

# Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek – pozycja nowych doustnych antykoagulantów

Prophylaxis of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease – role of new oral anticoagulants

Michalina Zagańczyk<sup>1</sup>, Iwona Gorczyca-Michta<sup>2</sup>, Andrzej Jaroszyński<sup>1,3</sup>,  
Beata Woźakowska-Kapłon<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nefrologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach

<sup>2</sup>Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

<sup>3</sup>Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

## Streszczenie

Migotanie przedsionków (AF) jest najczęściej występującym zaburzeniem rytmu serca w populacji ogólnej. Przewlekłą chorobę nerek (CKD) zalicza się do czynników ryzyka występowania AF, a jej obecność w znacznym stopniu wpływa na dobór leków stosowanych w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z tą arytmia. Ocena funkcji nerek jest niezbędna zarówno przed wdrożeniem leczenia przeciwkrzepliwego, jak i w jego trakcie. U chorych na CKD w 3. stadium za leki pierwszego wyboru uznaje się: apiksaban w dawce 5 mg 2 razy/dobę, riwaroksaban w dawce 15 mg raz/dobę oraz edoksaban w dawce 30 mg raz/dobę. Leki z grupy antagonistów witaminy K są przeznaczone dla chorych z AF i CKD niezależnie od jej stadium, są również dedykowane dla chorych dializowanych. U chorych z CKD należy wnikliwie rozważyć bilans korzyści do ryzyka terapii przeciwkrzepliwiej, dotyczy to szczególnie chorych dializowanych ze względu na stosowanie heparyny w trakcie hemodializy. Nowe doniesienia na temat stosowania nowych doustnych antykoagulantów mogą w przyszłości rozszerzyć wskazania do stosowania tej grupy leków u chorych z CKD.

Słowa kluczowe: leki przeciwzakrzepowe, przewlekła choroba nerek, migotanie przedsionków, antagoniści witaminy K, riwaroksaban, apiksaban, dabigatran, edoksaban

Folia Cardiologica 2017; 12, 1: 68–77

## Epidemiologia i patofizjologia migotania przedsionków u chorych na przewlekłą chorobą nerek

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jest najczęściej występującym nadkomorowym zaburzeniem rytmu serca zarówno w populacji ogólnej, jak i u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney*

*disease*). Częstość występowania AF w populacji ogólnej wynosi 1–2% i obserwuje się jej zwiększanie z wiekiem, do nawet 15% u chorych powyżej 80. roku życia. Jednym z czynników predysponujących do wystąpienia AF jest CKD, w której schyłkowym stadium (ESRD, *end-stage renal disease*) częstość występowania arytmii wynosi nawet 30% [1, 2]. Ponadto obie choroby mają wspólne czynniki ryzyka, do których należą nadciśnienie tętni-

cze, cukrzyca czy niewydolność serca [3]. U pacjentów dializowanych w badaniu echokardiograficznym często obserwuje się przerost mięśnia lewej komory, jego włóknienie, obniżenie frakcji wyrzutowej oraz zwiększenie objętości późnorozkurczowej i późnoskurczowej lewej komory. Zarówno obecność kardiomiopatii rozstrzeniowej, jak i ciężki przerost mięśnia sercowego predysponują do występowania AF. Do innych czynników sprzyjających występowaniu arytmii u pacjentów z CKD należą między innymi zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, wodno-elektrolitowej czy przewodnictwa. Dowiedziono, że napady AF u chorych dializowanych pojawiają się najczęściej podczas 2 ostatnich godzin dializy, kiedy stężenie potasu w surowicy jest najniższe [4]. Istotny potencjał arytmogenny w ESRD wykazuje również wzmożona aktywność układu współczulnego oraz aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron [5, 6].

### Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z CKD i AF

Przewlekła choroba nerek jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF. Wykazano ponadto, że materiał zatorowy u pacjentów z szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) poniżej 60 ml/min ma większą masę, większą całkowitą grubość włókien fibryny oraz jest mniej podatny na fibrylizację niż stwierdzany u chorych z prawidłową funkcją nerek [7]. Dostępne są liczne skale służące do oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z AF; najpopularniejszymi są: CHADS<sub>2</sub> oraz CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. W skali CHADS<sub>2</sub> po 1 punkcie przyznaje się w przypadku obecności zastoinowej niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego,

cukrzyca oraz wieku 75 lat i więcej, a 2 punkty w przypadku przebytego udaru mózgu lub przemijającego epizodu niedokrwiennego mózgu (TIA, *transient ischemic attack*) [8]. Rozszerzeniem skali CHADS<sub>2</sub> uwzględniającym dodatkowe czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych jest skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, w której pod uwagę bierze się także płeć żeńską oraz obecność choroby naczyniowej, takiej jak przebyty zawał serca, miażdżycowa choroba tętnic obwodowych czy obecność blaszki miażdżycowej w aorcie [9].

Skale te, w przeciwieństwie do skali ATRIA, nie uwzględniają jednak CKD jako istotnego czynnika ryzyka udaru mózgu. Skala ATRIA, oprócz parametrów ocenianych we wspomnianych skalach, uwzględnia także obecność białkomoczu, eGFR poniżej 45 ml/min lub ESRD. Biorąc pod uwagę wartość c-statystyki, skala ta umożliwi lepsze przewidywanie ryzyka udaru u chorych z CKD niż skale CHADS<sub>2</sub> oraz CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [9, 10].

Skalę R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> opracowano na podstawie wyników badania ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in AF*), a następnie oceniono w niezależnej grupie pacjentów. Skala ta obejmuje składowe skale CHADS<sub>2</sub> oraz dodaje 2 punkty za wartości klirensu kreatyniny (CrCl, *creatinine clearance*) poniżej 60 ml/min. W badaniu tym, po wyłączeniu innych składowych, CrCl był silnie związany z występowaniem pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było wystąpienie udaru mózgu lub zatorowości obwodowej. Wykazano, że skala R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> ma zbliżoną wartość predykcyjną dla udaru mózgu do skali CHADS<sub>2</sub> (wartość c-statystyki 0,672 i 0,673), ale wartość reklasyfikacji udaru uległa poprawie o 17,4% (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 12,1–22,5) [11] (tab.1).

**Tabela 1.** Porównanie skal stratyfikacji ryzyka zakrzepowo-zatorowego u chorych z migotaniem przedsionków (opracowano na podstawie [9–11])

	Skala			
	CHADS <sub>2</sub>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	ATRIA	R <sub>2</sub> CHADS <sub>2</sub>
<b>Czynniki ryzyka ujęte w skalach</b>	Zastoinowa niewydolność serca	Zastoinowa niewydolność serca	Wiek	Zastoinowa niewydolność serca
	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze	Przebyty udar	Nadciśnienie tętnicze
	Wiek ≥ 75 lat	Wiek 65–74 lat (1 pkt)	Płeć	Wiek ≥ 75 lat
	Cukrzyca	Wiek ≥ 75 lat (2 pkt.)	Cukrzyca	Cukrzyca
	Przebyty udar mózgu/TIA	Cukrzyca	Niewydolność serca	Przebyty udar mózgu/TIA
		Przebyty udar mózgu/TIA	Nadciśnienie tętnicze	eGFR < 60 ml/min
		Choroba naczyniowa	Białkomocz	
		Płeć żeńska	eGFR < 45 ml/min lub ESRD	

TIA (*transient ischemic attack*) – przemijający epizod niedokrwienny mózgu; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; ESRD (*end-stage renal disease*) – schyłkowa niewydolność nerek

## Wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego u chorych z CKD i AF

U chorych z AF leczenie przeciwkrzepliwie zaleca się u kobiet z wynikiem w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc większym lub równym 3 punktom oraz u mężczyzn z wynikiem w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc większym lub równym 2 punktom. U kobiet z wynikiem w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc wynoszącym 2 punkty oraz u mężczyzn z wynikiem w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc wynoszącym 1 punkt leczenie przeciwkrzepliwie należy rozważyć [12]. U chorych z CKD i AF wskazania do stosowania leczenia przeciwkrzepliwego są takie same, jak u chorych z AF w populacji ogólnej. Obecność CKD istotnie zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i choć CKD nie ujęto w obowiązującej skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, to może być czynnikiem decydującym o rozpoczęciu leczenia przeciwkrzepliwego u chorych, u których to leczenie należy rozważyć.

