



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

υπό

Ευτυχία Ν. Παπαϊωάννου
Ειδικευόμενης Καρδιολογίας

**«ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ
ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗΣ
ΚΑΘΑΡΣΗΣ»**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2022

Επιβλέπουσα:

Σταυρούλα Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Σταυρούλα Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
2. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Κωνσταντίνος Παππάς, Καρδιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ Β' Καρδιολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

Αναπληρωματικό μέλος:

Νικόλαος Ρούσας, Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής ΕΣΥ Αγγειοχειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Atrial fibrillation among patients in end-stage renal disease undergoing hemodialysis

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

ΤΗΝ ΚΥΡΙΑ ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΤΣΙΑΡΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΜΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΜΕΣΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΟΡΑ ΤΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΠΟΝΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΜΟΥ.

ΤΟΝ ΚΥΡΙΟ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ ΠΑΠΠΑ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΗ ΕΣΥ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ ΠΓΝΙ (Β' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ), ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΟΛΥΤΙΜΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ ΤΟΥ.

ΤΟΝ ΚΥΡΙΟ ΜΙΛΤΙΑΔΗ ΜΑΤΣΑΓΚΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΗ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΘΕΣΗ ΤΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.

ΤΗΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΜΟΥ ΑΡΩΓΟ ΚΑΘΕ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑΣ ΜΟΥ.

ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΚΟΝΤΕΣ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ ΓΙΑ ΤΙΣ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ.

ΤΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΗ ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή και η χρόνια νεφρική νόσος αποτελούν κοινά νοσήματα, με κοινούς παράγοντες εμφάνισης. Η συνύπαρξή τους επιφέρει δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών και στην πρόγνωσή τους. Οι ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση παρουσιάζουν καρδιαγγειακή συννοσηρότητα και θνησιμότητα. Λόγω της αθηρωμάτωσης και των μεταβολών της ομοιοστασίας στους αιμοκαθαιρόμενους, αυτή η κατηγορία ασθενών παρουσιάζει τόσο θρομβοεμβολικά όσο και αιμορραγικά συμβάντα. Όταν στις συννοσηρότητες προστίθεται και η κολπική μαρμαρυγή και οι ασθενείς θα χρειαστεί να λάβουν αντιπηκτική αγωγή, η αντιμετώπιση είναι ιδιαίτερα περίπλοκη. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για την βέλτιστη αντιπηκτική αγωγή σε αυτή τη κατηγορία ασθενών για πολλά χρόνια δεν υπήρχαν, οπότε η θεραπευτική προσέγγιση στηρίζονταν σε αναδρομικές μελέτες.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η συστηματική ανασκόπηση εκτελέστηκε μέσω της PUBMED χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων MEDLINE έως 17 Φεβρουαρίου. Σκοπός της ανασκόπησης ήταν η συλλογή τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που να αναφέρονται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης (αιμοκάθαρση) και κολπική μαρμαρυγή και να συγκρίνουν την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή ως προς την αποτελεσματικότητα, δηλαδή την πρόληψη των ισχαιμικών αγγειακών επεισοδίων και την ασφάλεια, δηλαδή την εμφάνιση των αιμορραγικών επεισοδίων είτε αυτά είναι μείζουσας σημασίας και οδηγούν στον θάνατο, είτε μη μείζουσας σημασίας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μετά από την αναζήτηση εντοπίστηκαν τέσσερις πολυκεντρικές μελέτες και 16 μελέτες κούρτης. Οι μελέτες που συνέκριναν την βαρφαρίνη με τη μη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής ανέδειξαν ότι δεν υπάρχει όφελος από τη χρήση της βαρφαρίνης στην εμφάνιση ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών, υπάρχει στατιστικά

σημαντική αύξηση της εμφάνισης αιμορραγικών εγκεφαλικών, όχι όμως των μείζονων αιμορραγιών. Η λήψη της βαρφαρίνης δεν συνδέεται με την αύξηση της ολικής θνητότητα. Όσον αφορά τη σύγκριση της βαρφαρίνης με τα νεότερα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά τα δεδομένα είναι περιορισμένα καθώς είναι ελάχιστες οι κλινικές δοκιμές και ακόμα βρίσκονται υπό εξέλιξη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα NOACs αποτελούν πλέον πρώτη γραμμή αντιπηκτικής στην πρόληψη των ισχαιμικών εγκεφαλικών. Σε ασθενείς με GFR 30-50ml/min, τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά είναι προτιμότερα σε σχέση με τα κουμαρινικά ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, αφού γίνει αναπροσαρμογή δοσολογίας. Σε ασθενείς με GFR<30 ml/min, τα δεδομένα είναι περιορισμένα καθώς δεν υπάρχουν αρκετές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, ωστόσο φαίνεται να επικρατεί η χρήση των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Σε γενικές γραμμές, η χρήση της βαρφαρίνης είναι προτιμότερη σε αυτή την κατηγορία των ασθενών όταν πρόκειται αυτοί να λάβουν μακροχρόνια αντιπηκτική φαρμακευτική αγωγή, ενώ στην περίπτωση ιστορικού αιμορραγικής εκδήλωσης, έχει ένδειξη η σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου.

Λέξεις-κλειδιά: κολπική μαρμαρυγή, χρόνια νεφρική νόσος, αιμοκάθαρση, βαρφαρίνη, νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά

INTRODUCTION

Atrial fibrillation and chronic kidney disease share common causes. These diseases affect quality of life and carry poor prognosis. Patients with end-stage renal disease undergoing dialysis have cardiovascular co-morbidities and mortality. Atherosclerotic and homeostasis changes in these patients contribute in both thrombotic and hemorrhagic complications. When atrial fibrillation is added to co-morbidities and patients need to receive anticoagulant medicine, treatment is particularly complicated. Randomized clinical trials for optimal anticoagulation in this group of patients did not exist for many years, so the therapeutic approach was based on retrospective studies.

METHODS

The systematic review was performed via PUBMED using the MEDLINE database up until February 17th. The aim of this study was to collect data from randomized clinical trials describing patients with end-stage renal disease and atrial fibrillation undergoing dialysis and to compare efficacy of oral anticoagulant therapy in preventing ischemic stroke and safety the occurrence of hemorrhagic episodes whether they are of major importance and lead to death or insignificant.

RESULTS

Four multicentric studies and sixteen cohort studies were identified. Studies comparing warfarin with non-anticoagulant therapy showed that there is no benefit from warfarin use in the occurrence of ischemic stroke and that there is a statistically significant increase in THE incidence of hemorrhagic stroke, Major bleeding were not significant warfarin intake was not associated with an increase in total mortality. Regarding the comparison of warfarin with direct oral anticoagulants (DOACS), data were limited as clinical trials are minimal and are still ongoing.

CONCLUSIONS

NOACs are suggested as anticoagulant on treatment for the prevention of ischemic stroke. In patients with GFR ranging between 30-50ml / min, newer oral anticoagulants are preferred to VKAs in terms of safety and efficacy after dosing. In patients with GFR <30 ml / min, data are limited as there are not enough randomized clinical trials, however VKAs anticoagulants appear to be prevalent. In general, the

use of VKAs is preferred in this category of patients when they are going to receive long-term anticoagulant medication. When there is a history of bleeding and other contraindications for anticoagulants, closure with devices of the left atrium appendage is an option.

Key words: atrial fibrillation, chronic kidney disease, dialysis, warfarin, NOACs

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Κολπική μαρμαρυγή

1.2 Χρόνια νεφρική νόσος

1.3 Συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής-χρόνιας νεφρικής νόσου

1.4 Από του στόματος αντιπηκτική φαρμακευτική αγωγή

1.5 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται ερώτημα

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

2.3 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης

2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών

3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Βιβλιογραφία

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

1.1 Κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ)

Η Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ), η συνηθέστερη διαταραχή του καρδιακού ρυθμού, σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα, ενώ ταυτόχρονα αποτελεί σημαντικό παράγοντα επιβάρυνσης της ατομικής και κοινωνικής ζωής των ασθενών, αλλά και του παγκόσμιου συστήματος υγείας. Υπολογίζεται ότι μόνο στις Η.Π.Α, τουλάχιστον 3-6 εκατομμύρια ενήλικα άτομα πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή και η επίπτωσή της εκτιμάται ότι θα φτάσει έως και τα 16 εκατομμύρια μέχρι το 2050.¹ Στην Ευρώπη, το 2010 περίπου 9 εκατομμύρια άτομα ηλικίας άνω των 55 ετών παρουσίαζαν κολπική μαρμαρυγή και μέχρι το 2060 αναμένεται η κολπική μαρμαρυγή να εμφανιστεί σε πάνω από 14 εκατομμύρια άτομα.¹ Η ηλικία, το φύλο, η φυλή, αλλά και γενετικοί πολυμορφισμοί αποτελούν μη αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής. Εκτός αυτών, υπάρχουν και οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου της κολπικής μαρμαρυγής. Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), η στεφανιαία νόσος (ΣΝ), η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ), η παχυσαρκία, η αποφρακτική υπνική άπνοια, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ είναι μερικοί από αυτούς.¹

