	Όλοι (n=105)	KM (n=20)	Χωρίς KM (n=85)	P-Value
Ισχαιμικό ΑΕΕ	16 (15.2%)	4 (20%)	12 (14.1%)	0.247
Αιμορραγικό ΑΕΕ	2 (1.9%)	1 (5%)	1 (1.2%)	0.346
Αιμορραγία γαστρεντερικού	12 (11.4%)	4 (20%)	8 (9.4%)	0.181
Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση	8 (7.6%)	2 (10%)	6 (7.1%)	0.656
Πνευμονική εμβολή	1 (1%)	1 (5%)	0	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	3.42 (1.72)	4.45 (1.65)	3.19 (1.68)	<b>0.007</b>
HAS-BLED	3.57 (0.91)	4.10 (0.79)	3.45 (0.89)	<b>0.005</b>

Πίνακας 4: Συμβάντα θρόμβωσης και αιμορραγίας από το ατομικό ιστορικό του υπό μελέτη πληθυσμού και score πρόγνωσης θρόμβωσης και αιμορραγίας

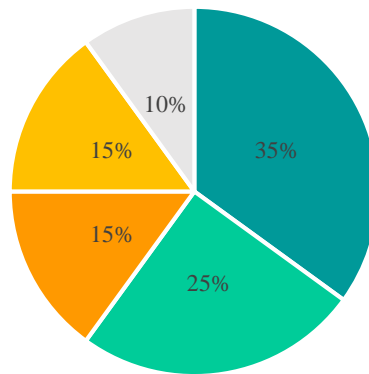
Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται συνοπτικά όλες οι στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις που βρέθηκαν ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών που μελετήθηκαν

Πίνακας 5. Στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις				
	Όλοι (n=105)	KM (n=20)	Χωρίς KM (n=85)	P-Value
Ηλικία (Ετη)	69.05 (13.64)	75.95 (9.28)	67.42 (14.03)	<b>0.002</b>
Ύψος (cm)	169.23 (9.36)	164.75 (8.86)	170.28 (9.21)	<b>0.017</b>
Στεφανιαία νόσος	34 (32.4%)	12 (60%)	22 (25.9%)	<b>0.003</b>
TRG (mg/dl)	157.3 (78.42)	119.7 (56.55)	166.14 (80.47)	<b>0.006</b>
Στατίνη	51 (48.6%)	14 (70%)	37 (43.5%)	<b>0.033</b>
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	3.42 (1.72)	4.45 (1.65)	3.19 (1.68)	<b>0.007</b>
HAS-BLED	3.57 (0.91)	4.10 (0.79)	3.45 (0.89)	<b>0.005</b>

### 3.2: Αντιθρομβωτική αγωγή στον υπό μελέτη πληθυσμό

Από τους συνολικά 20 ασθενείς με KM και XNN υπό εξωνεφρική κάθαρση, οι 18 λάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή. Οι 7 από αυτούς λάμβαναν μονή αντιπηκτική αγωγή, οι 5 μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και οι 3 λάμβαναν ένα συνδυασμό αντιπηκτικού και αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα. 3 ασθενείς βρέθηκαν να παίρνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ενώ 2 από τους ασθενείς δεν λάμβαναν κανένα αντιθρομβωτικό φάρμακο. Τα ποσοστά απεικονίζονται αναλυτικά στην εικόνα 2.

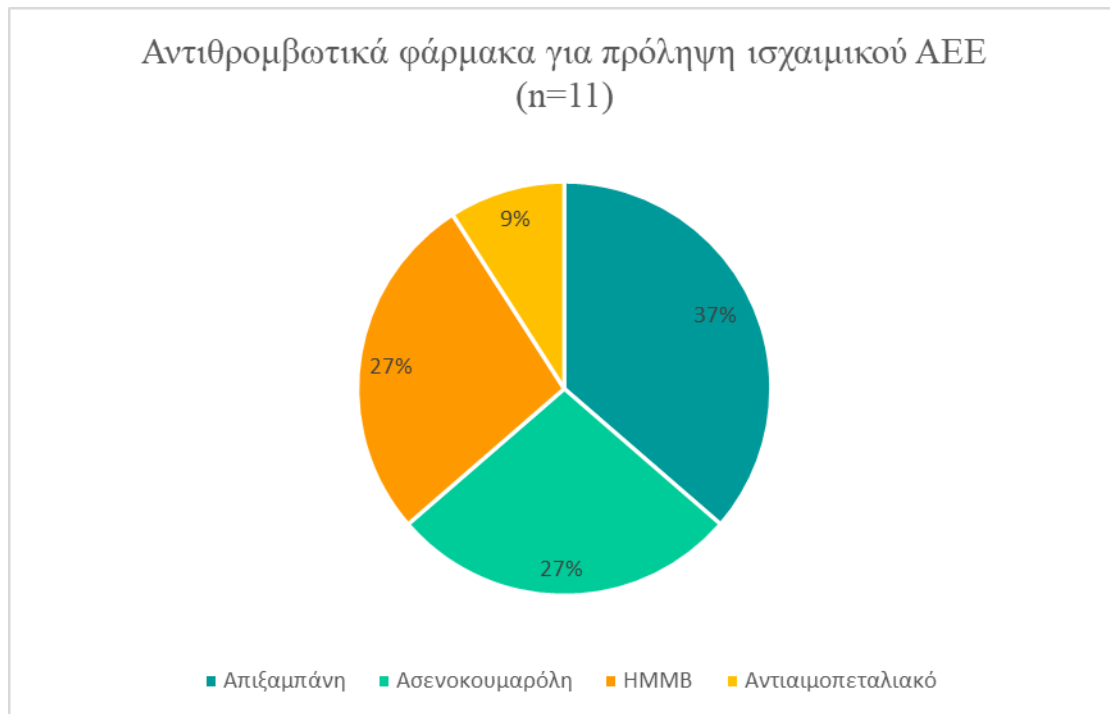
### Αντιθρομβωτική αγωγή ασθενών με ΚΜ (n=20)



