

Leczenie przeciwzakrzepowe chorych z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek w stadiach 3.–5.

Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease stages 3–5

Andrzej Jaroszyński

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

Zależność między migotaniem przedsionków (AF) a przewlekłą chorobą nerek (CKD) wykracza poza współistnienie wynikające z dużego rozpowszechnienia obu jednostek chorobowych. Coraz więcej danych przemawia za faktem, że związek między AF i CKD ma charakter dwukierunkowej zależności przyczynowo-skutkowej. Leczenie przeciwkrzepliwych pacjentów z AF i CKD to trudne zagadnienie kliniczne. Chorych z upośledzoną funkcją nerek cechuje zwiększone ryzyko zarówno powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak i krwotocznych, co wymaga szczególnej uwagi oraz indywidualizacji terapii przeciwkrzepliwiej, zwłaszcza w bardziej zaawansowanych stadiach CKD. Dodatkowo funkcja nerek może się zmieniać w czasie pod wpływem wielu czynników, co powoduje konieczność dostosowania dawek oraz nierzadko schematu leczenia do funkcji nerek.

W poniższej pracy omówiono zasady terapii zarówno antagonistami witaminy K, jak i nowymi lekami przeciwkrzepliwymi chorych z CKD w stadium 3.–5., u których występuje AF.

Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (6), 327–331

Słowa kluczowe: leki przeciwzakrzepowe, przewlekła choroba nerek, antagoniści witaminy K, rivaroksaban, apiksaban, dabigatran

ABSTRACT

The relationship between atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) exceeds a coexistence due to high prevalence of both diseases. Growing evidence supports the fact that the link between AF and CKD is a two-way cause-and-effect relationship. Anticoagulation in patients with AF and CKD is a difficult clinical problem. Patients with impaired renal function have an increased risk of both thromboembolic and bleeding, which requires special attention and individualized anticoagulation treatment, especially in more advanced CKD stages. Additionally, renal function may change over time due to various factors, resulting in the need to adjust dosages and treatment regimen to kidney function.

The following paper discusses the principles of treatment of both vitamin K antagonists and new anticoagulants in patients with AF affected by CKD stages 3–5.

Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (6), 327–331

Key words: antithrombotic therapy, chronic kidney disease, vitamin K antagonists, rivaroxaban, apixaban, dabigatran

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Andrzej J. Jaroszyński
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny
ul. Staszica 11, 20–081 Lublin
tel.: 81 532 34 43
e-mail: jaroszynskiaj@interia.pl

EPIDEMIOLOGIA

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jest najczęstszą formą zaburzeń rytmu serca spotykaną w praktyce klinicznej. Częstość występowania AF w populacji ogólnej szacuje się na 0,5–1,0% i zwiększa się ona z wiekiem, osiągając 2,3–2,5% u osób po 40. roku życia oraz 8–10% w grupie osób powyżej 80. roku życia [1, 2]. Przewlekłą chorobę nerek (CKD, *chronic kidney disease*) w stadium 3.–5. stwierdza się w populacji ogólnej u 8–9% osób dorosłych i, podobnie jak w przypadku AF, występowanie CKD wzrasta z wiekiem. U osób poniżej 50. roku życia częstość występowania CKD w stadium 3.–5. wynosi 1,5% i zwiększa się nawet do 40% wśród osób po 75. roku życia. Należy wspomnieć, że istnieją duże różnice dotyczące epidemiologii CKD między poszczególnymi krajami, nawet w obrębie Europy [3–5]. Przewlekła choroba nerek w stadium 3.–5. występuje aż u 34,2% chorych z AF. Najwięcej, bo blisko 31% pacjentów, choruje na CKD w 3. stadium (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] 30–59 ml/min), 2,5% — na CKD w 4. stadium (eGFR 29–15 ml/min), zaś około 0,8% chorych jest leczonych nerkozastępczo dializami [6]. Częstość występowania AF wśród osób z CKD w stadium 3.–5. ocenia się na 16–23% i jest ona około 3-krotnie wyższa niż wśród osób z eGFR przekraczającym 60 ml/min nawet po skorygowaniu wyników względem wieku, płci i chorób współistniejących. Występowanie AF zwiększa się jedynie nieznacznie wraz z kolejnymi stadiami CKD; w stadiach 3.–4. częstość AF wynosi 18–21%, natomiast u osób dializowanych — 19–23% [7, 8].