Η ΚΜ είναι μια ηλεκτροφυσιολογική ανωμαλία, κατά την οποία απουσιάζει η συγχρονισμένη σύσπαση των κόλπων με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος σχηματισμού θρόμβου και η πρόκληση ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου.^{2,3} Η λήψη αντιπηκτικής αγωγής σχετίζεται με την μείωση της επίπτωσης των ισχαιμικών αγγειακών επεισοδίων στους ασθενείς με ΚΜ.^{2,3} Παρόλα αυτά ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου μεταξύ των ατόμων με ΚΜ σχετίζεται με την

ύπαρξη συννοσηροτήτων και μάλιστα αυξάνει όσο αυξάνει και το CHA₂DS₂-VASc score.^{2,3} Το CHA₂DS₂-VASc σκορ είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο σκορ με βάση το οποίο οι ασθενείς κατατάσσονται ανάλογα του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολικού συμβάντος και χρήζουν λήψης αντιπηκτικής αγωγής.⁴

CHA ₂ DS ₂ -VASc RISK	SCORE
Καρδιακή ανεπάρκεια ή LVEF<40%	1
Αρτηριακή υπέρταση	1
Ηλικία >75 έτη	2
Ηλικία 65-74 έτη	1
Σακχαρώδης διαβήτης	1
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	2
Περιφερική αρτηριακή νόσος	1
Θήλυ φύλο	1

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: CHA₂DS₂-VASc score

1.2 Χρόνια νεφρική νόσος (XNN)

Σύμφωνα με την κατάταξη κατά NKO-KDOQI, η XNN ορίζεται ως δομική βλάβη του νεφρού (αλβουμινουρία, παθολογικό ίζημα ούρων, ηλεκτρολυτικές διαταραχές λόγω βλάβης των νεφρικών σωληναρίων, ανωμαλίες κατά την ιστολογική εξέταση ή στις απεικονιστικές μεθόδους, ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού) ή ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) μικρότερος των 60ml/min/1.73m² για τουλάχιστον τρεις μήνες, ανεξαρτήτως αιτιολογίας.⁵

Η XNN ταξινομείται στα εξής στάδια:

GFR category	GFR (ml/min/1.73m ²)	Terms
Grade 1	≥90	Normal/High
Grade 2	60-89	Midly decreased
Grade 3a	45-59	Midly to moderate decreased
Grade 3b	30-44	Moderately to severely decreased
Grade 4	15-29	Severely decreased

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Ταξινόμηση χρόνιας νεφρικής νόσου

Στην καθημερινή νεφρολογική πρακτική, οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι δείκτες νεφρικής λειτουργίας για τους ενήλικες αποτελούν το CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) και το MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Το CKD-EPI, δημιουργήθηκε το 2009, και αποτελεί τον πιο αξιόπιστο δείκτη εναπομένουσας νεφρικής λειτουργίας και πιο ακριβή από το MDRD, ειδικά στα άτομα με υψηλότερες τιμές GFR. Το Cockcroft-Gault χρησιμοποιούνταν για πάνω από 50 χρόνια, αλλά η εφαρμογή του έχει περιοριστεί λόγω υπερεκτιμήσεων που είχαν περιγραφεί κυρίως σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

Στους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΧΝΝ ανήκουν ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), τα αυτοάνοσα νοσήματα, οι λοιμώξεις (συστηματικές και ουροποιητικού συστήματος), η λιθίαση ουροποιητικού, η απόφραξη κατώτερης ουροποιητικής οδού, οι κακοήθειες, το θετικό κληρονομικό ιστορικό για ΧΝΝ, η πρόσφατη οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ), η λήψη φαρμάκων, το χαμηλό βάρος γέννησης, καθώς και κοινωνικό-δημογραφικοί παράγοντες όπως η ηλικία, η φυλή και η περιβαλλοντική έκθεση, το οικονομικό και εκπαιδευτικό υπόβαθρο.⁶

Οι διαταραχές ομοιοστασίας που δημιουργούνται στους ασθενείς τελικού σταδίου ΧΝΝ (end-stage renal disease, ESRD) αυξάνουν τόσο τον αιμορραγικό όσο και τον θρομβωτικό τους κίνδυνο.⁷⁻⁹

1.3 Συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής-χρόνιας νεφρικής νόσου

Η επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και των διαταραχών του καρδιακού ρυθμού είναι ιδιαίτερα μεγαλύτερη στα άτομα που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η στεφανιαία

νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, και το κάπνισμα είναι κοινοί παράγοντες κινδύνου της κολπικής μαρμαρυγής και της χρόνιας νεφρικής νόσου. Η συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής και χρόνιας νεφρικής νόσου είναι άμεσα συνδεδεμένη με πτωχή πρόγνωση των ασθενών.

Ακόμα και στα αρχικά στάδια της νεφρικής δυσλειτουργίας οι μηχανισμοί καρδιακής αναδιαμόρφωσης οδηγούν σε α) τροποποίηση των νευροορμονικών μηχανισμών με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος¹⁰ και την αιμοδυναμική υπερφόρτιση, β) ενεργοποίηση προ-φλεγμονωδών διαδικασιών και οξειδωτικό στρες (αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, TNF-α, IL-6, ινωδογόνο)¹¹ και τέλος γ) ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές λόγω διαταραχών των διαύλων ασβεστίου.¹¹

Επίσης, η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου στο τελικό της στάδιο ώστε να απαιτείται θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης και δευτερευόντως να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, θρομβοεμβολικών επιπλοκών και καρδιονεφρικού συνδρόμου.

Αντίστροφα, υπάρχει συσχέτιση του eGFR και της κολπικής μαρμαρυγής. Είναι γνωστό ότι ή ύπαρξη μικροαλβουμινουρίας και μακροαλβουμινουρίας σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής. Έτσι, η προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα θρομβοεμβολικού κινδύνου για τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.¹²

Παράλληλα, στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είναι αυξημένος και ο αιμορραγικός κίνδυνος, δεδομένης της δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων που μπορεί να οφείλεται είτε στις ουραιμικές τοξίνες είτε και σε διαταραχή του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος, είτε σε μεταβολή λειτουργίας παράγοντα von Willenbrand ή άλλων ενδογενών ουσιών όπως η αδενοσίνη και η σεροτονίνη.¹³

1.4 Από του στόματος αντιπηκτική φαρμακευτική αγωγή

Λόγω της συχνής συννοσηρότητας κοιλιακής μαρμαρυγής και χρόνιας νεφρικής νόσου, τα αντιπηκτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρέως για την πρόληψη και διαχείριση των θρομβοεμβολικών συμβάντων στους ασθενείς με νεφρική νόσο. Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά αποτελούν τα πρώτα αντιπηκτικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν. Η βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα στην κλινική πράξη, ενώ έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους όταν το INR κυμαίνεται μεταξύ των τιμών 2.0-3.0. Η χρήση τους στην κλινική πράξη αποτελεί πρόκληση για τους θεράποντες ιατρούς, καθώς χρειάζονται συχνοί εργαστηριακοί έλεγχοι και συνεχής αναπροσαρμογή της δοσολογίας τους λόγω του στενού θεραπευτικού εύρους, των πολλαπλών αλληλεπιδράσεων με τις τροφές αλλά και με άλλα φάρμακα (το οποίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και κοιλιακή μαρμαρυγή παρουσιάζουν μεγάλη συννοσηρότητα και συχνά λαμβάνουν πολλές κατηγορίες φαρμάκων).

Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά παρέχουν μεγαλύτερη ασφάλεια και ανάλογη αποτελεσματικότητα σε σχέση με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, ενώ χορηγούνται ευκολότερα καθώς δεν χρειάζονται οι συχνοί εργαστηριακοί έλεγχοι και η συνεχής αναπροσαρμογή της δοσολογίας τους. Έτσι, αποτελούν κατάλληλη επιλογή για την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και συχνά προτιμώνται στην καθημερινή κλινική πρακτική.¹⁴

Χαρακτηριστικά	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Μηχανισμός δράσης	Αναστολή παραγόντων II, VII, IX, X (που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K)	Αναστολή παράγοντα IIa (θρομβίνη)	Αναστολή παράγοντα Xa	Αναστολή παράγοντα Xa	Αναστολή παράγοντα Xa
Δοσολογία	INR-	150/110mg	20/15mg OD	5/2.5mg BID	60/30mg OD

	εξαρτώμενη	BID			
Πρόσδεση σε πρωτεΐνες	99%	35%	90%	87%	40-59%
Μεταβολισμός	CYP2C9	Εστεράσες που επάγουν υδρόλυση	CYP3A4/2J2	CYP3A4	CYP3A4
Αλληλεπιδράσεις	Food-drug/Drug-drug	P-gP	CYP3A4/2J2 P-gP	CYP3A4 P-gP	CYP3A4 P-gP
Νεφρική απέκκριση	<1%	80-85%	35%	25%	50%
T _{1/2} (hours)	40	12-14	6-13	12	10-14
Αντίδοτο	Βιταμίνη Κ	Idarucizumab	Andexanet alpha	Andexanet alpha	(-)
Σύσταση για σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (eGFR:15-29ml/min/1.73m ²)	Αυστηρή παρακολούθηση INR	Αντένδειξη (EU)/ 75mg BID (US)	15mg OD	2.5mg BID Av ≥2: ≥80έτη/<60κιλά/ cre≥1.5mg/dL	30mg OD

Πίνακας 3: Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική των από του στόματος αντιπηκτικών

Μετανάλυση που περιλαμβάνει τέσσερις κλινικές δοκιμές που βρίσκονται στη φάση ΙΙΙ, έχει αποδείξει ότι σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή η λήψη νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικού εμβολικού συμβάντος (RR 0.81, 95% CI 0.73-0.91 p-value<0.0001), χαμηλότερη ολική θνητότητα (RR 0.81, 95% CI 0.85-0.95, p-value:0.0003) και χαμηλότερη επίπτωση ενδοκράνιας αιμορραγίας (RR 0.48, 95% CI 0.39-0.59, p-value<0.0001) σε σχέση με τη λήψη κουμαρινικών αντιπηκτικών και συγκεκριμένα με τη λήψη βαρφαρίνης.¹⁵

Κλινική δοκιμή	Συγγραφέας, έτος	Πληθυσμός μελέτης	Σχεδιασμός μελέτης
----------------	------------------	-------------------	--------------------

RE-LY	Connolly S. et al., 2009 ¹⁶	N:18.113 CHADS ₂ ≥1 71 έτη, 64% άρρεν φύλο	Dabigatran 110mg/150mg x2 vs warfarin (INR 2.-3.0)
ROCKET AF	Patel et al.,2011 ¹⁷	N:14264 CHADS ₂ ≥2 73 έτη, 60% άρρεν φύλο	Rivaroxaban 20mg/15mg x1 vs warfarin (INR 2.-3.0)
ARISTOTLE	Granger et al.,2011 ¹⁸	N:18.201 CHADS ₂ ≥1 70 έτη, 65% άρρεν φύλο	Apixaban 5mg/2.5mgx2 vs warfarin (INR 2.-3.0)
ENGAGE AF-TIMI 48	Gugkiano et al.,2013 ¹⁹	N:21.105 CHADS ₂ ≥2 72 έτη, 62% άρρεν φύλο	Edoxaban 60mg/30mgx1 vs warfarin (INR 2.-3.0)

Πίνακας 4: Κλινικές δοκιμές (φάση III) που ανέδειξαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των νεότερων αντιπηκτικών ως προς την βαρφαρίνη

1.5 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται ερώτημα

Παρόλο που η επίπτωση της κοιλιακής μαρμαρυγής στους ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο είναι αυξημένη, οι ασθενείς αυτοί για αρκετά χρόνια αποκλείονταν από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Για αυτούς λοιπόν τους ασθενείς, οι θεραπευτικές αντιπηκτικές επιλογές στηρίζονταν σε αναδρομικές μελέτες κοόρτης και περιορίζονταν στις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, στο fondaparinux και στους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Κύριος στόχος των μελετών που έχουν διεξαχθεί ήταν η σύγκριση των αντιπηκτικών ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους. Σε όλες τις μελέτες η αποτελεσματικότητα κρίνεται με βάση την μειωμένη επίπτωση ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου και η ασφάλεια με

βάση την εμφάνιση αιμορραγικού εγκεφαλικού, μείζονας αιμορραγίας, που μπορεί να επιφέρει το θάνατο, μη μείζονων αιμορραγιών και τελικά της ολικής θνητότητας.

Κεφάλαιο 2

Μεθοδολογία

2.1 Στόχος Μελέτης

Σκοπός της συγκεκριμένης ανασκόπησης ήταν η συλλογή τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που να δείχνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών φαρμάκων στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια υπό θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης (αιμοκάθαρσης).

2.2 Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού

Μόνο τα άρθρα τα οποία μελετούν ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια ή υποβάλλονται σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης και λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά στα πλαίσια κολπικής μαρμαρυγής εντάχθηκαν στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση. Στους ασθενείς με ESRD εντάσσονται οι ασθενείς στους οποίους έχει υπολογιστεί ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) και είναι μικρότερος από $15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ή/ και οι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν ΧΝΝ, αλλά δεν πραγματοποιούν αιμοκάθαρση εξαιρέθηκαν. Συμπεριλήφθηκαν μελέτες οι οποίες αναδείκνυαν hazard ratios (HRs) για τουλάχιστον ένα από τα πρωταρχικά αποτελέσματα (π.χ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μείζονα αιμορραγία, θνητότητα). Αφαιρέθηκαν άρθρα τα οποία εμφανίζονταν διπλή φορά. Επίσης, αφαιρέθηκαν άρθρα στα οποία δεν υπήρχαν σαφείς πληροφορίες για το εάν οι ασθενείς ελάμβαναν τον ανταγωνιστή βιταμίνης Κ ή το νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό. Εξαιρέθηκαν μελέτες στις οποίες το 95% CIs των αποτελεσμάτων δεν ήταν αξιόπιστα βασισμένο στη λογαριθμική ετερογένεια (π.χ πολύ ευρύ 95% CI)

2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε με τους εξής όρους: warfarin and atrial fibrillation and end-stage renal disease, warfarin and atrial fibrillation and dialysis, apixaban and atrial fibrillation and end-stage renal disease, apixaban and atrial fibrillation and dialysis, rivaroxaban and atrial fibrillation and end-stage renal disease, rivaroxaban and atrial fibrillation and dialysis, dabigatran and atrial fibrillation and end-stage renal disease, dabigatran and atrial fibrillation and dialysis, edoxaban and atrial fibrillation and end-stage renal disease, edoxaban and atrial fibrillation and dialysis. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, Embase και Google Scholar, ξεκίνησε τη 1η Δεκεμβρίου 2021 και ολοκληρώθηκε τη 17η Φεβρουαρίου 2022. Οι αναφορές των review αναζητήθηκαν για επιπρόσθετα σχετικά αποτελέσματα.

2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Η εξαγωγή των δεδομένων έγινε για κάθε μελέτη με βάση τον τύπο της, το πότε δημοσιεύτηκε, τον αριθμό των ασθενών και τα χαρακτηριστικά τους (το φύλο τους, τη μέση ηλικία, το είδος της αντιπηκτικής τους αγωγής). Το χρονικό διάστημα παρακολούθησης, τα επεισόδια ισχαιμικών ΑΕΕ, οι αιμορραγικές εκδηλώσεις αλλά και η θνητότητα αποτέλεσαν βασικούς παραμέτρους που μελετήθηκαν σε κάθε μελέτη.

2.5 Ορισμοί

Κοινό σημείο στο σχεδιασμό όλων των μελετών που βρέθηκαν είναι η αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής, που υπολογίζεται με την εμφάνιση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η ασφάλεια ορίζεται με βάση την εμφάνιση μείζονας αιμορραγίας ή μη μείζονας αιμορραγίας. Μείζονα αιμορραγία ορίζουμε την απώλεια αίματος που προκαλεί πτώση της αιμοσφαιρίνης με ρυθμό μεγαλύτερο ή ίσο του 20 g/L , ή αιμορραγία που θα χρειαστεί τουλάχιστον δύο μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών για να αποκατασταθεί, ή περικαρδιακή αιμορραγία, ή ενδοκράνια αιμορραγία, ή οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, ή μια αιμορραγία που θα αποβεί μοιραία για τον ασθενή.²⁰

