

Úloha antiagregačnej liečby u pacientov s chronickým ochorením obličiek

M. Hulíková

Súhrn

Chronické ochorenie obličiek (CHOO) predstavuje globálny problém. U pacientov s CHOO je zvýšená incidencia kardiovaskulárnych ochorení (KVO) a kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Naopak, pacienti s chronickým zlyhaním srdca majú často zhoršenie renálnych funkcií. CHOO je tiež asociované s protrombotickou tendenciou, ale aj s krvácaovou diatézou. Aktivované trombocyty sú implikované do patogenézy KVO a dysfunkcie cievneho prístupu u dialyzovaných pacientov. Protidoštičková liečba ovplyvňuje funkciu trombocytov a patrí k základným liečebným postupom u pacientov s KVO. Názory na antiagregačnú liečbu u pacientov s CHOO sú protichodné.

Kľúčové slová

chronické ochorenie obličiek – arterio-venózna fistula – krvné doštičky – adhézia – aktivácia – agregácia – protidoštičková liečba – klopidogrel

Summary

The role of anti-aggregation treatment in patients with chronic renal disease. Chronic kidney disease (CKD) is a global problem. In CKD patients, there is an increased incidence of cardiovascular disease (CVD) and cardiovascular risk factors. In contrast, patients with chronic heart failure often suffer from an altered renal function. CKD is associated with a prothrombotic tendency, as well as with bleeding diathesis. Activated platelets are implicated in the pathogenesis of CVD and in the dysfunction of vascular access in hemodialysed patients. Anti-platelet therapy affects the platelet function and is considered to be one of the basic therapies administered to patients with CVD. The opinions on anti-platelet therapy in patients with CKD are contradictory.

Keywords

chronic kidney disease – arteriovenous fistula – platelets – adhesion – activation – aggregation – anti-platelet therapy – clopidogrel

ÚLOHA KRVNÝCH DOŠTIČIEK

Krvné doštičky (trombocyty) majú v organizme dôležitú úlohu nielen vo fyziologických, ale aj v patologických procesoch krvného zrážania, rovnako pri krvácaní, ako aj trombóze. Sú implikované do zápalového procesu, do patogenézy kardiovaskulárnych komplikácií (aterogenézy, aterotrombózy) a ovplyvňujú terapeutický efekt kardiovaskulárnych intervencií. Krvné doštičky podporujú proliferáciu a diferenciáciu buniek. Aktívne vychytávajú a skladujú celý rad rastových faktorov a biologicky aktívnych látok. Sú schopné rozmanitých interakcií s okolitými bunkami (leukocyty, endotelové bunky). Tak prispievajú k udržaniu, ale aj poruche vaskulárnej homeostázy [1]. V patologických procesoch vystupujú krvné doštičky v aktívnej forme. Ich aktivácia je asociovaná s poškodeným cievny endotelom prostredníctvom adhézie (von Willebrandov fak-

tor – vWF, glykoprotein – GP Ib/faktor IX, faktor V), kolagénu (GP VI), tkanivového faktora (TF)/trombínu (adenozíndifosfát-ADP, 5-hydroxytryptamine-5-HT, tromboxan A₂ – TXA₂). Aktivácia krvných doštičiek môže prebiehať aj pri intaktnej endotelovej bunke, pri zvýšení strihových síl v dôsledku vazokonstrikcie a/alebo stenózy. Tento proces je sprostredkovaný väzbou vWF na GP Ib/faktor IX/faktor V a GP IIb/IIIa [2,3].

FUNKCIA KRVNÝCH DOŠTIČIEK A PROTIDOŠTIČKOVÉ LIEKY

Funkčná odpoveď aktivovaných trombocytov zahŕňa adhéziu, aktiváciu a agregáciu. Samotná adhézia po väzbe vWF na doštičkové receptory GP Ib-IX-V a väzbe kolagénu na GPVI a alfa2 beta1 aktivuje krvné doštičky. Najpotentnejším aktivátorom trombocytov je trombín. Krvné doštičky aktivuje prostredníctvom receptora – proteáza aktivovaný receptor 1

(PAR 1), proteáza aktivovaný receptor 4 (PAR 4). Z pohľadu aktivácie, ale aj cielej liečby sú významné tri skupiny receptorov P2Y₁, P2Y₁₂, 5-HT_{2A} a tromboxan prostanoïd. Agregácia trombocytov je sprostredkovaná fibrinogénom, vysokými strihovými silami a vWF, ktorý po väzbe na kolagén podlieha konformačným zmenám a viaže sa aj na receptory GP IIb/IIIa [4].