W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2016 roku dotyczących postępowania u chorych z AF ugruntowano pozycje bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu) oraz doustnych inhibitorów czynnika Xa (riwaroksabanu, apiksabanu) w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych [12]. Określenie wydolności nerek jest obowiązującym postępowaniem przed włączeniem nowych doustnych antykoagulantów (NOAC, *new oral anticoagulants*). U pacjentów z CKD stosowanie NOAC jest możliwe w zmniejszonych dawkach. Apiksaban, dabigatran i riwaroksaban różnią się okresem półtrwania zależnie od funkcji nerek. Dawkowanie leków przeciwkrzepliwych w zależności od funkcji nerek przedstawiono w tabeli 2 [12]. W dokumencie EHRA (*European Heart Rhythm Association*) z 2015 roku wartoś-

cią CrCl, poniżej której nie należy stosować apiksabanu i riwaroksabanu, jest 15 ml/min [13]. Dane dotyczące podawania apiksabanu i riwaroksabanu chorym z CrCl w zakresie 15–30 ml/min są nieliczne i w tej grupie chorych należy zachować szczególną ostrożność podczas ich stosowania [13].

## NOAC u chorych z AF — skuteczność i bezpieczeństwo w badaniach III fazy

Apiksaban to bezpośredni, wysoce wybiórczy inhibitor czynnika Xa, który jest wydalany przez nerki w 25%. W przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation*) porównywano skuteczność apiksabanu z warfaryną u 18 201 pacjentów z AF obciążonych przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru mózgu. Główny punkt końcowy stanowił udar krwotoczny lub niedokrwienny mózgu, lub zator obwodowy. Dawka apiksabanu wynosiła 5 mg 2 razy/dobę lub zmniejszono ją do 2,5 mg 2 razy/dobę u chorych spełniających dwa z trzech kryteriów: wiek co najmniej 80 lat, masa ciała nie większa niż 60 kg, stężenie kreatyniny większe lub równe 1,5 mg/dl (133 μmol/l). Natomiast warfarynę stosowano w dawce pozwalającej na uzyskanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) w przedziale 2,0–3,0. Apiksaban w porównaniu z warfaryną obniżał ryzyko wystąpienia udaru mózgu lub zatorowości systemowej o 21%, ciężkiego krwawienia o 31%, a zgonu o 11%. Na każde 1000 pacjentów leczonych przez okres 1,8 roku apiksaban w porównaniu

**Tabela 2.** Dostosowanie dawki nowego doustnego antykoagulantu w zależności od funkcji nerek w badaniach III fazy (źródło [12])

Zmienna	Apiksaban (ARISTOTLE)	Riwaroksaban (ROCKET-AF)	Edoksaban (ENGAGE AF-TIMI 48)	Dabigatran (RE-LY)
Liczba pacjentów	18 201	14 264	21 105	18 113
Odsetek pacjentów z CKD w badaniach	15% z CrCl 35–50 ml/min	21% z CrCl 30–49 ml/min	19% z CrCl < 50 ml/min	20% z CrCl 30–49 ml/min
Stopień usuwania przez nerki	25%	35%	50%	80%
Dawka standardowa	5 mg 2 ×/d.	20 mg 1 ×/d.	60 mg (lub 30 mg) 1 ×/d.	150 mg 2 ×/d. lub 110 mg 2 ×/d.
Kryterium wykluczenia z badania	Kreatynina > 2,5 mg/dl albo CrCl < 25 ml/min	CrCl < 30 ml/min	CrCl < 30 ml/min	CrCl < 30 ml/min
Dawka zmniejszona w CKD	2,5 mg 2 ×/d., gdy kreatynina ≥ 1,5 mg/dl plus wiek ≥ 80 lat lub masa ciała ≤ 60 kg	15 mg 1 ×/d., gdy CrCl 30–49 ml/min	30 mg (lub 15 mg) 1 ×/d., gdy CrCl < 50 ml/min	–

ARISTOTLE – *Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation*; ROCKET-AF – *Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in AF*; ENGAGE AF-TIMI 48 – *The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48*; RE-LY – *Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy*; CKD (chronic kidney disease) – przewlekła choroba nerek; CrCl (creatinine clearance) – klirens kreatyniny; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

z warfaryną zapobiegał udarom mózgu u 6 pacjentów, ciężkiemu krwawieniu u 15, a zgonowi w 8 przypadkach. Także częstość występowania dużych krwawień była niższa w grupie pacjentów przyjmujących apiksaban (2,13% rocznie) w porównaniu z leczonymi warfaryną (3,09%/rok; hazard względny [HR, hazard ratio] 0,69, 95% CI 0,60–0,80;  $p < 0,001$ ) [14, 15].