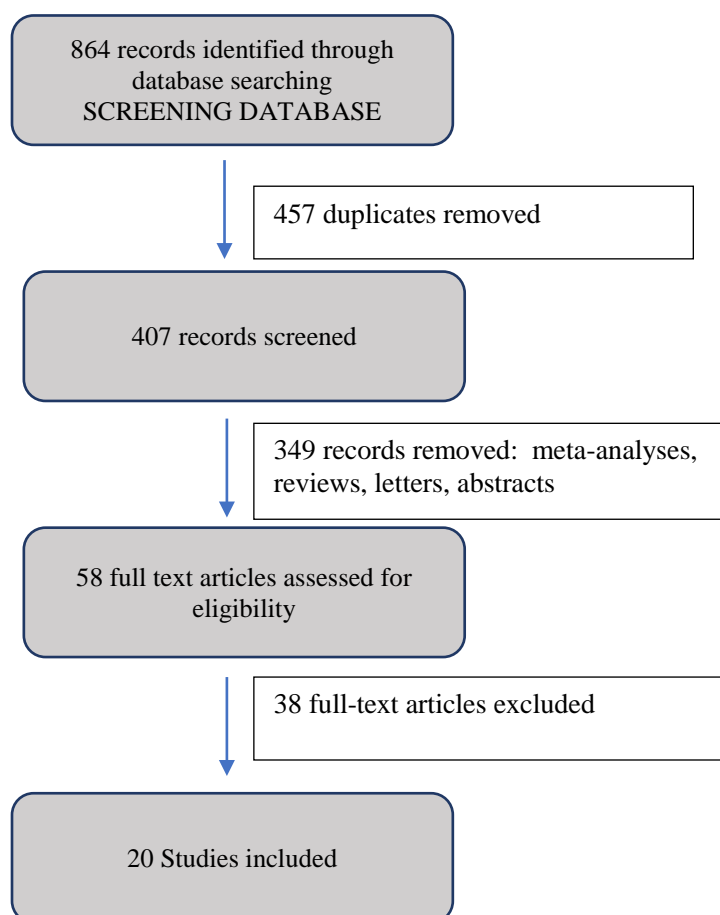
Κεφάλαιο 3

Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών

Κατά την αναζήτηση, ανευρέθησαν 864 αρχεία για έλεγχο αρχικών μελετών που θα συμπεριλάμβαναν ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης (αιμοκάθαρση) και παρουσιάζουν συγχρόνως κολπική μαρμαρυγή.

Μετά την αφαίρεση των διπλών άρθρων, έμειναν 407 άρθρα. Πραγματοποιήθηκε πλήρης ανάγνωση και έλεγχος και έπειτα αφαιρέθηκαν μεταanalύσεις, reviews, περιλήψεις. Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 16 μελέτες κοόρτης, καθώς οι ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε θεραπείες εξωνεφρικής κάθαρσης αποκλείονταν από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Επίσης συμπεριλήφθηκαν τέσσερις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.



Μελέτη	Τύπος μελέτης	Συνολικός πληθυσμός μελέτης	Άτομα AF-HD	FOLLOW-UP
Chan et al, 2009 ²¹	Retrospective cohort	2672	988	1.6 έτη
Winkelmayer et al, 2011 ²²	Retrospective cohort	2313	2313	1.76 έτη
Carrero et al, 2014 ²³	Prospective, observational	24317	478	Δεν αναφέρεται
Chen et al, 2014 ²⁴	Nationwide cohort analysis	4899	4899	1503 ημέρες
Genovesi et al, 2015 ²⁵	Retrospective cohort	290	290	4 έτη
Shah et al, 2014 ²⁶	Retrospective cohort	205836	1626	Δεν αναφέρεται
Wakasugi et al, 2014 ²⁷	prospective cohort	60	60	110 person-years
Shen et al, 2015 ²⁸	Retrospective cohort	12284	12284	16617 person-years
Garg et al, 2016 ²⁹	Retrospective cohort	302	302	2.1 έτη
Wang et al, 2016 ³⁰	Retrospective cohort	774	141	4.4 έτη
Kai et al, 2017 ³¹	Retrospective cohort	4286	4286	2.1 έτη
Lee et al, 2017 ³²	Retrospective cohort	6719	2356	2 έτη
Tan et al, 2019 ³³	Retrospective cohort	5765	5765	Δεν αναφέρεται
Yoon et al, 2017 ³⁴	Retrospective non-randomized	9974	9974	15.9 μήνες
Voskamp et al, 2018 ³⁵	Prospective cohort	1718	1718	5 έτη
RENAL-AF, 2016 ³⁶	Multicenter clinical trial	762	154	3 έτη
AXADIA, 2017 ³⁷	Multicenter clinical trial	222		

AVKDIAL, 2017 ³⁸	Multicenter clinical trial	855
SAFE-D, 2019 ³⁹	Multicenter clinical trial	150
Lin, Yi-Cheng et al.,2021 ⁴⁰	Retrospective cohort	3358

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση

3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Σύγκριση λήψης βαρφαρίνης με μη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής ως προς την εμφάνιση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Η μελέτη Chan²¹, η οποία είναι μια αναδρομική μελέτη κοόρτης, περιελάμβανε 1671 ασθενείς από τους οποίους οι 508 ελάμβαναν βαρφαρίνη και 480 αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου που δεν ελάμβανε αντιθρομβωτική αγωγή. Οι υπόλοιποι ασθενείς ελάμβαναν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (είτε με ασπιρίνη, είτε με κλοπιδογρέλη) είτε διπλή αντιθρομβωτική αγωγή. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν κατά μέσο όρο 1.6 έτη και τα δεδομένα συλλέχθηκαν κατά το χρονικό διάστημα από το 2003 έως το 2004. Τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που παρουσιάστηκαν κατά το χρονικό διάστημα της παρακολούθησης ήταν 158 στην ομάδα που ελάμβανε βαρφαρίνη και 63 στην ομάδα ασθενών που δεν ελάμβανε καμία αντιθρομβωτική αγωγή.

Η μελέτη Winkelmayr²², μια αναδρομική μελέτη κοόρτης, περιελάμβανε 2313 ασθενείς από τους οποίους οι 249 ελάμβαναν βαρφαρίνη μετά από ένα μήνα από το ιατρικό ξιτήριο και 2064 που δεν ελάμβαναν. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν κατά το χρονικό διάστημα από το 1994 έως το 2006. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν

τα 1.76 έτη. Τα ισχαιμικά αγγειακά επεισόδια που περιγράφηκαν στην ομάδα που ελάμβανε βαρφαρίνη ήταν 29, ενώ στην ομάδα που δεν ελάμβανε ήταν 135.

Η μελέτη Chen²⁴, μία ανάλυση κοόρτης με δεδομένα που συλλέχθηκαν από το Εθνικό σύστημα της Ταϊβάν κατά το χρονικό διάστημα από το 1995 έως το 2008, μελέτησε συνολικά 4899 ασθενείς από της οποίους 294 ελάμβαναν βαρφαρίνη, 2983 αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου που δεν ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή, ενώ οι υπόλοιποι 1622 ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Κατά το διάστημα του follow-up τα ισχαιμικά συμβάντα που περιγράφηκαν στην ομάδα που ελάμβανε βαρφαρίνη ήταν 16, ενώ στην ομάδα control ήταν 119. Να σημειωθεί ότι στην συγκεκριμένη μελέτη οι ασθενείς επιλέχθηκαν με βάση τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής (η οποία έπρεπε να είναι τουλάχιστον 18 έτη) και το ελεύθερο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ώστε να μην λαμβάνουν κάποιο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο.

Η μελέτη Shah²⁶, μια αναδρομική μελέτη κοόρτης, συνολικά συμπεριέλαβε 205836 άτομα από τα οποία τα 1626 είχαν κολπική μαρμαρυγή και τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και μελέτησε τη συσχέτιση λήψης βαρφαρίνης με την εμφάνιση ισχαιμικών αγγειακών συμβάντων και μείζονων αιμορραγιών σε αιμοκαθαιρόμενους και μη. Τα ισχαιμικά συμβάντα που περιγράφηκαν ήταν 52 στην ομάδα που ελάμβανε βαρφαρίνη και 55 στο control group. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε αυτή την μελέτη δεν αναφέρεται το διάστημα της παρακολούθησης.

Η μελέτη Wakasugi²⁷, μια μελέτη κοόρτης, συμπεριέλαβε 60 άτομα από τα οποία τα 28 ελάμβαναν βαρφαρίνη. Τα ισχαιμικά επεισόδια που καταγράφηκαν ήταν 8 στην ομάδα που ελάμβανε βαρφαρίνη και 5 στο control-group.

Η μελέτη Shen²⁸, αναδρομική μελέτη κοόρτης, είχε τα περισσότερα άτομα, δηλαδή 12284. Το 14.9% των ατόμων (δηλαδή 1838) ελάμβανε βαρφαρίνη και στην ομάδα αυτή τα ισχαιμικά συμβάντα που καταγράφηκαν ήταν 62, ενώ στο control-group, που αποτελούνταν από 10446 άτομα που δεν ελάμβαναν βαρφαρίνη τα ισχαιμικά συμβάντα ήταν 501.

Η μελέτη Garg²⁹, επίσης, μια αναδρομική μελέτη κοόρτης, με 302 άτομα από τα οποία 119 ελάμβαναν βαρφαρίνη και 183 που δεν ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή. Σε αυτή τη μελέτη τα ισχαιμικά επεισόδια που καταγράφηκαν στο διάστημα παρακολούθησης ήταν 13 στην ομάδα που ελάμβανε βαρφαρίνη, ενώ στην άλλη ομάδα ήταν 21.