Úlohou antiagregačnej liečby je zablokovať, obsadiť receptor, alebo prerušiť signál, ktorý vedie k aktivácii receptora, a tak sa zabráni adhézii, aktivácii alebo agregácii trombocytov [5].

K protidoštičkovým liekom patria:

1. inhibitory cyklooxygenázy – COX (kyselina acetylsalicylová),
2. inhibitory ADP receptorov (tiklopidín, klopidogrel, prasugrel),
3. inhibitory GPIIb/IIIa receptorov (abciximab, eptifibatid, tirofiban),
4. inhibitory fosfodiesterázy (dipyridamol, cilostazol, triflusal).

Vo vývoji protidoštičkových liekov sa dosiahli významné pokroky. Hľadajú sa nové potencionálne ciele protidoštičkovej aktivity. V klinickom skúšaní sú lieky, ktoré priamo inhibujú adhéziu trombocytov, a tým oslabia aj ich aktiváciu. Novými protidoštičkovými liekmi sú:

1. inhibítory adhézie krvných doštičiek (monoklonové protilátky proti GP IIb/IX, GPVI, vWF),
2. inhibítory tromboxan prostanoid (TP) receptora (vapiprost, terutroban),
3. kombinované inhibítory GPIIb/IIIa receptorov (terbogrel, ridogrel),
4. inhibítory trombinových receptorov (inhibítory trombinových receptorov PAR1, PAR4),
5. nové inhibítory ADP receptorov (P2Y₁₂) (kangrelor, prasugrel, cyklopentyl-triazolo-pyrimidín),
6. nové perorálne inhibítory GPIIb/IIIa receptorov (xemilofiban, orbofiban, sibrafiban, lotrafiban) [6,7].

V bežnej praxi sú štandardnými liekmi kyselina acetylsalicylová (ASA) a klopidogrel. ASA ovplyvňuje aktiváciu a agregáciu trombocytov. Ireverzibilne inaktivuje enzým COX, tým sa redukuje tvorba TXA₂ a zoslabuje agregáčná schopnosť trombocytov. ASA navyše disponuje aj protizápalovým a antitrombinovým účinkom. Klopidogrel inhibuje adhéziu, aktiváciu, agregáciu trombocytov. Ireverzibilne blokuje ADP receptor P2Y₁₂ a bráni väzbe ADP na receptor P2Y₁₂, ktorá iniciuje kaskádu a ktorá vedie k aktivácii receptora IIb/IIIa a ireverzibilnej agregácii. Klopidogrel ovplyvňuje cievny tonus a doštičkami navodenú expresiu tkanivového faktora [8,9].

CHRONICKÉ OCHORENIE OBLIČIEK, KARDIOVASKULÁRNE OCHORENIE A PROTIDOŠTIČKOVÉ LIEKY

Trombocyty sú zahrnuté do patofyziológie aterosklerózy a akútneho koronárneho syndrómu, preto protidoštičková liečba, ktorá ovplyvňuje funkciu trombocytov, patrí k základným liečebným po-