Dabigatran jest doustnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny. W postaci niezmienionej, z moczem, jest wydalane 85% dawki. W badaniu RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy*), do którego włączono 18 113 pacjentów z AF i obciążonych co najmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, stwierdzono, że w porównaniu z warfaryną – dawkowaną tak, aby utrzymać INR w przedziale 2,0–3,0 – dabigatran w dawce 150 mg 2 razy/dobę obniżał ryzyko wystąpienia udaru mózgu (w tym krwotocznego), nie zwiększając częstości poważnych krwawień, a w dawce 110 mg 2 razy/dobę był nie mniej skuteczny w zmniejszaniu ryzyka udaru mózgu, przy niższym ryzyku poważnych krwawień niż warfaryna [16, 17].

Riwaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem aktywnego czynnika X (Xa). W znacznym stopniu wiąże się z albuminami, a jego eliminacja odbywa się drogą pokarmową oraz przez nerki. Około 2/3 podanej doustnie dawki podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Pozostała 1/3 dawki riwaroksabanu, w postaci niezmienionej, jest aktywnie wydalana przez nerki. W badaniu ROCKET-AF wykazano, że dawka 20 mg riwaroksabanu podawana raz/dobę jest równie skuteczna jak warfaryna w prewencji udarów mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z AF niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy charakteryzują się umiarkowanym lub wysokim ryzykiem udaru mózgu. Nie zaobserwowano też różnicy częstości występowania poważnych i istotnych klinicznie krwawień między grupami. Śmiertelne krwawienia i krwawienia wewnętrzzaskkowe

występowały rzadziej w grupie pacjentów przyjmujących riwaroksaban [18, 19].

Edoksaban to najnowszy z doustnych, bezpośrednich inhibitorów aktywnego czynnika X. Eliminacja edoksabanu odbywa się w 50% drogą nerkową. W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 (*The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48*) wzięło udział 21 105 pacjentów z wynikiem w skali CHADS<sub>2</sub> nie mniejszym niż 2 punkty [20]. W badaniu porównywano profil bezpieczeństwa i skuteczności dwóch dawek edoksabanu (30 mg i 60 mg podawanych raz/d.) z warfaryną. Udar mózgu lub zatorowość systemowa wystąpiły w grupie warfaryny, edoksabanu podawanego w dawkach 60 mg i 30 mg u kolejno 232, 182 i 253 chorych. Liczba poważnych krwawień, krwawień wewnętrzzaskkowych, a także krwawień zagrażających życiu była istotnie niższa w grupach leczonych edoksabanem w porównaniu z leczonymi warfaryną, z wyjątkiem krwawienia z przewodu pokarmowego, które pojawiało się częściej w grupie przyjmującej edoksaban w dawce 60 mg, a rzadziej w przypadku dawki 30 mg w porównaniu z warfaryną. Natomiast nie stwierdzono istotnych różnic pod względem częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w obu grupach leczonych edoksabanem w porównaniu z grupą przyjmującą warfarynę [20, 21].

### Nowe doustne antykoagulanty u chorych z AF i CKD

Nie są dostępne badania bezpośrednio porównujące ryzyko związane ze stosowaniem poszczególnych leków z grupy NOAC u chorych z CKD. Absorpcję i metabolizm poszczególnych NOAC przedstawiono w tabeli 3 [22].