ZALEŻNOŚCI PATOFIZJOLOGICZNE

Zależność między AF a CKD zdecydowanie wykracza poza współistnienie wynikające z rozpowszechnienia obu jednostek chorobowych. Coraz więcej danych przemawia za faktem, że związek ten ma charakter dwukierunkowej zależności przyczynowo-skutkowej. Fakt, że CKD jest czynnikiem ryzyka rozwoju chorób serca, w tym AF, jest znany od kilku lat. Nawet obecność białkomoczu przy prawidłowej funkcji nerek zwiększa ryzyko wystąpienia tej arytmii [9]. Jednak wyniki ostatnio opublikowanych badań wykazały, że AF u osób z prawidłową funkcją nerek zwiększa ryzyko schyłkowej niewydolności nerek aż o 67% [10]. Mechanizmy, które prawdopodobnie odpowiadają za ten fakt, to: ogólnoustrojowy stan zapalny towarzyszący AF, aktywacja procesu włóknienia w nerkach podobnego do występującego w miokardium, spadek rzutu serca, aktywacja układu angiotensyna–aldoste-

Tabela 1. Czynniki ryzyka migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) w populacji ogólnej oraz u osób z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) w 3.–5. stadium

Czynniki ryzyka wspólne dla populacji ogólnej oraz CKD w 3.–5. stadium

Wiek

Niewydolność serca

Inne choroby serca

Czynniki niewpływające na ryzyko AF w 3.–5. stadium CKD

Ciśnienie tętnicze

Cukrzyca

Wskaźnik masy ciała

Alkohol

Aktywność fizyczna

Cholesterol całkowity

Swoiste dla CKD w 3.–5. stadium czynniki ryzyka AF

Kalcyfikacja naczyniowa

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej

Zaburzenia funkcji śródbłonnków naczyń

Aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron

ron, prozakrzepowy wpływ AF [10, 11]. Dowiedziono również, że CKD w stadium 3.–5. stanowi bardzo silny i niezależny czynnik złego rokowania u chorych z AF, zwiększający śmiertelność tych pacjentów. Zależność ta jest najsilniejsza w grupie osób młodych, a z wiekiem słabnie [12]. Czynniki ryzyka wystąpienia AF u chorych z CKD w 3.–5. stadium różnią się od czynników charakterystycznych dla populacji ogólnej. Poza wspólnymi istnieją też swoiste dla tej grupy chorych, przy czym należy zaznaczyć, że część uznanych czynników ryzyka AF w populacji osób bez chorób nerek nie jest czynnikami ryzyka w grupie chorych z CKD w stadium 3.–5. Czynniki te przedstawiono w tabeli 1 [7, 9].

RYZYKO UDARU ORAZ RYZYKO POWIKŁAŃ KRWOTOCZNYCH U OSÓB Z CKD W 3.–5. STADIUM ORAZ Z AF

Spadek eGFR poniżej 60 ml/min u chorych z AF stanowi silny i niezależny czynnik ryzyka udaru niedokrwienego u tych osób. Ryzyko udaru niedokrwienego wzrasta 3–6-krotnie nawet w przypadku, gdy w skali CHADS₂ uzyskuje się wynik mniejszy niż 2 punkty. Dodatkowo wykazano, że CKD to czynnik złego rokowania u osób, u których doszło do wystąpienia udaru. W badaniach z ostatnich lat wykazano, że najwyższe ryzyko udaru towarzyszy CKD w 3. stadium, która jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwienego. Jak wia-

domo, takie relatywnie niewielkie uszkodzenie nerek stwierdza się u około 1/3 pacjentów z AF. Ten wzrost ryzyka udaru niedokrwienego powoduje, że chorzy z CKD w 3.–5. stadium oraz AF powinni być traktowani jako grupa najwyższego ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych, a co za tym idzie — powinni być szczególnie uważnie leczeni [6, 13, 14].