- Μονή αντιπηκτική αγωγή
- Μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή
- Συνδυασμός αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής
- Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή
- Χωρίς αντιθρομβωτική αγωγή

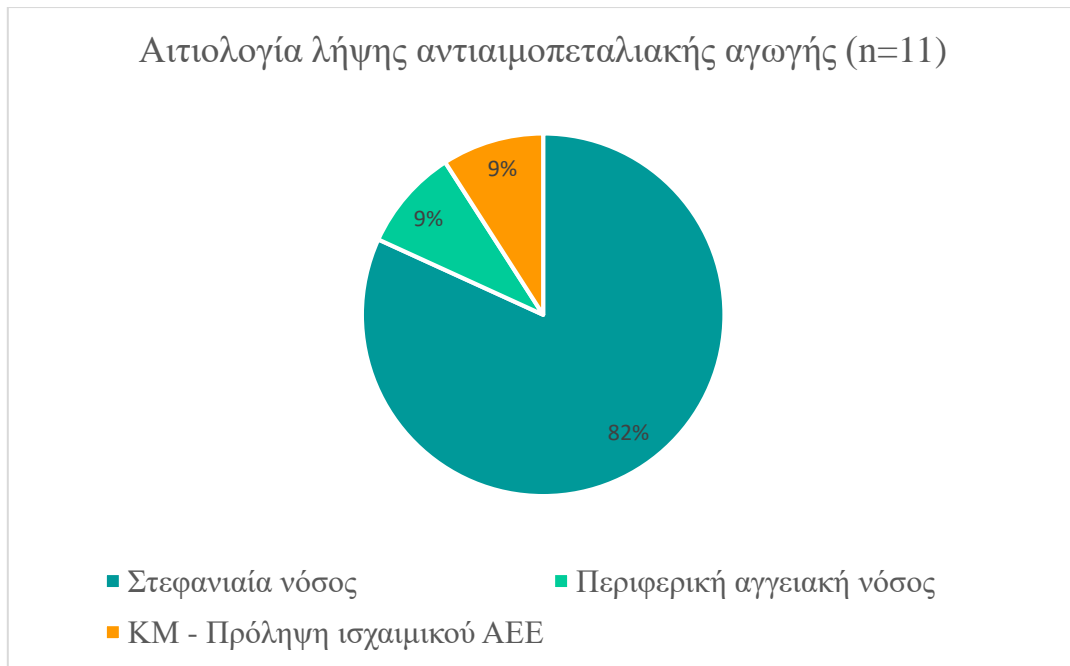
Εικόνα 2: Αντιθρομβωτική αγωγή ασθενών με ΚΜ και ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση στον υπό μελέτη πληθυσμό

Σχετικά με τους ασθενείς με ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση και ΚΜ που λάμβαναν κάποιο αντιθρομβωτικό φάρμακο μόνο για την πρόληψη ισχαιμικού ΑΕΕ (N=11), ήταν μοιρασμένα τα ποσοστά ανάμεσα στα αντιπηκτικά, με 4 από αυτούς να λαμβάνουν απιξαμπάνη, 3 να λαμβάνουν ασενοκουμαρόλη και 3 να λαμβάνουν ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους, ενώ ένας ασθενής λάμβανε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Τα ποσοστά απεικονίζονται στην εικόνα 3.