U 15% chorych w badaniu ARISTOTLE stwierdzono CrCl w zakresie 30–50 ml/min [23]. Częstość występowania

**Tabela 3.** Absorpcja i metabolizm poszczególnych nowych doustnych antykoagulantów (źródło [22])

Parametr	Dabigatran	Riwaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Prolek	Etaktylat dabigatranu	Nie	Nie	Nie
Mechanizm działania	Bezpośredni inhibitor czynnika IIa	Bezpośredni inhibitor czynnika Xa	Bezpośredni inhibitor czynnika Xa	Bezpośredni inhibitor czynnika Xa
Biodostępność (%)	6–7	> 80	> 50	62
Wiązanie z białkami (%)	35	> 90	87	40–59
Okres półtrwania [h]	12–17	5–13	12–13	6–11
Czas do C <sub>max</sub> [h]	1–2	2–4	3–4	1–2
Substrat dla P-gp transportera leku	Tak	Tak	Tak	Tak
Metabolizm przy udziale CYP	0	32%	25%	Nieznacznym
Usuwanie przez nerki (%)	80	36	27	49

C<sub>max</sub> – maksymalne stężenie leku; P-gp – glikoproteina P; CYP – cytochrom P 450

zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz krwawień oceniano u chorych z CrCl ponad 80 ml/min (41% chorych), w zakresie 50–80 ml/min (42% chorych) oraz mniejszym lub równym 50 ml/min (17% chorych). We wszystkich wymienionych grupach apiksaban okazał się skuteczniejszy w redukcji częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych niż warfaryna. Ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz krwawień było wyższe u chorych z zaburzoną funkcją nerek (eGFR  $\leq$  80 ml/min) niż u osób z prawidłową funkcją tych narządów. Apiksaban był bezpieczny u chorych na CKD; ograniczenie występowania poważnych powikłań krwotocznych wśród stosujących apiksaban w stosunku do stosujących warfarynę było większe u chorych z eGFR mniejszym lub równym 50 ml/min niż u chorych z eGFR ponad 50 ml/min (HR 0,50, 95% CI 0,38–0,66;  $p = 0,005$ ) [14].

W badaniu ARISTOTLE wśród 16 869 pacjentów z systematycznie ocenianą funkcją nerek obniżenie wartości eGFR o ponad 20% w ciągu roku w stosunku do wartości wyjściowej obserwowano u 2294 pacjentów (13,6%) i było związane ze starszym wiekiem chorych oraz współwystępowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego. Ryzyko udaru mózgu/zatoru obwodowego, poważnego krwawienia oraz zgonu było wyższe w grupie pacjentów z pogarszającą się funkcją nerek (dla udaru mózgu/zatoru obwodowego: HR 1,53, 95% CI 1,17–2,01; dla poważnego krwawienia: HR 1,56, 95% CI 1,27–1,93; dla śmiertelności: HR 2,31, 95% CI 1,98–2,68). Korzyści dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności wynikające ze stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną były takie same w grupach chorych z prawidłową, upośledzoną oraz pogarszającą się czynnością nerek [23].

Na podstawie badania RE-LY, w którym uczestniczyło 3505 pacjentów z eGFR w zakresie 30–50 ml/min, wykazano, że dabigatran, niezależnie od stosowanej dawki, skuteczniej niż warfaryna zapobiega wystąpieniu udaru mózgu, niezależnie od wyjściowej czynności nerek oraz wieku badanych [24]. W analizie badania RE-LY wykazano pogarszającą się funkcję nerek u wyższego odsetka chorych przyjmujących dabigatran, w dawce zarówno 110 mg 2 razy/dobę, jak i 150 mg 2 razy/dobę, niż u pacjentów leczonych warfaryną. Efekt ten obserwowano również w podgrupie chorych na cukrzycę, narażonych na zwiększone ryzyko postępującej CKD [25].