Udowodniono również, że CKD w 3.–5. stadium jest niezależnym i silnym czynnikiem ryzyka powikłań krwotocznych, w tym udaru krwotocznego i złego rokowania w jego przebiegu u chorych z AF. Dysfunkcja nerek u chorych z AF zwiększa również 4–8-krotnie ryzyko ukrwotoczenia ogniska niedokrwienego w stosunku do osób z prawidłową funkcją nerek. Na udar krwotoczny szczególnie są narażeni chorzy z białkomoczem. Wzrost ryzyka powikłań krwotocznych dotyczy nie tylko ośrodkowego układu nerwowego, a ryzyko całkowite krwawienia w tej grupie chorych wzrasta o 60–80%. W przypadku powikłań krwotocznych 4. stadium CKD stanowi niezależny i silny czynnik ryzyka krwawienia [1, 6, 8].

LECZENIE

Rozpoczynając terapię przeciwzakrzepową u chorych z CKD w 3.–5. stadium, należy mieć świadomość, że około 90% z nich uzyskuje 2 lub więcej punktów w skali CHADS₂, natomiast prawie 40% uzyskuje co najmniej 3 punkty w skali HAS-BLED [1]. Zawsze w takim przypadku należy bardzo dokładnie ocenić indywidualnie korzyści oraz możliwe niekorzystne działania rozpoczętego leczenia.

Antagoniści witaminy K w 3.–4. stadium CKD

Brakuje randomizowanych badań z użyciem placebo dotyczących zastosowania warfaryny oraz innych antagonistów witaminy K w zapobieganiu udarowi niedokrwienemu u osób z CKD w 3.–5. stadium i AF. Wszystkie dostępne duże badania mają charakter obserwacyjny.

Wykazano, że warfaryna u chorych z CKD w 3.–4. stadium (eGFR 15–60 ml/min) obniża ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienego o około 76%. Jednocześnie stwierdza się istotny, 33-procentowy wzrost ryzyka poważnych powikłań krwotocznych. Mimo wyższego ryzyka powikłań krwotocznych śmiertelność ogólna między osobami z CKD oraz osobami z prawidłową funkcją nerek nie różni się istotnie. Może to wynikać z faktu nieco większego spadku ryzyka udaru niedokrwienego niż w populacji ogólnej — spadek ten równoważy wzrost liczby zgonów będących następstwem powikłań

krwotocznych. Reasumując, u chorych z AF i CKD w 3.–4. stadium antagoniści witaminy K powinni być stosowani na ogólnych zasadach, z jednoczesnym uwzględnieniem zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych w tej grupie [1, 15, 16].

Antagoniści witaminy K w 5. stadium CKD (pacjenci hemodializowani)

Wyniki badań dotyczących stosowania antagonistów witaminy K u osób hemodializowanych są rozbieżne. Tylko w jednym badaniu dowiedziono korzystnego wpływu leczenia warfaryną na obniżenie ryzyka udaru niedokrwienego [17]. Wyniki pozostałych dużych badań wykazują brak korzystnego wpływu warfaryny na to ryzyko, przy jednoczesnym wzroście ryzyka udaru krwotocznego [18] lub też, najczęściej, wzrost ryzyka występowania zarówno udaru niedokrwienego, jak i krwotocznego [19, 20]. Przyczyna braku korzystnego wpływu leczenia antykoagulacyjnego w tej grupie chorych ma złożony charakter. Wiąże się ją głównie z 3-krotnym w ciągu tygodnia przyjmowaniem przez chorych heparyny podczas zabiegu hemodializy. Antykoagulacja ta częściowo zastępuje działanie antagonistów witaminy K, zwiększając jednak ryzyko krwawienia [9, 15, 16]. Nie można obecnie przedstawić jednoznacznych zaleceń dotyczących leczenia warfaryną u chorych dializowanych. Postępowanie kliniczne w tej grupie pacjentów różni się znacznie w zależności od kraju; na przykład w Kanadzie warfarynę przyjmuje około 70% chorych dializowanych z AF, natomiast w Niemczech wskaźnik ten wynosi kilka procent [16]. Wydaje się, że decyzję o leczeniu antagonistami witaminy K w tej grupie osób należy podejmować indywidualnie, po wnikliwej analizie wszystkich danych klinicznych. W wielu ośrodkach warfarynę włącza się jedynie u tych chorych, którzy przeżyli udar lub przemijające napady niedokrwienne [15]. Pewną nadzieję można wiązać z zabiegami mechanicznej okluzji lewego uszka przedsionka, jednak obecnie brakuje doświadczenia dotyczącego takiego postępowania u chorych dializowanych. Należy również pamiętać, że antagoniści witaminy K u chorych z CKD powodują przyspieszoną kalcyfikację naczyń, poprzez defektywną karboksylację białek zależnych od witaminy K [2]. Dodatkowo nadmierna antykoagulacja może prowadzić do rozwoju nefropatii związanej z przyjmowaniem warfaryny, czego następstwem jest rozwój lub progresja istniejącej CKD. Nefropatia związana z przyjmowaniem warfaryny prowadzi do zwiększonej śmiertelności całkowitej, sercowej