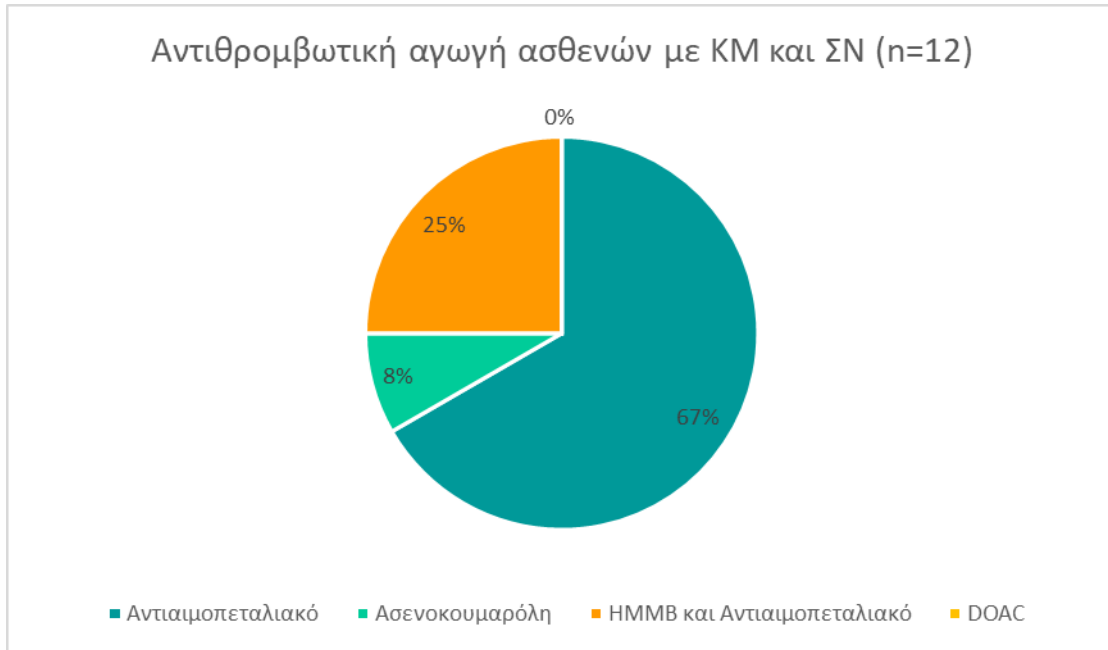
Εικόνα 3: Επιλογή αντιθρομβωτικού φαρμάκου για πρόληψη ισχαιμικού ΑΕΕ στους ασθενείς με ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση και ΚΜ στον υπό μελέτη πληθυσμό

Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης το μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση και ΚΜ που λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, το οποίο ανέρχεται σε 55% (11 από τους 20). Από αυτούς, οι 9 λάμβαναν κάποιο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο για δευτερογενή πρόληψη σε στεφανιαία νόσο, 1 ασθενής λόγω περιφερικής αγγειακής νόσου και 1 ασθενής για πρόληψη ισχαιμικού ΑΕΕ λόγω της ΚΜ. Στην εικόνα 4 απεικονίζονται τα αντίστοιχα ποσοστά.



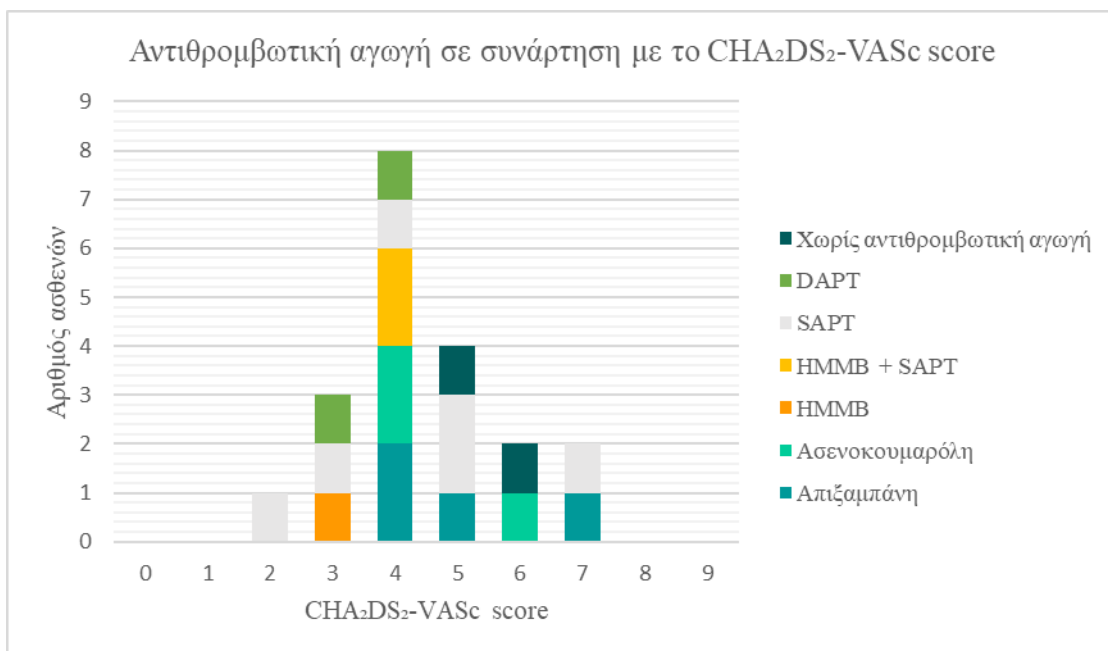
Εικόνα 4: Αιτιολογία λήψης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής από τους ασθενείς με ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση και ΚΜ στον υπό μελέτη πληθυσμό

Όπως προέκυψε από τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, οι ασθενείς με ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση και ΚΜ είχαν επιπλέον στεφανιαία νόσο σε ποσοστό 60% (12 από τους 20) και μάλιστα με στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΚΜ (60% vs 25.9%, p-value=0.003). Από αυτούς, 8 ασθενείς λάμβαναν μόνο κάποιο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο, 1 ασθενής λάμβανε ασενοκουμαρόλη και 3 ασθενείς λάμβαναν συνδυασμό ενός αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους. Κανένας ασθενής δε λάμβανε κάποιο DOAC. Τα ποσοστά απεικονίζονται στην εικόνα 5.