Η μελέτη Tan³³ με συνολικά 5765 άτομα, αναδρομική μελέτη κοόρτης, συνέκρινε 1651 άτομα που ελάμβαναν βαρφαρίνη και 4114 που δεν ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή. Στην πρώτη κατηγορία καταγράφηκαν 93 ισχαιμικά αγγειακά επεισόδια, ενώ στην δεύτερη 646. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε αυτή την μελέτη δεν αναφέρεται το διάστημα της παρακολούθησης.

Η μελέτη Kai³¹, μια αναδρομική μελέτη κοόρτης, με συνολικό αριθμό ατόμων 4286 από τους οποίους το 23.1% ελάμβανε βαρφαρίνη και σε αυτούς στο διάστημα παρακολούθησης, το οποίο είχε μέση διάρκεια τα 2.1 έτη, τα ισχαιμικά συμβάντα που καταγράφηκαν ήταν 67. Για το control-group που δεν ελάμβανε αντιθρομβωτική αγωγή τα αντίστοιχα συμβάντα ήταν 304.

Η μελέτη Lee³², αναδρομική μελέτη κοόρτης με δεδομένα που συλλέχθηκαν από το 2000 έως το 2010, συμπεριέλαβε 589 άτομα που ελάμβαναν βαρφαρίνη και 1767 που δεν ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή. Τα ισχαιμικά συμβάντα που καταγράφηκαν στην πρώτη ομάδα ήταν 48 ενώ στη δεύτερη ήταν 51. Αξίζει να σημειωθεί ότι το διάστημα παρακολούθησης ήταν κατά μέσο όρο 2 έτη.

Η μελέτη Yoon³⁴, μελέτη αναδρομική και μη- τυχαιοποιημένη με 9974 άτομα με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, συμπεριέλαβε και αυτή δύο ομάδες ανάλογα με τη λήψη ή μη βαρφαρίνης. Τα ισχαιμικά επεισόδια που αναφέρθηκαν στο διάστημα παρακολούθησης για όσους ελάμβαναν βαρφαρίνη ήταν 222, ενώ στο control-group τα αντίστοιχα επεισόδια ήταν 458.

Από τις 11 μελέτες για τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που συνολικά περιλαμβάνουν 43231 ασθενείς, το 23% αυτών ελάμβανε βαρφαρίνη και στο follow-up το 7.7% εμφάνισε τουλάχιστον ένα ισχαιμικό αγγειακό συμβάν. Από τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν αντιβιταμίνη K, δηλαδή 33289 άτομα, το 7.1% παρουσίασε ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Το συνολικό HR για τα

ισχαιμικά αγγειακά επεισόδια ήταν 0.96 (95% CI, 0.82-1.13), αποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει όφελος από τη χρήση της βαρφαρίνης στους ασθενείς που πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή και νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση όσον αφορά την πρόληψη των ισχαιμικών αγγειακών συμβάντων.

Μελέτη	HR (95% CI)
Chan et al, 2009 ²¹	1.81 (1.12-2.92)
Winkelmayer et al, 2011 ²²	0.92 (0.61-1.37)
Chen et al, 2014 ²⁴	1.02 (0.67-1.53)
Shah et al, 2014 ²⁶	1.14 (0.78-1.67)
Wakasugi et al, 2014 ²⁷	1.94 (0.63-5.93)
Shen et al, 2015 ²⁸	0.68 (0.47-0.99)
Garg et al, 2016 ²⁹	0.93 (0.49-1.82)
Kai et al, 2017 ³¹	0.68 (0.52-0.90)
Lee et al, 2017 ³²	0.92 (0.57-1.48)
Tan et al, 2019 ³³	0.88 (0.70-1.11)
Yoon et al, 2017 ³⁴	1.09 (0.93-1.28)

HR ισχαιμικών αγγειακών επεισοδίων

Σύγκριση λήψης βαρφαρίνης με μη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής ως προς την εμφάνιση αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Στη μελέτη Chan²¹, τα αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια του follow-up στην ομάδα που ελάμβανε βαρφαρίνη ήταν 33, δηλαδή το 6.5%. Το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα που δεν ελάμβανε αντιθρομβωτική αγωγή ήταν 2.9%.

Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης Winkelmayer²². Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα ασθενών που ελάμβαναν βαρφαρίνη κατά το διάστημα παρακολούθησης τα αιμορραγικά εγκεφαλικά ήταν 4.6%, ενώ στην ομάδα που δεν ελάμβανε αντιθρομβωτική αγωγή ήταν 2.2%.

Στη μελέτη Shen²⁸, στην ομάδα ασθενών που ελάμβανε αντιβιταμίνη Κ σημειώθηκαν 29 αιμορραγικά εγκεφαλικά που αντιστοιχούσαν σε ποσοστό 1.6%, ενώ στην ομάδα ασθενών που δεν ελάμβανε αντιθρομβωτική αγωγή τα επεισόδια ήταν 188 και αντιστοιχούσαν σε ποσοστό 1.8%.

Η μελέτη Kai³¹ συμπεριέλαβε και αυτή την σύγκριση μεταξύ λήψης και μη βαρφαρίνης ως προς την εμφάνιση αιμορραγικών επεισοδίων. Τα ποσοστά εμφάνισης αιμορραγικών εγκεφαλικών ήταν 2% στην ομάδα που ελάμβανε βαρφαρίνη και 1.4% στην άλλη ομάδα ασθενών που δεν ελάμβανε αντιθρομβωτική αγωγή.

Στη μελέτη Lee³² τα ποσοστά εκδήλωσης αιμορραγικού εγκεφαλικού ήταν 1% και 2% σε όσους ελάμβαναν βαρφαρίνη και όσους δεν ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή, αντίστοιχα.

Η μελέτη Yoon³⁴, κατέγραψε μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης αιμορραγικού αγγειακού επεισοδίου στην ομάδα ασθενών που ελάμβανε βαρφαρίνη. Πιο συγκεκριμένα, 3.0% ήταν το ποσοστό εμφάνισης αιμορραγικού εγκεφαλικού στην ομάδα που ελάμβανε βαρφαρίνη, ενώ στην ομάδα ελέγχου το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 2%.

Η μελέτη Wang³⁰, μια αναδρομική μελέτη κοόρτης, στην οποία το 41.8% ελάμβανε βαρφαρίνη και παρουσιάστηκαν στο διάστημα παρακολούθησης, το οποίο ήταν 4.4 έτη, 4 αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια που αντιστοιχούσαν σε ποσοστό 6.8%. Αντίθετα, στην ομάδα που δεν ελάμβανε αντιθρομβωτική φαρμακευτική αγωγή δεν παρουσιάστηκαν αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια.

Το μέγεθος του δείγματος για τα αιμορραγικά αγγειακά συμβάντα προερχόταν από 7 μελέτες και αποτελούνταν από 32342 ασθενείς.

Από αυτούς το 22.1% ελάμβανε βαρφαρίνη και σε αυτή την ομάδα ασθενών τα αιμορραγικά εγκεφαλικά συμβάντα που καταγράφηκαν ήταν 173, δηλαδή 2.4%. Αντίθετα, στην κατηγορία ασθενών που δεν ελάμβαναν βαρφαρίνη τα αιμορραγικά εγκεφαλικά ήταν 469, δηλαδή 1.9%. Το συνολικό HR για τα αιμορραγικά εγκεφαλικά ήταν 1.46 (95% CI, 1.05-2.04). Έτσι, αναδεικνύεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση

της λήψης βαρφαρίνης με την εμφάνιση αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Μελέτη	HR (95% CI)
Chan et al, 2009 ²¹	2.22 (1.01-4.91)
Winkelmayer et al, 2011 ²²	2.38 (1.15-4.96)
Shen et al, 2015 ²⁸	0.82 (0.37-1.81)
Wang et al, 2016 ³⁰	11.11 (1.15-107.2)
Kai et al, 2017 ³¹	1.2 (0.6-2.2)
Lee et al, 2017 ³²	0.84 (0.32-2.19)
Yoon et al, 2017 ³⁴	1.44 (1.10-1.88)

HR αιμορραγικών αγγειακών επεισοδίων

Σύγκριση λήψης βαρφαρίνης με μη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής ως προς την εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας.

Το μέγεθος του δείγματος για τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα ήταν συνολικά 27251 ασθενείς από 9 μελέτες. Από αυτούς τους ασθενείς οι 5751 ελάμβαναν βαρφαρίνη. Το ποσοστό των μείζονων αιμορραγιών ήταν 16.1% στην ομάδα που ελάμβανε βαρφαρίνη, ενώ σε αυτούς που δεν ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή ήταν 15%. Το συνολικό HR για τις μείζονες αιμορραγίες ήταν 1.20 (95% CI, 0.99-1.47). Έτσι, δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ λήψης αντιπηκτικής αγωγής και εμφάνισης κάποιας μείζονας αιμορραγίας

Μελέτη	HR (95% CI)
Winkelmayer et al, 2011 ²²	0.96 (0.70-1.31)
Carrero et al, 2014 ²³	0.52 (0.16-1.65)
Shah et al, 2014 ²⁶	1.41 (1.09-1.81)
Wakasugi et al, 2014 ²⁷	0.85 (0.19-3.64)
Shen et al, 2015 ²⁸	1.00 (0.69-1.44)

Wang et al, 2016 ³⁰	3.26 (1.13-9.4)
Kai et al, 2017 ³¹	0.97 (0.77-1.2)
Tan et al, 2019 ³³	1.48 (1.32-1.66)

HR μείζονων αιμορραγιών

Σύγκριση λήψης βαρφαρίνης με μη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής ως προς την ολική θνητότητα.