(w tym odległej), a także do schyłkowej niewydolności nerek [21, 22].

Nowe doustne leki przeciwkrzepliwe u chorych z CKD w 3.–5. stadium

Dabigatran

Dabigatran jest bezpośrednim inhibitorem trombiny. Wyniki badania RELY [15, 23] wykazały, że w populacji chorych z CKD w 3. stadium dabigatran stosowany 2 razy/dobę w dawce 150 mg powoduje istotnie większy spadek ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego niż u osób przyjmujących warfarynę, nie prowadząc jednocześnie do zwiększenia ryzyka powikłań krwotocznych. Lek ten stosowany 2 razy/dobę w dawce 110 mg był natomiast tak samo skuteczny, jak warfaryna w obniżaniu częstości udarów niedokrwiennych. W tym przypadku również nie stwierdzono różnicy dotyczącej powikłań krwotocznych. Niestety, nie są dostępne dane na temat wpływu leczenia dabigatranem na częstość występowania krwawienia śródmózgowego [6, 15, 23]. Czwarte stadium CKD (eGFR < 30 ml/min) stanowiło kryterium wykluczenia z uczestnictwa w badaniu RELY i obecnie nie ma danych dotyczących skuteczności dabigatranu w tej populacji chorych. Dlatego polskie oraz europejskie towarzystwa kardiologiczne, jak również wskazania rejestracyjne nie pozwalają na stosowanie dabigatranu u chorych z eGFR poniżej 30 ml/min. Należy jednak zaznaczyć, że *Food and Drug Administration* (FDA) zaaprobowała dabigatran w dawce 75 mg 2 razy/dobę u chorych z CKD w 4. stadium, a postawą tej decyzji były wyniki badań farmakokinetycznych. Obecnie nie ma żadnych danych odnoszących się do leczenia dabigatranem chorych hemodializowanych i lek ten jest u nich przeciwwskazany [6, 15, 24].

Riwaroksaban

Riwaroksaban to bezpośredni inhibitor czynnika Xa. Wyniki badania ROCKET [9, 15, 23] dowiodły, że lek ten stosowany w dawce 15 mg/dobę obniżał ryzyko udaru niedokrwiennego w stopniu podobnym do warfaryny. Nie dowiedziono też różnicy między grupami chorych leczonymi riwaroksabanem oraz warfaryną w odniesieniu do występowania powikłań krwotocznych, w tym krwawień śródczaszkowych. Należy zaznaczyć, że chorzy z prawidłową funkcją nerek otrzymywali lek w dawce 20 mg/dobę. Czwarte stadium CKD (eGFR < 30 ml/min) stanowiło kryterium wykluczenia z uczestnictwa w badaniu ROCKET. Obecnie nie ma danych dotyczących le-

czenia riwaroksabanem w tej grupie pacjentów. Zarówno polskie, jak i europejskie towarzystwa kardiologiczne, a także wskazania rejestracyjne nie zalecają stosowania riwaroksabanu u chorych z CKD w 4. stadium. Co interesujące, FDA zaaprobowała riwaroksaban w dawce 15 mg/dobę u chorych z CKD w 4. stadium, jednak zasady takiej decyzji pozostają nieznane i prawdopodobnie wynikają z interpolacji wyników badań. Nie ma żadnych danych dotyczących leczenia riwaroksabanem chorych ze schyłkową niewydolnością nerek i lek ten nie powinien być u nich stosowany [6, 9, 15, 23].