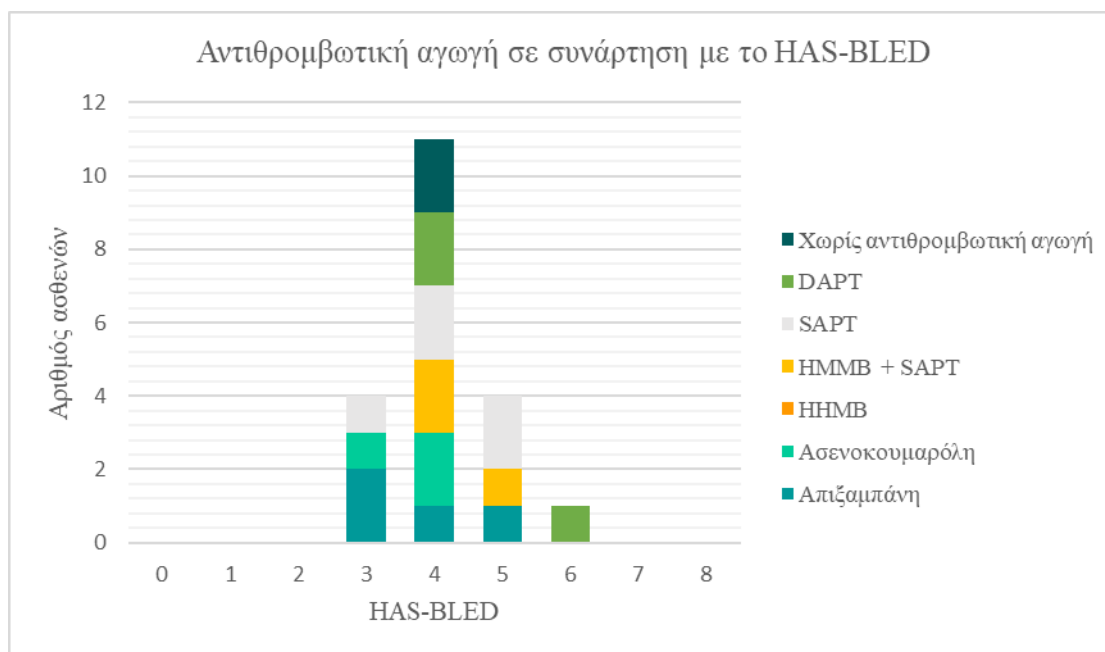
Εικόνα 5: Αντιθρομβωτική αγωγή ασθενών με ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση, Κολπική Μαρμαρυγή και Στεφανιαία Νόσο στον υπό μελέτη πληθυσμό

Στην εικόνα 6 απεικονίζεται η αντιθρομβωτική αγωγή που λάμβαναν οι 20 ασθενείς με ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση και ΚΜ σε συνάρτηση με το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score.



Εικόνα 6: Αντιθρομβωτική αγωγή των ασθενών με ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση και ΚΜ στον υπό μελέτη πληθυσμό σε συνάρτηση με το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. DAPT: Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, SAPT: Μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, HMMB: Ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους

Τέλος, στην εικόνα 7 απεικονίζεται η αντιθρομβωτική αγωγή που λάμβαναν οι 20 ασθενείς με ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση και ΚΜ σε συνάρτηση με το HAS-BLED.



Εικόνα 7: Αντιθρομβωτική αγωγή των ασθενών με ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση και ΚΜ στον υπό μελέτη πληθυσμό σε συνάρτηση με το HAS=BLED. DAPT: Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, SAPT: Μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, HMMB: Ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους

## **Κεφάλαιο 4: Συζήτηση**

### **4.1: Επιπολασμός της κοιλιακής μαρμαρυγής στον υπό μελέτη πληθυσμό**

Ο επιπολασμός της ΚΜ στους ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν 19.04%, αρκετά μεγαλύτερος από τον επιπολασμό της ΚΜ στο γενικό πληθυσμό που κυμαίνεται από 2 έως 4%<sup>51</sup>. Συγκριτικά με μελέτες σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση, οι διαφορές ήταν σχετικά μικρές. Συγκεκριμένα, ήταν ελαφρώς μεγαλύτερος από αυτόν που βρέθηκε στις περισσότερες μελέτες του εξωτερικού (10.7 – 23.4%)<sup>23-26</sup> και λίγο μικρότερος από αυτόν που βρέθηκε σε αντίστοιχη μελέτη στην Ελλάδα (23.2%)<sup>22</sup>.