Από τις 9 μελέτες που αξιολόγησαν την ολική θνητότητα, το μέγεθος του δείγματος ήταν 29623 από τους οποίους το 20.6% ελάμβανε αντιβιταμίνη Κ και σε αυτή την ομάδα ασθενών το ποσοστό ολικής θνητότητας στο διάστημα παρακολούθησης ανέρχεται στο 43.4%. Το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα που δεν ελάμβανε κουμαρινικό αντιπηκτικό ήταν 52.5%. Το συνολικό HR ήταν 0.95 (95% CI, 0.83-1.09)

Μελέτη	HR (95% CI)
Winkelmayer et al, 2011 ²²	1.06 (0.90-1.24)
Genovesi et al, 2015 ²⁵	0.91 (0.56-1.48)
Wakasugi et al, 2014 ²⁷	1.00 (0.40-2.52)
Shen et al, 2015 ²⁸	1.01 (0.92-1.11)
Garg et al, 2016 ²⁹	1.03 (0.91-1.15)
Kai et al, 2017 ³¹	0.76 (0.69-0.84)
Lee et al, 2017 ³²	1.04 (0.88-1.23)
Tan et al, 2019 ³³	0.72 (0.65-0.80)
Voskamp et al, 2018 ³⁵	1.20 (1.00-1.50)

HR ολικής θνητότητας

Σύγκριση λήψης βαρφαρίνης με νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά

Η πρώτη κλινική δοκιμή, η RENAL-AF³⁶, το 2016, ήταν η πρώτη πολυκεντρική μελέτη η οποία συνέκρινε την απιξαμπάνη με τη βαρφαρίνη ως της την εμφάνιση αιμορραγιών, την εμφάνιση ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών και την ολική θνητότητα. Τον Αύγουστο του 2019 όταν ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματά της της δύο ομάδες ήταν παρόμοια η επίπτωση των αιμορραγιών και των ισχαιμικών εγκεφαλικών.

Το 2017 ακολούθησαν δύο πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές η AXADIA³⁷ και η AVKIDIAL³⁸. Η πρώτη βρίσκεται στη φάση IIIb, πρόκειται να ανακοινωθεί τον Ιούλιο του 2022 και είναι η μόνη μέχρι στιγμής που θα δώσει ιδιαίτερη έμφαση στα θρομβοεμβολικά συμβάντα. Όσον αφορά την AVKIDIAL τα αποτελέσματα της μελέτης θα ανακοινωθούν τον Ιανουάριο του 2023.

Τέλος, η μελέτη Lin, Yi-Cheng et al, 2021⁴⁰, ανέδειξε ότι στους κατοίκους της Ταϊλάνδης που έχουν χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου και κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας, η λήψη ριβαροξαμπάνης έχει παρόμοια αποτελέσματα σε σχέση με τη βαρφαρίνη ως προς τα αιμορραγικά συμβάντα, αλλά ίσως σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού. Όσον αφορά την δοσολογία, η λήψη των 10 mg ημερησίως χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Κατευθυντήριες οδηγίες για την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή στη ΧΝΝ

Υπάρχει τεράστια διαμάχη και απόκλιση μεταξύ των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιπηκτική αγωγή της ασθενείας με κολπική μαρμαρυγή και προχωρημένο στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου.

Σύμφωνα με της οδηγίες KDIGO 2012 προτείνονται η χρήση βαρφαρίνης σε χαμηλότερες δόσεις και με στενή παρακολούθηση του INR, όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι μικρότερος των 30 ml/min. Η συστηματική χρήση αντιπηκτικής αγωγής στην ομάδα ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν προτείνεται για την πρωτογενή πρόληψη των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων.⁴¹

Σύμφωνα με της ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της κολπικής μαρμαρυγής, που ανακοινώθηκαν το 2021, η αντιπηκτική θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια της ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και χρόνια νεφρική νόσο εάν το $GFR > 15 \text{ ml/min/1.75m}^2$. Η χρήση των κουμαρινικών αντιπηκτικών έχει αποδειχτεί ωφέλιμη στην μείωση των συστηματικών θρομβοεμβολικών συμβάντων με κόστος της την αύξηση των αιμορραγιών. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να τονιστεί ότι κανένα νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό δεν έχει έγκριση για χρήση σε άτομα με $GFR < 15 \text{ ml/min}$ ή σε άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.²

Οι αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες (ACC/AHA/HRS) που δημοσιεύτηκαν το 2019, παρουσιάζουν την χρήση της βαρφαρίνης και της απιξαμπάνης ακόμα και στα άτομα με $GFR < 15 \text{ ml/min}$. Η χρήση των υπόλοιπων NOACs της ασθενείς με ESRD δεν ενδείκνυται καθώς υπάρχει έλλειψη κλινικών δοκιμών που να αποδεικνύουν τα οφέλη τους.³

Οι канаδέζικες κατευθυντήριες οδηγίες του 2020 προτείνουν την χρήση της βαρφαρίνης σε άτομα με $GFR: 15-30 \text{ ml/min}$, αλλά όχι της ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπείες εξωνεφρικής κάθαρσης.^{42,43}

Σύμφωνα με της οδηγίες CHEST 2018, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και μειωμένες δόσεις των νεότερων αντιπηκτικών (rivaroxaban 15mg OD, apixaban 2.5mg BD, edoxaban 30mg OD, dabigatran 75mg BD) μπορούν να χρησιμοποιηθούν με προσοχή στο στάδιο 4 XNN. Στους ασθενείς τελικού σταδίου XNN, τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά σε γενικές γραμμές δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται. Αντίθετα, προτείνεται η χρήση των κουμαρινικών αντιπηκτικών σε δοσολογίες που θα πρέπει να ρυθμίζονται με βάση το TTR (time in therapeutic range) και να εξατομικεύονται.⁴⁴

Το 2018 ο FDA ενέκρινε την χρήση της απιξαμπάνης στους ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο ακόμα και στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπείες εξωνεφρικής κάθαρσης. Παρόλα αυτά η χρήση της είναι περιορισμένη σε κάποιες φαρμακοκινητικές μελέτες.⁴⁶

Νέα δεδομένα

Προκειμένου να εξεταστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και προχωρημένη νεφρική νόσο υπάρχουν κάποιες πρόσφατες κλινικές δοκιμές που βρίσκονται υπό εξέλιξη.

Η πρόσφατα ολοκληρωμένη κλινική δοκιμή RENAL-AF³⁶ (NCT02942407) ήταν μια ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη που είχε σκοπό να συγκρίνει ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (την προφύλαξη από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο) την βαρφαρίνη και την απιξαμπάνη στην κατηγορία ασθενών που πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή και υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι η βαρφαρίνη και η λήψη απιξαμπάνης 5mg δύο φορές την ημέρα είχαν παρόμοια ποσοστά αιμορραγιών και ισχαιμικών εγκεφαλικών. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην μελέτη αυτή ένα μεγάλο ποσοστό των ατόμων που ελάμβανε βαρφαρίνη ήταν σε υποθεραπευτικό πλαίσιο. Παραμένει ασαφές ακόμα αν η χαμηλότερη δοσολογία της απιξαμπάνης συγχορηγούμενη με ασπιρίνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη προσφέρει ανάλογα αποτελέσματα ως προς την επίπτωση των ισχαιμικών εγκεφαλικών αλλά με μειωμένη επίπτωση των αιμορραγιών. Άλλες πρόσφατες μελέτες, η AXADIA³⁷ (NCT02933697) και η AVKDIAL³⁸ (NCT02886962) συγκρίνουν τα κουμαρινικά αντιπηκτικά με την απιξαμπάνη. Μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη, η XARENO, συμπεριέλαβε δεδομένα από 2500 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και νεφρική ανεπάρκεια με GFR:15-49 ml/min και λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη, κουμαρινικά αντιπηκτικά ή δεν λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή και αξιολογείται η πρόοδος της νεφρικής βλάβης, τα ισχαιμικά και αιμορραγικά συμβάντα.