Apiksaban

Apiksaban jest bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa. Wyniki badania ARISTOTLE [6, 15, 25] wykazały, że wśród chorych ze stężeniem kreatyniny przekraczającym 1,5 mg/dl, ale niższym niż 2,5 mg/dl apiksaban w dawce 2,5 mg 2 razy/dobę obniżał ryzyko udaru w takim samym stopniu, jak w grupie osób przyjmujących warfarynę. Pacjenci z prawidłową funkcją nerek otrzymywali lek w dawce 5 mg 2 razy/dobę. Należy podkreślić, że w grupach osób leczonych apiksabanem stwierdzono istotnie mniej powikłań krwotocznych. W badaniu AVERROES [6, 15, 25] dowiedziono, że apiksaban w istotnie większym stopniu obniżał ryzyko udaru zarówno u osób z prawidłową funkcją nerek, jak i z CKD w stosunku do chorych otrzymujących kwas acetylosalicylowy, natomiast ryzyko powikłań krwotocznych pozostawało jednakowe w obu grupach terapeutycznych. Kryterium wykluczenia w obu cytowanych badaniach było stężenie kreatyniny ponad 2,5 mg/dl, co odpowiada wartości eGFR 25–30 ml/min. Nie zaleca się stosowania apiksabanu u chorych z CKD w 4. stadium oraz u chorych dializowanych, chociaż niewątpliwie u pewnej części pacjentów objętych badaniem AVERROES eGFR mogło wynosić nieco poniżej 30 ml/min. Nie dokonano jednak takiej analizy wyników [6, 15, 25].

Monitorowanie funkcji nerek u chorych leczonych za pomocą NOAC

Ze względu na konieczność zmniejszenia dawki nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych (NOAC, *novel oral anticoagulant*) u chorych z CKD oraz przeciwwskazaniem do stosowania tych leków w bardziej zaawansowanych stadiach CKD funkcję nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia oraz zawsze w sytuacji, gdy wystąpią stany kliniczne mogące niekorzystnie wpływać na funkcję nerek, takie jak na przykład biegunka,

gorączka czy odwodnienie oraz inne sytuacje nasilające katabolizm lub oddziałujące na funkcję nerek. U chorych z eGFR poniżej 60 ml/min kontrolę funkcji nerek zaleca się co 6 miesięcy, natomiast u osób po 80. roku życia oraz gdy eGFR jest bliski 4. stadium (< 40–45 ml/min) — co 3 miesiące. Należy podkreślić, że nie ma badań dotyczących tego zagadnienia, a powyższe zalecenia mają charakter intuicyjny [15]. W ocenie funkcji nerek podczas leczenia za pomocą NOAC najlepiej kierować się wzorem Cockrofta-Gaulta, gdyż stosowano go w większości badań, a różnice wartości eGFR między poszczególnymi wzorami mogą być znaczne [23].

NOAC a zabiegi chirurgiczne u chorych z CKD

Wszystkie NOAC, choć w różnych stopniu, są eliminowane przez nerki. Fakt ten obliuguje do wydłużenia czasu odstawienia leków w przypadku wystąpienia takiej konieczności, na przykład zabiegu chirurgicznego. Oczywiście wtedy należy się kierować przede wszystkim wynikami koagulologicznymi. Należy jednak przyjąć, że w CKD w 3. stadium średni czas normalizacji układu krzepnięcia w przypadku dabigatranu wynosi 2–3 dni dla zabiegów małego ryzyka krwawienia oraz 3–4 dni dla zabiegów o dużym ryzyku krwawienia. W przypadku riwaroksabanu oraz apiksabanu przy zabiegach o małym ryzyku krwawienia zazwyczaj wystarczają 2 dni odstawienia leku, natomiast przy zabiegach o dużym ryzyku krwawienia średni czas wynosi 2–3 dni [15].