### **4.2: Χαρακτηριστικά και συννοσηρότητες του υπό μελέτη πληθυσμού**

Όπως προκύπτει από τα ευρήματα της μελέτης, οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση αποτελούν έναν ιδιαίτερο πληθυσμό. Ο συγκεκριμένος υπό μελέτη πληθυσμός, ήταν ασθενείς με μεγάλο μέσο όρο ηλικίας (69.05 έτη) και δείκτη μάζας σώματος (27.59 Kg/m<sup>2</sup>), που έχει συσχετιστεί με υψηλότερη θνησιμότητα από όλα τα αίτια<sup>52</sup>. Για τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά δε βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με ΚΜ και στους ασθενείς χωρίς ΚΜ.

Συγκριτικά με παλαιότερη αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση και ΚΜ, το σύνολο των ασθενών εμφάνιζε κάποιες συννοσηρότητες σε μικρότερα ποσοστά, αλλά σαφώς μεγαλύτερα από το γενικό πληθυσμό.

Συγκεκριμένα, στον υπό μελέτη πληθυσμό βρέθηκε επιπλέον :

- Σακχαρώδης διαβήτης σε ποσοστό 43.8% έναντι 70.4% σε παρόμοιο πληθυσμό ασθενών<sup>53</sup> και 8.8% που είχε υπολογιστεί για τους ενήλικες στο γενικό πληθυσμό σε παγκόσμια μελέτη του 2015<sup>54</sup>.
- Στεφανιαία νόσος σε ποσοστό 32.4% έναντι 52.4% σε παρόμοιο πληθυσμό ασθενών<sup>53</sup> και 5-8 % στο γενικό πληθυσμό<sup>55</sup>.
- Αρτηριακή υπέρταση σε ποσοστό 83.8% έναντι 93.4% σε παρόμοιο πληθυσμό ασθενών<sup>53</sup> και 31.1% των ενηλίκων στο γενικό πληθυσμό από συστηματική ανασκόπηση του 2010<sup>56</sup>.
- Περιφερική αγγειακή νόσο σε ποσοστό 22.9% έναντι 10-20% στο γενικό πληθυσμό<sup>54</sup>



Ειδικά οι ασθενείς της μελέτης που είχαν επιπλέον ΚΜ εμφάνιζαν στεφανιαία νόσο σε ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό συγκριτικά με τους υπόλοιπους, ενώ για τις άλλες συννοσηρότητες δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά και συνοδά νοσήματα των ασθενών σε συνδυασμό με τη ΧΝΝ τελικού σταδίου και για αρκετούς από αυτούς την ΚΜ υποδεικνύουν τον αυξημένο καρδιαγγειακό τους κίνδυνο<sup>56</sup>, γεγονός που αντικατοπτρίζεται και από τα προγνωστικά score, καθώς κατά μέσο όρο οι ασθενείς ήταν υψηλού θρομβωτικού κινδύνου (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc score: 3.42) και υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (HAS-BLED: 3.57). Επιπλέον, προέκυψε ότι οι ασθενείς που είχαν επιπλέον ΚΜ ήταν, με στατιστικά σημαντική διαφορά, υψηλότερου θρομβωτικού αλλά και αιμορραγικού κινδύνου από τους υπόλοιπους, εύρημα συμβατό με τα αποτελέσματα από προγενέστερη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα με παρόμοιο πληθυσμό ασθενών<sup>27</sup>.

### **4.3: Αντιθρομβωτική αγωγή των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή**

Στον υπό μελέτη πληθυσμό, όλοι οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό εξωνεφρική κάθαρση και ΚΜ είχαν CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc score  $\geq 2$ . Από αυτούς το 50% λάμβανε αντιπηκτική αγωγή (n=10/20), ενώ συγκεκριμένα για την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (ΟΑC), το ποσοστό ήταν 35% (n=7/20). Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι 4 ασθενείς στην παρούσα μελέτη λάμβαναν απιξαμπάνη, παρότι στην Ευρώπη η χρήση της δεν έχει λάβει έγκριση για ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου. Σε ανάλογη αναδρομική μελέτη στις Η.Π.Α. που δημοσιεύτηκε το 2020, σε δείγμα 8.410 ασθενών με τα ίδια χαρακτηριστικά, το ποσοστό αυτών που λάμβαναν ΟΑC ήταν 36.2%<sup>53</sup>.

Όσον αφορά στα συμβάντα θρόμβωσης ή αιμορραγίας στον υπό μελέτη πληθυσμό, οι ασθενείς με ΚΜ είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ισχαιμικό ΑΕΕ από αυτούς χωρίς ΚΜ όμως η διαφορά τους δεν έφτασε στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας, πιθανόν λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος. Για τον ίδιο λόγο κατέστη αδύνατον να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για όλα τα υπόλοιπα συμβάντα, όπως και για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Αντιθέτως, στις περισσότερες μελέτες του εξωτερικού με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών φάνηκαν μεγάλα ποσοστά διακοπής των αντιθρομβωτικών φαρμάκων σε ασθενείς με ΧΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση και ΚΜ, που έφτασαν έως και το 46.8%<sup>53,58</sup>, λόγω

αιμορραγικών επιπλοκών. Επιπλέον στις περισσότερες μελέτες με παρόμοιο πληθυσμό ασθενών δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στα ποσοστά του ισχαιμικού ΑΕΕ ανάμεσα στους ασθενείς που λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή και σε αυτούς που δεν λάμβαναν κάποιο αντιθρομβωτικό παράγοντα<sup>59,60</sup>, αν και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων μελετήθηκε η χρήση της βαρφαρίνης, ενώ δεν υπάρχουν ακόμα αρκετά δεδομένα για τη χρήση των DOAC στη ΧΝΝ τελικού σταδίου<sup>61</sup>.