Τέλος, η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή STOP-HARM⁴⁵ (NCT02885545) θα εκτιμήσει στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση το όφελος (δηλαδή τη μείωση επίπτωσης ισχαιμικού εγκεφαλικού) της σύγκλισης του ωτίου του αριστερού κόλπου (με την τεχνική Watchman) σε σχέση με τη λήψη κουμαρινικών αντιπηκτικών, απιξαμπάνης και ριβαροξαμπάνης .

Κεφάλαιο 4

Συζήτηση

Η χρόνια νεφρική νόσος συχνά συνυπάρχει με τα καρδιαγγειακά νοσήματα με αποτέλεσμα οι ασθενείς με αυτές τις συννοσηρότητες να παρουσιάζουν αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποτελούν οι ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο προχωρημένου σταδίου, δηλαδή ανήκουν τουλάχιστον στο στάδιο 3 με βάση την ταξινόμηση της νεφρικής νόσου που συναντάμε στις κατευθυντήριες οδηγίες. Αυτοί οι ασθενείς που ανήκουν σε αυτά τα στάδια και θα καταλήξουν υπολογίζεται ότι αποτελούν περίπου τα 2.2 εκατομμύρια των θανάτων παγκοσμίως.⁴⁷ Αυτά είναι αποτελέσματα αφενός λόγω των υποκείμενων καταστάσεων που θα οδηγήσουν σε νεφρική νόσο και αφετέρου λόγω των μεταβολών που επάγονται από την ίδια τη νεφρική νόσο, συμβάλλοντας στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης και μεταβάλλοντας ομοιοστατικούς μηχανισμούς. Η πτωχή πρόγνωση των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο και ειδικότερα όσων βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο ή ακόμα υποβάλλονται σε θεραπείες εξωνεφρικής κάθαρσης ωθούσε για αρκετό χρονικό διάστημα τους θεράποντες ιατρούς σε τακτικές θεραπευτικού μηδενισμού. Κλινικές δοκιμές απέρριπταν τους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που βρίσκονται σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου και υποβάλλονται σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης. Έτσι, οι ασθενείς αυτοί δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, καθώς δεν είχε μελετηθεί το κατά πόσο μία θεραπεία, που μπορεί να εφαρμόζονταν και να ήταν αποτελεσματική στον γενικό πληθυσμό, ήταν εξίσου αποτελεσματική και για αυτή τη κατηγορία ασθενών.⁴⁸

Η συγκεκριμένη ανασκόπηση συνοψίζει το σύνολο της από του στόματος χορηγούμενης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και τελικού σταδίου νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης (αιμοκάθαρση). Τα NOACs αποτελούν την νέα επιλογή της αντιπηκτικής αγωγής τα τελευταία χρόνια, ωστόσο δεν είχαν πραγματοποιηθεί τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές και δεν χρησιμοποιούνταν σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Η λήψη αντιπηκτικής αγωγής και κυρίως η λήψη κουμαρινικών αντιπηκτικών σε αυτούς τους ασθενείς στηρίζονταν μέχρι πρότινος σε δεδομένα αναδρομικών μελετών και ήταν αρκετά περιορισμένη. Όλες αυτές οι αναλύσεις μέχρι στιγμής δεν παρέχουν

τεκμηριωμένες αποφάσεις για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών συμβάντων και την αποφυγή των αιμορραγικών εκδηλώσεων και της θνητότητας στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά συγκρίνονταν σε αρκετές μελέτες με τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Στην συγκεκριμένη ανασκόπηση, σε 2 από τις 19 μελέτες αξιολογήθηκε και η λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με αντιπηκτικό είτε σε συνδυασμό με δεύτερο αντιαιμοπεταλιακό. Τα αποτελέσματα από τη λήψη αντιαιμοπεταλιακής φαρμακευτικής αγωγής όχι μόνο δεν ανέδειξαν μείωση της επίπτωσης των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, αλλά ανέδειξαν αυξημένη επίπτωση των αιμορραγιών.

Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά σε τελικού σταδίου ΧΝΝ

Ο θεραπευτικός μηδενισμός των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια που αναφέρθηκε είναι άρρηκτα συνδεδεμένος με ένα ιδιαίτερα αμφιλεγόμενο ζήτημα, την αξία των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών στην τελικού σταδίου νεφρική νόσο. Μέχρι πρόσφατα, δεν υπήρχαν δεδομένα. Η χρήση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών, και βασικά της απιξαμπάνης καθώς είναι η μόνη που έχει ενταχθεί στις μελέτες, θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική για τους ασθενείς που έχουν $eGFR < 30$ ml/min, ωστόσο η ποιότητα των τεκμηρίων αυτών είναι περιορισμένη. Πολυάριθμες μικρές και αναδρομικές μελέτες έχουν αξιολογήσει την χρήση των κουμαρινικών αντιπηκτικών στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία αιμοκάθαρσης. Όλες οι αναδρομικές μελέτες παρουσιάζουν σφάλματα στην επιλογή των ασθενών που θεραπεύονται με αντιπηκτικό.⁴⁹

Μία μετανάλυση που περιελάμβανε 11 μελέτες παρατήρησης και συνολικά 25.407 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και τελικού σταδίου νεφρική νόσο κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η βαρφαρίνη έχει σημαντικά στατιστικό χαμηλό ποσοστό ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων χωρίς όμως να επηρεάζει την ολική θνητότητα.⁵⁰

Άλλη ανάλυση βάσης δεδομένων από νοσοκομείο της Δανίας όπου συμπεριλήφθηκαν >130.000 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, και μόνο το 2,7% είχε νεφρική νόσο μη τελικού σταδίου, ανέδειξε ότι η λήψη βαρφαρίνης ήταν συνδεδεμένη με σημαντικά

χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού ή άλλου συστηματικού θρομβοεμβολικού συμβάντος.⁵¹

Η μονοθεραπεία με κουμαρινικό αντιπηκτικό και ο συνδυασμός κουμαρινικού με ασπιρίνη είναι συνδυασμένα με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.⁵¹ Μια άλλη μελέτη ανέδειξε ότι ο χρόνος θεραπευτικού εύρους (time in therapeutic range, TTR) είναι ιδιαίτερα σημαντικός στους ασθενείς με χαμηλό GFR και το INR αποτέλεσε αντικείμενο εκτεταμένης αξιολόγησης στην κλινική δοκιμή AXADIA.^{44,52}

Σύγκλιση ωτίου αριστερού κόλπου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και τελικού σταδίου νεφρική νόσο

Οι παρεμβάσεις για τη σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου μπορούν να αποτελέσουν εναλλακτική λύση για την πρόληψη εμφάνισης ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και τελικού σταδίου νεφρική νόσο. Η μελέτη PROTECT AF αποτέλεσε την πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή όπου χρησιμοποιώντας την τεχνική WATCHMAN αναδείχθηκε μείωση τόσο της ολικής θνητότητας όσο και της εμφάνισης ισχαιμικών εγκεφαλικών. Έτσι, ο FDA το 2015 ενέκρινε την εφαρμογή WATCHMAN στην ομάδα ασθενών οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν την μακροχρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής.^{53,54}

Κεφάλαιο 5

Συμπεράσματα

Τα DOACs αποτελούν πλέον πρώτη γραμμή αντιπηκτικής στην πρόληψη των ισχαιμικών εγκεφαλικών. Σε ασθενείς με ήπια-μέτρια χρόνια νεφρική νόσο (GFR 30-50ml/min), τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά είναι προτιμότερα σε σχέση με τα κουμαρινικά ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Βέβαια αξίζει να σημειωθεί ότι πρέπει να γίνεται εξατομίκευση και αναπροσαρμογή στις χορηγούμενες δοσολογίες. Η χορηγούμενη από του στόματος αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να ξεκινάει μετά από προσεκτική συνεκτίμηση μεταξύ ωφέλιμης και επιβλαβούς χρήσης. Σε γενικές γραμμές, η χρήση της βαρφαρίνης είναι προτιμότερη σε αυτή την κατηγορία των ασθενών όταν πρόκειται αυτοί να λάβουν μακροχρόνια αντιπηκτική φαρμακευτική αγωγή. Σημαντικό είναι να τονιστεί επίσης ότι στην κατηγορία των ασθενών που έχουν ιστορικό αιμορραγικής εκδήλωσης, αντενδείκνυται η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και ένδειξη για την αποφυγή των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών έχει η σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου.

Τα προχωρημένα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου σε συνδυασμό με την ύπαρξη της κολπικής μαρμαρυγής αποτελούν πρόκληση στην καθημερινή κλινική πράξη καθώς απαιτείται η σύμπλοκη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών συμβάντων σε μία ομάδα ασθενών που χαρακτηρίζεται τόσο από αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο όσο και από αιμορραγικό .

Τα πρόσφατα διαθέσιμα δεδομένα από τις κατευθυντήριες οδηγίες είναι αντικρουόμενα και για το λόγο αυτό είναι επιτακτική η ανάγκη νέων κλινικών δοκιμών ώστε να προκύψουν περισσότερα δεδομένα για τη βέλτιστη διαχείριση αυτών των ασθενών.