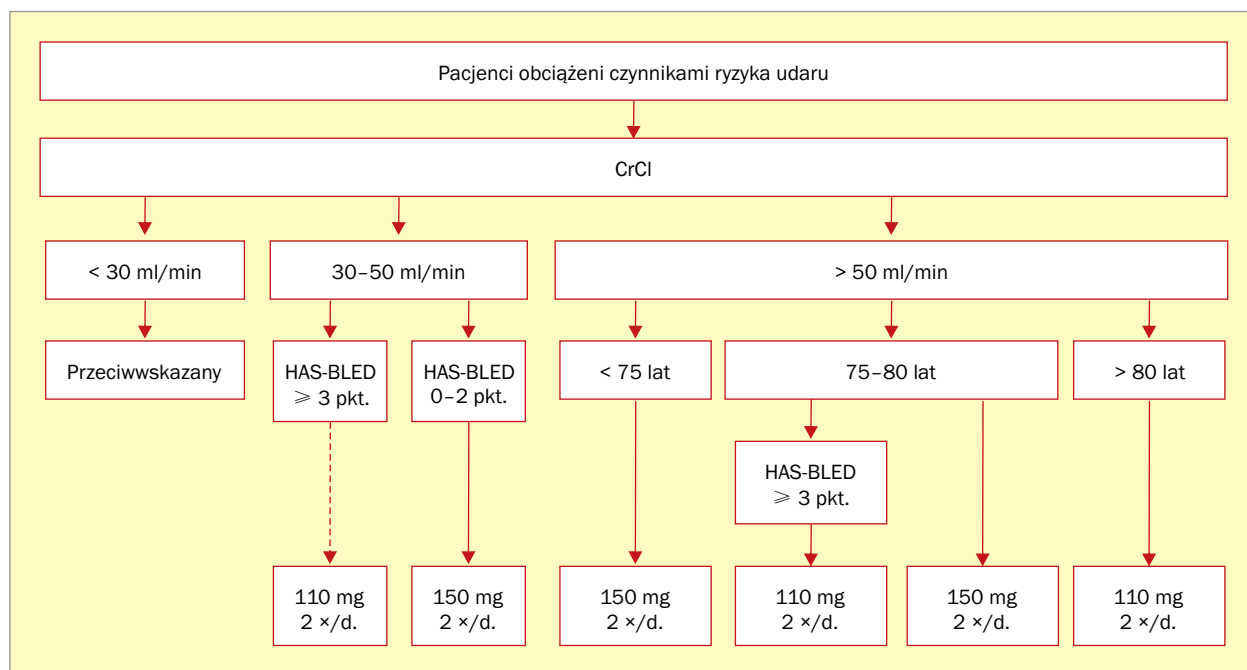
Ocena funkcji nerek ma istotne znaczenie w przypadku zamiany terapii antagonistami witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) na dabigatran i odwrotnie. U chorych leczonych VKA czas włączenia dabigatranu zależy od wartości INR. Jeśli wartość ta wynosi poniżej 2,0, to dabigatran należy włączyć natychmiast. Jeżeli mieści się ona w zakresie 2,0–2,5, to dabigatran należy włączyć natychmiast lub następnego dnia, w zależności od oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych. U chorych, u których INR przekracza 2,5, na podstawie okresu

póltrwania VKA (8–14 h dla acenokumarolu i 36–42 h dla warfaryny) należy oszacować czas, w którym INR może się obniżyć, i zaplanować oznaczenia tego współczynnika. U chorych przyjmujących dabigatran, u których planuje się włączenie warfaryny, czas rozpoczęcia podawania warfaryny zależy od GFR jest następujący:

- GFR ponad 50 ml/min – włączenie warfaryny 3 dni przed przerwaniem dabigatranu;
- GFR 31–50 ml/min – włączenie warfaryny 2 dni przed przerwaniem dabigatranu;
- GFR 15–30 ml/min – włączenie warfaryny 1 dzień przed przerwaniem dabigatranu;
- GFR poniżej 15 ml/min – nie zaleca się [26].

Chorych z eGFR poniżej 30 ml/min wykluczano z badania klinicznego RE-LY, dlatego w wytycznych polskich i europejskich nie zaleca się stosowania dabigatranu w tej grupie [27]. Według amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) rekomendowaną dawką dabigatranu u chorych z eGFR ponad 30 ml/min jest 150 mg przyjmowane 2 razy/dobę; jej zmniejszenie do 2 razy 75 mg zaleca się u chorych, u których wartość eGFR wynosi 15–30 ml/min. Nie jest zalecane stosowanie dabigatranu u chorych z ESRD [16, 28]. Dawkę dabigatranu u pacjentów z wartościami eGFR 30–50 ml/min uzależnia się od ryzyka powikłań krwotocznych. U tych chorych, jeżeli ryzyko powikłań krwotocznych jest duże, zaleca się dawkę 2 razy 110 mg, natomiast w przypadku małego ryzyka standardowa dawka wynosi 2 razy 150 mg [29] (ryc. 1).