#### **4.4: Περιορισμοί**

Η παρούσα είναι μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης με δεδομένα από τον ιατρικό φάκελο των ασθενών. Ένας σημαντικός περιορισμός είναι ο αριθμός των ασθενών, καθώς το μικρό μέγεθος του δείγματος ήταν πιθανόν η αιτία μη ανάδειξης στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων σε πολλές από τις μεταβλητές που μελετήθηκαν. Επιπλέον, οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν σχετικά με τα συνοδά νοσήματα των ασθενών, σε κάποιες περιπτώσεις ήταν το αποτέλεσμα ερμηνείας της θεραπευτικής αγωγής που λάμβαναν και υπάρχει περιθώριο λάθους. Επίσης, εφόσον πρόκειται για ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, σε κάποιες περιπτώσεις είναι πιθανό να υπάρχουν διαφορές στις μεταβλητές Βάρος και Δείκτης μάζας σώματος, καθώς για το σκοπό της μελέτης έχει καταγραφεί μόνο η τιμή από το πιο πρόσφατο ζύγισμα των ασθενών. Σχετικά με τα συμβάντα θρόμβωσης και αιμορραγίας από το ιστορικό των ασθενών δεν είναι διαθέσιμες πληροφορίες για την ποιότητα ζωής αλλά και τις εκβάσεις τους οπότε δεν μπορεί να αξιολογηθεί η βαρύτητά τους. Τέλος, είναι πιθανό στον υπό μελέτη πληθυσμό να έχει υποεκτιμηθεί ο αριθμός όσων πάσχουν από ΚΜ λόγω μη καταγραφής παροξυσμών ΚΜ σε ηλεκτροκαρδιογράφημα.

## **Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα**

Ο επιπολασμός της ΚΜ σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση είναι αρκετά υψηλός και πιθανόν τα νούμερα να είναι στην πραγματικότητα ακόμα μεγαλύτερα καθώς η ΚΜ είναι εν γένει μία νόσος η οποία υποδιαγιγνώσκεται. Μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου και ΚΜ και αυτούς χωρίς ΚΜ υπάρχουν σημαντικές διαφορές. Από την παρούσα μελέτη φάνηκε επίσης ότι η συνύπαρξη των δύο νόσων σχετίζεται με αυξημένο θρομβωτικό αλλά και αιμορραγικό κίνδυνο. Οι κίνδυνοι αυτοί, σε συνδυασμό με το εύρημα ότι πρόκειται για ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, οι οποίοι επιπλέον πάσχουν συχνότερα και από στεφανιαία νόσο, δημιουργεί για τους θεράποντες ιατρούς μία πρόκληση σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή που θα χορηγήσουν. Από τα αποτελέσματα της μελέτης προκύπτει επίσης, ότι πιθανότατα η διαχείριση αυτού του πληθυσμού ασθενών θα πρέπει να είναι διαφορετική από όσους πάσχουν από ΚΜ στο γενικό πληθυσμό, καθώς εμφανίζουν συχνότερα συννοσηρότητες.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η χορήγηση ή μη αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς με ΚΜ πρέπει να αποφασίζεται ανάλογα με το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. Όμως, συγκεκριμένα για τους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις ότι η αντιθρομβωτική αγωγή είναι αποτελεσματική για την πρόληψη ισχαιμικού ΑΕΕ ενώ παράλληλα αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο σε έναν ήδη επιβαρυσμένο πληθυσμό. Στην παρούσα μελέτη φάνηκε μεγάλη ετερογένεια στις αποφάσεις για τη θεραπευτική αγωγή των ασθενών, αφού ήταν σχεδόν μοιρασμένα τα ποσοστά όσων λάμβαναν αντιπηκτική, αντιαιμοπεταλιακή ή καθόλου αγωγή και η αγωγή δεν σχετιζόταν με το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ή το HAS-BLED. Επιπλέον, σημαντικό εύρημα αποτελεί ότι σε κάποιους ασθενείς χορηγούνταν DOACs, παρόλο που δεν έχουν λάβει έγκριση στην Ευρώπη για τους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, κάτι που πιθανόν να αλλάξει στο μέλλον όταν ολοκληρωθούν οι ήδη τρέχουσες μελέτες για την αποτελεσματικότητά τους.

Από τα παραπάνω ευρήματα προκύπτει η ανάγκη να ανιχνεύονται νωρίτερα, μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό εξωνεφρική κάθαρση, όσοι πάσχουν από ΚΜ προκειμένου να ληφθούν έγκαιρα αποφάσεις για τη θεραπευτική της αντιμετώπιση.

## Σύνοψη διατριβής

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου που έχουν υποβληθεί σε εξωνεφρική κάθαρση στη μονάδα τεχνητού νεφρού του Γ.Ν.