stupom u pacientov s KVO. Je efektívna a bezpečná. Významne redukuje riziko kardiovaskulárnych komplikácií. U pacientov s CHOO je situácia oveľa zložitejšia. CHOO sa spája s kardio-renálnym syndrómom, zvýšenou incidenciou KVO, zvýšenou prevalenciou kardiovaskulárnych rizikových faktorov (a. hypertenzia, diabetes mellitus – DM, dyslipidémia, obezita, fajčenie, pokročilý vek). CHOO je nezávislý rizikový faktor pre KVO. Je nezávislým prediktorom infarktu myokardu (IM) a cievnej mozgovej príhody (CMP) [10,11]. Naopak, pacienti s chronickým zlyhaním srdca majú často zhoršenie renálnych funkcií. DM je spoločným menovateľom pre CHOO a KVO. Je najčastejšou príčinou, ktorá vedie k CHOO. DM sa považuje za vysoko rizikový protrombotický stav a rizikový faktor pre CHOO. Napr. u pacientov s inzulínovou rezistenciou sú významne zvýšené protrombotické faktory (inhibítory aktivátora plazminogénu – PAI, faktor VIII, vWF, zvýšená agregabilita, adhézia trombocytov, endotelová dysfunkcia) [12,13]. Pri CHOO je efektívnosť a bezpečnosť protidoštičkovej liečby sporná. Pacienti s CHOO majú poruchu hemostázy a zistila sa u nich tiež znížená odpoveď na antiagregancia. Paradoxne majú nielen zvýšené riziko trombózy (hlboká žilová trombóza/pľúcna embólia, trombóza cievneho prístupu, trombóza asociovaná s aterosklerózou [AKS – akútny koronárny syndróm], trombóza obličkového štetu), ale aj zvýšené riziko krvácania (sliznice, koža, gastrointestinálny trakt – GIT, centrálny nervový systém – CNS) [14]. Rizikové faktory protrombotického stavu sú uvedené v tab. 1. Rizikové faktory krvácania sú uvedené v tab. 2. Musí platiť zásada, že benefit protidoštičkovej liečby nesmie byť prevýšený rizikom krvácania.

ÚLOHA TROMBOCYTOV V PATOGENÉZE DYSFUNKCIE A-V FISTULY A PROTIDOŠTIČKOVÁ LIEČBA

Nevyhnutnou podmienkou úspešnej dialýzy u pacientov s CHOO je funkčný

Tab. 1. Rizikové faktory protrombotického stavu.

- hyperagregabilita trombocytov
- ↑ P-selektín, GP 53, aktivovaný receptor fibrinogénu -1
- hemodialýza
- ↑ fibrinogén
- ↑ tkanivový faktor
- zápalové cytokíny, adhezívne molekuly
- doštičkový rastový faktor – PDGF (platelet derived growth factor)
- ↑ aktivita koagulačných faktorov, vWF
- ↑ fibrinogén
- ↓ prirodzené inhibítory zrážania
- ↓ fibrinolýza
- uremické toxíny, anémia, oxid dusnatý, hyperhomocysteinémia

Tab. 2. Rizikové faktory krvácania.

- dysfunkcia trombocytov
- porucha funkcie GP
- porucha uvoľnenia ADP, serotonínu
- porucha metabolizmu kyseliny arachidonovej, prostaglandínu
- uremické toxíny
- anémia
- hemodialýza
- porucha interakcie trombocyt – cievna stena
- alterácie reológie

cievny prístup. Dysfunkcia A-V fistuly je vážnou a častou komplikáciou. Príčina je komplexná. Dominantnú úlohu hrá porucha maturácie (vazospazmus, neointimálna hyperplázia, stenóza, akcesórna véna) a trombóza [15,16]. Predpokladaný mechanizmus trombózy A-V fistuly spočíva v poškodení endotelu s obnažením endotelovej bazálnej membrány a extracelulárnej matrix, čo vedie k aktivácii trombocytov. Aktivované trombocyty zvyšia produkciu a uvoľnenie TXA₂, serotonínu a doštičkového rastového faktora – PDGF, ktoré priamo potencujú intimálnu hyperpláziu [17–19]. Hyperkoagulačný stav a protrombotické rizikové faktory vytvárajú protrombotické prostredie a klinické podmienky pre dysfunkciu A-V fistuly. Predisponujúce faktory dysfunkcie A-V

fistuly sú priesvit artérie/vény, stenóza artérie, vaskulárne ochorenia, hypertenzia, hypotenzia, DM, zvýšený hematokrit, hypovolémia, hyperkoagulačný stav (vrodená/získaná trombofília, poškodený cievny endotel, zápal atď.), vek, pohlavie, zručnosť chirurga, operačná technika a erythropoetín. Nezávislými prediktormi dysfunkcie A-V fistuly sú cytokíny (interleukín-6 (IL-6), monocyte chemotactic protein - 1(MCP-1)), protrombotické rizikové faktory (inhibitor aktivátora plazminogénu (PAI-1), FVII, zvýšená agregácia/adhezivita krvných doštičiek, zvýšená hladina vWF, fibrinogénu, hyperinzulinémia, hyperlipidémia a polymorfizmus enzýmu konvertujú-