Na zakończenie należy podkreślić, że leczenie przeciwkrzepliwe pacjentów z CKD stanowi trudne zagadnienie kliniczne. Chorzy z upośledzoną funkcją nerek są obciążeni zwiększonym ryzykiem zarówno powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak i krwotocznych, co w każdym przypadku wymaga indywidualnego podejścia do chorego. Dodatkowo należy pamiętać, że funkcja nerek może się zmieniać w czasie, co nakazuje jej okresową kontrolę oraz potrzebę dostosowania dawki stosowanych leków do występujących zmian.

PIŚMIENNICTWO

- Olesen J., Lip G., Kamper A. i wsp. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 625–635.
- Nimmo C., Wright M., Goldsmith D. Management of atrial fibrillation in chronic kidney disease: double trouble. *Am. Heart J.* 2013; 166: 230–239.
- Zoccali C., Kramer A., Jager K. Epidemiology of CKD in Europe: an uncertain scenario. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 1731–1733.
- Król E., Rutkowski B., Czarniak P. i wsp. Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef Study. *Am. J. Nephrol.* 2009; 29: 264–273.
- Stevens P., O'Donoghue D., de Lusignan S. i wsp. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project. *Kidney Int.* 2007; 72: 92–99.
- Lee J., Lee K., Jang I. i wsp. Low glomerular filtration rate increases hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 35: 53–59.
- Soliman E., Prineas R., Go A. i wsp. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am. Heart J.* 2010; 159: 1102–1107.
- Apostolakis S., Guo Y., Lane D. i wsp. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMA-DEUS trial. *Eur. Heart J.* 2013 Aug 1; doi:10.1093/eurheartj/ehs328 [złożone do druku].
- Ng K., Edwards N., Lip G. i wsp. Atrial fibrillation in CKD: balancing the risks and benefits of anticoagulation. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62: 615–632.
- Bansal N., Fan D., Hsu C. i wsp. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation* 2013; 127: 569–574.
- Friedrichs K., Klinke A., Baldus S. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation. *Trends Mol. Med.* 2011; 17: 556–563.
- Nelson S., Shroff G., Li S. i wsp. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in medicare patients. *J. Am. Heart Assoc.* 2012 Aug 1; doi: 10.1161/JAHA.112.002097 [złożone do druku].
- Eikelboom J., Connolly S., Gao P. i wsp. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2012; 21: 429–435.
- Zimmerman D., Sood M., Rigatto C. i wsp. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 3816–3822.
- Hart R., Eikelboom J., Brimble K. i wsp. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29 (7 suppl.): S71–S78.
- Clase C., Holden R., Sood M. i wsp. Should patients with advanced chronic kidney disease and atrial fibrillation receive chronic anticoagulation? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 3719–3724.
- Abbott K., Trespalacios F., Taylor A. i wsp. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol.* 2003; 24: 1–8.
- Winkelmayer W., Liu J., Setoguchi S. i wsp. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 2662–2668.
- Chan K., Lazarus J., Thadhani R. i wsp. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 2223–2233.
- Wizemann V., Tong L., Satayathum S. i wsp. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010; 77: 1098–1106.
- Logan I., Sheerin N. Anticoagulation and kidney injury: rare observation or common problem? *J. Nephrol.* 2013; 26: 603–605.
- Brodsky S., Nadasdy T., Rovin B. i wsp. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int.* 2011; 80: 181–189.
- Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. i wsp. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2094–2106.
- Lehr T., Haertter S., Liesenfeld K.H. i wsp. Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation. *J. Clin. Pharmacol.* 2012; 52: 1373–1378.
- Providentia R., Ferreira M., Goncalves L. Chronic kidney disease: one step further in the refinement of risk stratification of atrial fibrillation and impact on the choice of anticoagulants. *Thromb. Res.* 2013; 132: e158–e160.