Πτολεμαΐδας από 01/10/2018, έως και 31/10/2021.

Από τους 105 ασθενείς που καταγράφηκαν, υπολογίστηκε ο επιπολασμός της ΚΜ στον υπό μελέτη πληθυσμό. Στη συνέχεια οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το αν έπασχαν ή όχι από ΚΜ και έγινε σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων με στατιστική ανάλυση ως προς τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά, τα συνοδά νοσήματα, τις τιμές από τον τελευταίο του εργαστηριακό έλεγχο, τη φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν, τα συμβάντα θρόμβωσης και αιμορραγίας και τα προγνωστικά score θρόμβωσης και αιμορραγίας.

Συμπερασματικά προέκυψε ότι ο επιπολασμός της ΚΜ ήταν αρκετά μεγάλος, οι ασθενείς με ΚΜ ήταν μεγαλύτερης ηλικίας από τους υπόλοιπους, έπασχαν συχνότερα από στεφανιαία νόσο και ήταν υψηλότερου θρομβωτικού και υψηλότερου αιμορραγικού κινδύνου. Ως προς τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΚΜ βρέθηκε μεγάλη ετερογένεια στην επιλογή αντιθρομβωτικής αγωγής από τους θεράποντες ιατρούς και σε κάποιες περιπτώσεις χρήση φαρμάκων εκτός ενδείξεων σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες.

## Βιβλιογραφία

- [1] **Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D. et al.** (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 37(38), 2893–2962.
- [2] **Charitos, E. I., Stierle, U., et al.** (2012). A Comprehensive Evaluation of Rhythm Monitoring Strategies for the Detection of Atrial Fibrillation Recurrence. *Circulation*, 126(7), 806–814.
- [3] **Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, et al.** N. U. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 42(5), 373–498.
- [4] **Kornej J, Börschel CS, et al.** Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 2020 Jun 19;127(1):4-20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316340. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32716709; PMCID: PMC7577553.
- [5] **Schnabel, R. B., Yin, X., Gona, P., Larson, et al.** (2015). 50-year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet*, 386(9989), 154–162. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61774-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8)
- [6] **Mou L, Norby FL, et al.** Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11: e006350. doi: 10.1161/CIRCEP.118.006350
- [7] **Miyasaka Y, Barnes ME, et al.** Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 2006; 114:119–125. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140
- [8] **Go AS, Hylek EM, et al.** Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001; 285:2370–2375. doi: 10.1001/jama.285.18.2370
- [9] **Krijthe BP, Kunst A, et al.** Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013; 34:2746–2751. doi: 10.1093/eurheartj/eh280
- [10] **Di Carlo A, Bellino L, et al;** National Research Program: Progetto FAILFAiI. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace.* 2019;21:1468–1475
- [11] **Γρυποσκιάδης Φίλιππος, ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ, 2<sup>η</sup> έκδοση ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΛΑΓΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, 2016, ISBN: 9789607875921**
- [12] **Dilaveris PE, Kennedy HL.** Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol.* 2017;40:413–418. doi: 10.1002/clc.22667
- [13] **Lv JC, Zhang LX.** Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1165:3-15. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2\_1. PMID: 31399958
- [14] **Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al.** Definition, and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease:

- Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2089-100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x. PMID: 15882252.
- [15] **Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al.** Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003; 107:87-92.
- [16] **Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY, et al.** Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:244-53.
- [17] **Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al.** C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104: 2886-91.
- [18] **Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, et al.** Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104:174-80.
- [19] **Korantzopoulos P, Kokkoris S, Liu T et al.** Atrial fibrillation in end-stage renal disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1391 – 1397
- [20] **Garikapati, K., Goh, D., Khanna, S., & Echampati, K.** (2021). Uraemic Cardiomyopathy: A Review of Current Literature. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 15, 117954682199834. doi:10.1177/1179546821998347
- [21] **Korantzopoulos, P. G., & Goudevenos, J. A.** (2009). Atrial fibrillation in end-stage renal disease: an emerging problem. *Kidney International*, 76(3), 247–249. doi:10.1038/ki.2009.144
- [22] **Boriani G, Savelieva I, et al.** Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015; 17:1169–96
- [23] **Winkelmayer WC, Patrick AR, et al.** The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 349–357
- [24] **Fabbian F, Catalano C, et al.** Clinical characteristics associated to atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 54:234 – 9
- [25] **Vazquez E, Sanchez-Perales C, et al.** Influence of atrial fibrillation on the morbido-mortality of patients on hemodialysis. *Am Heart J* 2000; 140:886 – 90
- [26] **Atar, İ., Konaş, D., et al.** (2006). Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. *International Journal of Cardiology*, 106(1), 47–51. doi:10.1016/j.ijcard.2004.12.048
- [27] **Tsagalis, G., Bakirtzi, et al.** (2011). Atrial Fibrillation in Chronic Hemodialysis Patients: Prevalence, Types, Predictors, and Treatment Practices in Greece. *Artificial Organs*, 35(10), 916–922. doi:10.1111/j.1525-1594.2011.01229.x
- [28] **Migdady, I., Russman, A., & Buletko, A. B.** (2021). Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Seminars in Neurology*, 41(04), 348–364. doi:10.1055/s-0041-1726332
- [29] **Zoccali, C., Mallamaci, F., & Tripepi, G.** (2003). Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney International*, 63, S105–S110. doi:10.1046/j.1523-1755.63.s85.25.x