ceho angiotenzín (ACE) [20]. Výsledky regresnej analýzy De Marchiho et al poukázali na významnú koreláciu nezávislých prediktorov dysfunkcie A-V fistuly: cytokínov a lipidov s hemostatickými protrombotickými faktormi (hyperinzulinémia a dyslipidémia s PAI-1, FVII a MCP-1; IL-6 s fibrinogénom a PAI-1; a FVII s triglycerolmi a FXII) [21]. Napriek pokrokom a dostupným informáciám o úlohe trombocytov v patogenéze CHOO a KVO ostáva ešte veľa otázok nezodpovedaných. Môžu mať abnormality hemostázy úlohu v patogenéze dysfunkcie A-V fistuly a prediktívnu hodnotu pre dysfunkciu A-V fistuly? Môže byť antiagregačná liečba užitočná?

KLINICKÁ RETROSPEKTÍVNA ANALÝZA

Do klinickej retrospektívnej analýzy bolo zahrnutých 69 pacientov, z ktorých 34 malo dysfunkciu A-V fistuly a 35 nemalo dysfunkciu A-V fistuly. Charakteristika súboru s dysfunkciou A-VF je uvedená v tab. 3.

Štatistická analýza zahŕňala iba parametre, ktoré boli mimo referenčného rozmedzia a porovnávala výskyt sledovaných parametrov v skupine bez dysfunkcie A-VF vs v skupine s dysfunkciou A-VF. Výsledkom bolo štatisticky významné zvýšenie PAI, vWF a homocysteínu v skupine s dysfunkciou A-VF. Štatistická analýza je uvedená v tab. 4.

Druhá klinická analýza zahŕňala 50 nedialyzovaných pacientov pred zavedením A-V fistuly, so základnou diagnózou chronická renálna insuficiencia, glomerulonefritída a tubulo-intersticiálna nefritída a inými diagnózami DM, artériová hypertenzia a ICHS. Keďže sa predpokladá vplyv hemostázy a trombocytov na akceleráciu hyperplázie, progresiu stenózy a trombózy A-V fistuly, cieľom bolo zistiť tvorbu trombínu pomocou globálneho funkčného testu (test generácie trombínu), vyšetriť funkciu krvných doštičiek (stimulovaná agregácia/agregabilita trombocytov) a posúdiť riziko trombózy alebo krvácania. Test generácie trombínu bol zvýšený u 4 pacientov, znížený u 4 pacientov a v norme bol u 42 pacientov. Zvýšená agregácia trombocytov bola u 22 pa-

Tab. 3. Charakteristika súboru (69 pacientov).

muži/ženy	30/39
vek	23 - 70 rokov (priemerný vek 53)
rodinná anamnéza	DM, IM, CMP, TECH
základná diagnóza	CHRI, GN, TIN, Alportov sy, otrava hubami, HUS, polycystické obličky
iné diagnózy	DM, a. hypertenzia, ICHS, ICHDK, hyperurikémia, porucha metabolizmu tukov, HŽT, PE
cievny prístup	A-V fistula
komplikácie A-V fistuly	stenóza, trombóza, zánik, ruptúra, dysfunkcia
laboratórne testy	PT, APTT, PAI-1, fibrinogén, D-dimer, F-XII, VII, VIII, vWF, homocystein, PC, LA, APA, trombofilné mutácie

Diabetes mellitus - DM, infarkt myokardu - IM, cievna mozgová príhoda - CMP, tromboembolická choroba - TECH.

Chronická renálna insuficiencia - CHRI, glomerulonefritída - GN, tubulointersticiálna nefritída - TIN, Alportov syndróm - Alportov sy, hemolyticko uremický syndróm - HUS, ischemická choroba srdca - ICHS, ischemická choroba dolných končatín - ICHDK, hlboká žilová trombóza - HŽT, pľúcna embólia - PE, protrombinový test - PT, aktivovaný parciálny tromboplastínový test - APTT, faktor XII, VII, VIII - FXII, VII, VIII.