Καθώς αναμένονται τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών η απόφαση για την έναρξη ή μη της αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση αποτελεί ένα ιδιαίτερα αμφιλεγόμενο ζήτημα για τους κλινικούς ιατρούς.

Βιβλιογραφία

- [1] **Kornej, Jelena et al.** “Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights.” *Circulation research* vol. 127,1 (2020): 4-20.
- [2] **Steffel, Jan et al.** “2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation.” *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* vol. 23,10 (2021): 1612-1676.
- [3] **Cheung, Christopher C et al.** “Management of Atrial Fibrillation in 2021: An Updated Comparison of the Current CCS/CHRS, ESC, and AHA/ACC/HRS Guidelines.” *The Canadian journal of cardiology* vol. 37,10 (2021): 1607-1618.
- [4] **Fuster, Valentin et al.** “2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society.” *Journal of the American College of Cardiology* vol. 57,11 (2011): e101-98.
- [5] **Moe, S et al.** “Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).” *Kidney international* vol. 69,11 (2006): 1945-53.
- [6] “Summary of Recommendation Statements.” *Kidney international supplements* vol. 3,1 (2013): 5-14.
- [7] **Masson, Philip et al.** “Risk of Stroke in Patients with ESRD.” *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 10,9 (2015): 1585-92.
- [8] **Molnar, Amber O et al.** “The Risk of Major Hemorrhage with CKD.” *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 27,9 (2016): 2825-32.

- [9] **Sood, Manish M et al.** “The three-year incidence of major hemorrhage among older adults initiating chronic dialysis.” *Canadian journal of kidney health and disease* vol. 1 21. 2 Sep. 2014.
- [10] **Schlaich, Markus P.** “Sympathetic activation in chronic kidney disease: out of the shadow.” *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* vol. 57,4 (2011): 683-5.
- [11] **Shlipak, Michael G et al.** “Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency.” *Circulation* vol. 107,1 (2003): 87-92.
- [12] **Zimmerman, Deborah et al.** “Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis.” *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 27,10 (2012): 3816-22.
- [13] **Boccardo, Paola et al.** “Platelet dysfunction in renal failure.” *Seminars in thrombosis and hemostasis* vol. 30,5 (2004): 579-89.
- [14] **Kustos, Stephanie A, and Pius S Fasinu.** “Direct-Acting Oral Anticoagulants and Their Reversal Agents-An Update.” *Medicines (Basel, Switzerland)* vol. 6,4 103. 15 Oct. 2019.
- [15] **Ruff, Christian T et al.** “Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials.” *Lancet (London, England)* vol. 383,9921 (2014): 955-62.
- [16] **Connolly, Stuart J et al.** “Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.” *The New England journal of medicine* vol. 361,12 (2009): 1139-51.
- [17] **Patel, Manesh R et al.** “Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.” *The New England journal of medicine* vol. 365,10 (2011): 883-91.
- [18] **Granger, Christopher B et al.** “Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.” *The New England journal of medicine* vol. 365,11 (2011): 981-92.
- [19] **Giugliano, Robert P et al.** “Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.” *The New England journal of medicine* vol. 369,22 (2013): 2093-104.

- [20] **Schulman, S et al.** “Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients.” *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* vol. 8,1 (2010): 202-4.
- [21] **Chan, Kevin E et al.** “Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation.” *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 20,10 (2009): 2223-33.
- [22] **Winkelmayer, Wolfgang C et al.** “Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation.” *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 6,11 (2011): 2662-8.
- [23] **Carrero, Juan Jesús et al.** “Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation.” *JAMA* vol. 311,9 (2014): 919-28.
- [24] **Chen, Jien-Jiun et al.** “Anti-platelet or anti-coagulant agent for the prevention of ischemic stroke in patients with end-stage renal disease and atrial fibrillation--a nation-wide database analyses.” *International journal of cardiology* vol. 177,3 (2014): 1008-11.
- [25] **Genovesi, Simonetta et al.** “Warfarin use, mortality, bleeding and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation.” *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 30,3 (2015): 491-8.
- [26] **Shah, Mitesh et al.** “Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis.” *Circulation* vol. 129,11 (2014): 1196-203.
- [27] **Wakasugi, Minako et al.** “Association between warfarin use and incidence of ischemic stroke in Japanese hemodialysis patients with chronic sustained atrial fibrillation: a prospective cohort study.” *Clinical and experimental nephrology* vol. 18,4 (2014): 662-9.
- [28] **Shen, Jenny I et al.** “Outcomes After Warfarin Initiation in a Cohort of Hemodialysis Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation.” *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* vol. 66,4 (2015): 677-88.

- [29] **Garg, Lohit et al.** “Atrial fibrillation and chronic kidney disease requiring hemodialysis - Does warfarin therapy improve the risks of this lethal combination?.” *International journal of cardiology* vol. 222 (2016): 47-50.
- [30] **Wang, Tom Kai Ming et al.** “Relationships between Anticoagulation, Risk Scores and Adverse Outcomes in Dialysis Patients with Atrial Fibrillation.” *Heart, lung & circulation* vol. 25,3 (2016): 243-9.
- [31] **Kai, Brandon et al.** “Warfarin use and the risk of mortality, stroke, and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation.” *Heart rhythm* vol. 14,5 (2017): 645-651.
- [32] **Lee, Kuo-Hua et al.** “Association of warfarin with congestive heart failure and peripheral artery occlusive disease in hemodialysis patients with atrial fibrillation.” *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* vol. 80,5 (2017): 277-282.
- [33] **Tan, Jingwen et al.** “Warfarin use and the risk of stroke, bleeding, and mortality in older adults on dialysis with incident atrial fibrillation.” *Nephrology (Carlton, Vic.)* vol. 24,2 (2019): 234-244.
- [34] **Yoon, Chang-Yun et al.** “Warfarin Use in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Hemodialysis: A Nationwide Population-Based Study.” *Stroke* vol. 48,9 (2017): 2472-2479.
- [35] **Voskamp, Pauline W M et al.** “Vitamin K antagonist use and mortality in dialysis patients.” *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 33,1 (2018): 170-176.
- [36] **Lidgard, Benjamin, and Nisha Bansal.** “Should Oral Anticoagulation Be Used in ESKD Patients on Hemodialysis with Atrial Fibrillation?: CON.” *Kidney360* vol. 2,9 1409-1411. 9 Apr. 2021.
- [37] **Reinecke, Holger et al.** “Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study.” *BMJ open* vol. 8,9 e022690. 10 Sep. 2018.
- [38] **AVKIDIAL**
- [39] **SAFE-D**
- [40] **Lin, Yi-Cheng et al.** “Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in Taiwanese patients with end-stage renal disease and nonvalvular

- atrial fibrillation: A real-world nationwide cohort study.” *PloS one* vol. 16,4 e0249940. 8 Apr. 2021.
- [41] **Turakhia, Mintu P et al.** “Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference.” *European heart journal* vol. 39,24 (2018): 2314-2325.
- [42] **Verma, Atul et al.** “2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation.” *The Canadian journal of cardiology* vol. 30,10 (2014): 1114-30.
- [43] **Andrade, Jason G et al.** “The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation.” *The Canadian journal of cardiology* vol. 36,12 (2020): 1847-1948.
- [44] **Lip, Gregory Y H et al.** “Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report.” *Chest* vol. 154,5 (2018): 1121-1201.
- [45] **STOP-HARM**
- [46] **Wang, Xiaoli et al.** “Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis.” *Journal of clinical pharmacology* vol. 56,5 (2016): 628-36.
- [47] **Thomas, Bernadette et al.** “Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR.” *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 28,7 (2017): 2167-2179.
- [48] **McCullough, Peter A.** “Why is chronic kidney disease the "spoiler" for cardiovascular outcomes?.” *Journal of the American College of Cardiology* vol. 41,5 (2003): 725-8.
- [49] **Reinecke, Holger et al.** “Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease.” *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 20,4 (2009): 705-11.
- [50] **Liu, Gang et al.** “Effectiveness and Safety of Warfarin in Dialysis Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Observational Studies.” *Medicine* vol. 94,50 (2015): e2233.

- [51] **Olesen, Jonas Bjerring et al.** “Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease.” *The New England journal of medicine* vol. 367,7 (2012): 625-35.
- [52] **Bonde, Anders Nissen et al.** “Effect of Reduced Renal Function on Time in Therapeutic Range Among Anticoagulated Atrial Fibrillation Patients.” *Journal of the American College of Cardiology* vol. 69,6 (2017): 752-753.
- [53] **Reddy, Vivek Y et al.** “Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial.” *Circulation* vol. 127,6 (2013): 720-9.
- [54] **Kefer, Joelle et al.** “Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation.” *International journal of cardiology* vol. 207 (2016): 335-40.