- [30] **Wang, H.-H., Hung, et al.** (2014). Risk of Stroke in Long-term Dialysis Patients Compared with the General Population. *American Journal of Kidney Diseases*, 63(4), 604–611. doi:10.1053/j.ajkd.2013.10.013
- [31] **Olesen JB, Lip GY, Kamper AL et al.** Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 625–635
- [32] **Wetmore JB, Ellerbeck EF, Mahnken JD et al.** Atrial fibrillation and risk of stroke in dialysis patients. *Ann Epidemiol* 2013; 23: 112–118
- [33] **Shih CJ, Ou SM, Chao PW et al.** Risks of death and stroke in patients undergoing hemodialysis with new-onset atrial fibrillation: a competing-risk analysis of a nationwide cohort. *Circulation* 2016; 133: 265–272
- [34] **Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C et al.** Systematic review and metaanalysis of incidence, prevalence, and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3816–3822
- [35] **Potpara TS, Ferro CJ, Lip G.** Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14:337–51
- [36] **Boriani G, Savelieva I, et al.** Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17: 1169–96
- [37] **Airy M, Chang TI, et al.** Risk profiles for acute health events after incident atrial fibrillation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Sep 1;33(9):1590-1597. doi: 10.1093/ndt/gfx301. PMID: 29145634; PMCID: PMC6113645
- [38] **Ha JT, Neuen BL, et al.** Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019; 171:181189
- [39] **January CT, Wann LS, et al.** 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2): e125-e51
- [40] **Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, et al.** Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients with End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4): e202175. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2175
- [41] **Brancaccio D, Neri L, et al.** Atrial fibrillation in dialysis patients: time to abandon warfarin? *Int J Artif Organs*. 2016 May 16;39(3):99-105. doi: 10.5301/ijao.5000487. Epub 2016 Apr 9. PMID: 27079417
- [42] **Potpara TS, Jokic V, Dagres Net al.** non-vitaminK oral anticoagulant drugs for stroke prevention in patients with atrial fibrillationand chronic kidney disease. *Curr Med Chem* 2016; 23:2055–69
- [43] **Galloway PA, El-Damanawi R, et al.** Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 2015; 129:197–201
- [44] **Chatrou, M. L. L., Winckers, K., et al.** (2012). Vascular calcification: The price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood Reviews*, 26(4), 155–166. doi: 10.1016/j.blre.2012.03.002

- [45] **Kcükköylü S, Rump LC.** DOAC use in patients with chronic kidney disease. *Hamostaseologie*. 2017;37(4):286-294. English. doi: 10.5482/HAMO-17-01-0003. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29582930.
- [46] **Siontis KC, Zhang X, et al.** Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation* 2018; 138:1519-1519
- [47] **Coleman CI, Kreutz R, et al.** Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis. *Am J Med* 2019; 132:1078-1083
- [48] **Rogula, Sylwester, et al** 2022. "Safety and Efficacy of DOACs in Patients with Advanced and End-Stage Renal Disease" *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19, no. 3: 1436. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031436>
- [49] **Hsu, PC., Lee, WH., Chen, SC. et al.** Using CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores for mortality prediction in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep* 10, 18942 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76098-y>
- [50] **Levey AS, Stevens LA, et al.** CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2011 Sep 20;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564.
- [51] **Benjamin EJ, Muntner P, et al.** American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139: e56e528
- [52] **Bhaskaran, K., dos-Santos-Silva, et al.** (2018). Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. doi:10.1016/s2213-8587(18)30288-2
- [53] **Pokorney, S. D., Black-Maier, E., et al.** (2020). Oral Anticoagulation and Cardiovascular Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation and End-Stage Renal Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(11), 1299–1308. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.019
- [54] **Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, et al.** IDF diabetes atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 40-50
- [55] **Bauersachs, R., Zeymer, et al.** (2019). Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovascular Therapeutics*, 2019, 1–9. doi:10.1155/2019/8295054
- [56] **Mills, K.T., Stefanescu, et al.** The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 16, 223–237 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- [57] **Foley, R.N., P.S. Parfrey, et al.** Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32(5 Suppl 3): p. S112-9.
- [58] **Tan, J., Bae, S., Segal, J.B. et al.** Treatment of atrial fibrillation with warfarin among older adults with end stage renal disease. *J Nephrol* 30, 831–839 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0374-6>



- [59] **Bonde, A.N., et al.**, Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(23): p. 2471-82
- [60] **Winkelmayer WC, Liu J, et al.** Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Nov;6(11):2662-8. doi: 10.2215/CJN.04550511. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21959598; PMCID: PMC3206003
- [61] **Magnocavallo, M., Bellasi, et al.** (2020). Thromboembolic and Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients with Chronic Kidney Disease: Role of Anticoagulation Therapy. *Journal of Clinical Medicine*, 10(1), 83. doi:10.3390/jcm10010083