Tab. 4. Test štatistickej významnosti.

	PAI		D-dimer		Fibrinogen		F VII		F VIII		F XII		vW Ag		Homocysteín	
	0,3 - 3,5 U/ml		0,17 - 0,55 mg/l		1,8 - 3,5 g/l		70 - 120 %		70 - 150 %		70 - 150 %		50 - 160 %		5 - 13 μmol/l	
	bez D	s D	bez D	s D	bez D	s D	bez D	s D	bez D	s D	bez D	s D	bez D	s D	bez D	s D
počet pacientov*	3	23	8	13	14	16	21	16	15	15	3	4	15	22	5	13
podiel v %	8,57	65,71	22,86	37,14	40,00	45,71	60,00	45,71	42,86	42,86	8,57	11,43	42,86	62,86	14,29	37,14
najnižšia hodnota	4,30	3,90	0,70	0,60	3,90	4,10	131,00	139,00	152,00	153,00	42,00	52,00	169,00	162,00	14,00	14,00
najvyššia hodnota	6,00	8,19	2,40	1,60	6,70	7,20	212,00	212,00	212,00	214,00	53,00	67,00	200,00	200,00	16,00	16,00
Študentov t test	0,0070		0,1937		0,4303		0,3052		0,1948		0,2370		0,0275		0,0305	
štatistická významnosť	významný		nevýznamný		nevýznamný		nevýznamný		nevýznamný		nevýznamný		významný		významný	

- zahrnuté sú parametre mimo referenčné rozpätie

- porovnávaný je výskyt sledovaných parametrov (skupina bez D, skupina s D)

- výsledok: v skupine s D je štatisticky významné zvýšenie PAI, vWF, homocystein

Bez D - bez dysfunkcie, s D - s dysfunkciou, PAI - inhibitor aktivátora plazminogénu, FVII - faktor VII, FVIII - faktor VIII, FXII - faktor XII, vWAg - von Willebrandov faktor antigén.

cientov, znížená u 24 pacientov a v norme u 4 pacientov. Predbežné výsledky neumožňujú predikovať funkčnosť cievneho prístupu, urobiť definitívne závery a odporúčania, ale otvárajú dvere k ďalším úvahám a vedecko výskumným projektom.

Názory na antiagregačnú liečbu u pacientov s CKD sú protichodné. Proti antiagregačnej liečbe svedčí riziko krvácania. Podávať antiagregancia podporuje viac argumentov: aktivácia trombocytov, prevencia a liečba KVO a prevencia trombózy cievneho prístupu. Napriek opatreniam na ochranu A-V fistuly (mechanická, antiinfekčná a antitrombotická) má vysoké percento pacientov nefunkčnú A-V fistulu. U týchto pacientov prichádza do úvahy cievna protéza. Touto problematikou sa zaoberá celý rad autorov. Existuje veľa štúdií, ale s nízkou kvalitou dôkazov a odlišnými závermi. Podľa Trimarchiho et al klopidogrel signifikantne zníži epizódy trombózy štepu, predĺži priechodnosť cievneho prístupu, čas na hemodialýze a prežívanie [22]. Metaanalýza Osborna et al potvrdila priaznivý účinok protidoštičkovej liečby na priechodnosť A-V fistuly a štepu [23]. Zatiaľ čo štúdie CURE, CREDO, COMMIT, CHARISMA a ďalšie podporujú použitie antiagregačnej liečby a poukazujú na jej efektívnosť v prevencii zlyhania A-V fistuly, iní autori, napr. Palmer et al, jej podávanie ostro kritizujú [24].

ZÁVER

Trombocyty majú dôležitú úlohu vo fyziologických a patologických procesoch v organizme. Pri poškodení endotelu aktivované trombocyty uvoľňujú TXA₂, PDGF, serotonin a potencujú intimálnu hyperpláziu. Z výsledkov našich pozorovaní, ktoré korelujú s literárnymi údajmi, vyplýva, že prediktormi rizika dysfunkcie A-V fistuly sú PAI-1, vWFag, homocysteín, zvýšená hyperaktivita trombocytov a zvýšená adhezivita trombocytov. APA a trombofilné mutácie nie sú asociované s rizikom dysfunkcie A-V fistuly, ale zvyšujú riziko trombózy A-V

fistuly. V súčasnosti je identifikácia doštičkovej hyperaktivity nedocenená. V budúcnosti bude veľmi dôležité identifikovať predisponujúce faktory. Naším cieľom bude identifikovať hematologické rizikové faktory a individuálne stratifikovať riziko trombózy/krvácania pred indikáciou antiagregačnej liečby. Význam pre klinickú prax znamená optimalizáciu liečebnej stratégie (CVD) a obnovu funkcie cievneho endotelu, prevenciu intimálnej hyperplázie anti-neoplastickými liekmi a antiproliferatívnymi liekmi a prevenciu trombózy antiagregačnou liečbou a antikoagulačnou liečbou.

Literatúra

1. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30(5): 579-589.
2. Thijs A, Nanayakkara PW, Ter Wee PM et al. Mild-to-moderate renal impairment is associated with platelet activation: a cross-sectional study. *Clin Nephrol* 2008; 70(4): 325-331.
3. Jalal DI, Chonchol M, Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36(1): 34-40.
4. Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19(4): 317-322.
5. Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(2): 154-169.
6. Michelson AD. P2Y₁₂ antagonism: promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(3): s33-s38.
7. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354(16): 1706-1717.
8. Dember LM, Beck GJ, Allon M et al. Effects of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *JAMA* 2008; 299(18): 2164-2171.
9. Geisler T, Anders N, Paterok M et al. Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Diabetes Care* 2007; 30(2): 372-374.
10. Angiolillo DJ, Bernardo E, Capodanno D et al. Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(11): 1139-1146.
11. Ronco C, Haapio M, House AA et al. Cardioresnal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(19): 1527-1539.

12. Fox CS, Larson MG, Leip EP et al. Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2005; 28(10): 2436-2440.
13. Hsu PC, Juo SH, Chen SC et al. Predictor of poor coronary collaterals in chronic kidney disease population with significant coronary artery disease. *BMC Nephrol* 2012; 13: 98.
14. Hulík Š, Tóth E, Závacký P. Hematologické komplikácie u pacientov po transplantácii obličky – význam spolupráce s hemostazeológom. *Vask Med* 2010; 2 (Suppl 3): 40.
15. Asif A, Roy-Chaudhury P, Beathard GA. Early arteriovenous fistula failure: a logical proposal for when and how to intervene. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(2): 332-339.
16. Roy-Chaudhury P, Sukhatme VP, Cheung AK. Hemodialysis vascular access dysfunction: a cellular and molecular viewpoint. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4): 1112-1127.
17. Lee T, Roy-Chaudhury P. Advances and new frontiers in the pathophysiology of venous neointimal hyperplasia and dialysis access stenosis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; 16(5): 329-338.
18. Schild AF. Maintaining vascular access: the management of hemodialysis arteriovenous grafts. *J Vasc Access* 2010; 11(2): 92-99.
19. ElChoufani SE, Bolin P, Waien S et al. Platelet adhesion testing may predict early hemodialysis arteriovenous graft and fistula failure in end-stage renal disease patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008; 14(4): 399-409.
20. Diskin CJ. Novel insights into the pathobiology of the vascular access – do they translate into improved care? *Blood Purif* 2010; 29(2): 216-229.
21. De Marchi S, Falletti E, Giacomello R et al. Risk factors for vascular disease and arteriovenous fistula dysfunction in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(8): 1169-1177.
22. Trimarchi H, Young P, Forrester M et al. Clopidogrel diminishes hemodialysis access graft thrombosis. *J Vasc Access* 2008; 6(1): 29-33.
23. Osborn G, Escofet Y, Da Silva A. Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8(4): CD002786.
24. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156(6): 445-459.

doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD.

Centrum hemostázy a trombózy
HEMO MEDIKA s.r.o.
mhulikova@hemomedika.sk