U 20,7% uczestników badania ROCKET-AF stwierdzono GFR w zakresie 30–49 ml/min. W przeprowadzonej przez Fordyce i wsp. [19] subanalizie badania ROCKET-AF porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rivaroksabanu i warfaryny u chorych na CKD. Wykazano, że u pacjentów z pogarszającą się funkcją nerek częstość zgonów z przyczyn naczyniowych była większa niż u chorych z prawidłową funkcją nerek (2,21 v. 1,41 zdarzeń/100 pacjentolat;  $p = 0,026$ ). Wykazano, że udary mózgu lub zatory obwodowe występowały rzadziej u tych pacjentów z upośledzoną funkcją nerek, których poddano randomizacji do grupy przyjmującej rivaroksaban w porównaniu z chorymi przyjmującymi warfarynę w dawkach dostosowanych według INR (1,54 v. 3,25 zdarzeń/100 pacjentolat). Zależność ta nie występowała u chorych z prawidłową funkcją nerek. Nie obserwowano różnic w zakresie częstości występowania powikłań krwotocznych u chorych leczonych rivaroksabanem i warfaryną [19]. Choć rivaroksaban jest dopuszczony do użytku u pacjentów z eGFR w zakresie 15–29 ml/min, to w wytycznych ESC 2012 nie rekomenduje się stosowania tego ani żadnego innego leku z grupy NOAC u chorych z eGFR poniżej 30 ml/min, także tych dializowanych [30]. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Fox i wsp. [31] porównywano rivaroksaban w dawce 20 mg (lub w przypadku eGFR 30–49 ml/min



Rycina 1. Dawkowanie dabigatranu u chorych na przewlekłą chorobę nerek (opracowano na podstawie [29]); CrCl (*creatinine clearance*) – klirens kreatyniny

15 mg) z dostosowaną do INR dawką warfaryny. Wśród pacjentów z CKD w stadium G3 (eGFR 30–49 ml/min) pierwotny punkt końcowy, którym był udar mózgu/zator obwodowy, wystąpił z częstością 2,32/100 pacjentolat w przypadku dawki 15 mg/dobę rivaroksabanu w porównaniu z 2,77/100 pacjentolat w przypadku stosowania warfaryny. Częstość występowania dużych lub klinicznie istotnych krwawień była porównywalna w obu grupach (17,82 v. 18,28 na 100 pacjentolat;  $p = 0,76$ ), natomiast częstość śmiertelnych krwawień była mniejsza w grupie przyjmującej rivaroksaban [31–33].

W badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 wykazano, że u chorych z AF i CrCl ponad 95 ml/min przyjmujących edoksaban w dawce 60 mg obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia udaru mózgu w porównaniu z chorymi przyjmującymi warfarynę. Jest to spowodowane znaczącym wpływem funkcji nerek na farmakokinetykę oraz farmakodynamikę edoksabanu. Wykazano, że średnie stężenia edoksabanu u chorych z eGFR ponad 80 ml/min są o około 1/3 mniejsze niż u chorych z upośledzoną funkcją nerek, a zmiany od minimalnej do maksymalnej aktywności anty-Xa są o 1/4 mniejsze w przypadku wysokich wartości eGFR [34, 35]. Na podstawie wyników tego badania dowiedziono również, że względne ryzyko udaru mózgu lub zatoru obwodowego u pacjentów z eGFR ponad 50 ml/min przyjmujących edoksaban w porównaniu z przyjmującymi warfarynę (HR 0,87, 95% CI, 0,72–1,04) było podobne do ryzyka u pacjentów z eGFR poniżej 50 ml/min (HR 0,87, 95% CI,

0,65–1,18;  $p$  dla interakcji = 0,94). Ryzyko krwawienia było niższe u pacjentów przyjmujących edoksaban przy wszystkich wartościach eGFR [36]. Dane dotyczące stosowania edoksabanu u pacjentów z ESRD (eGFR < 15 ml/min) są bardzo ograniczone, dlatego w tej grupie chorych lek ten nie jest zalecany [34, 35]. Obecnie brakuje bezpośrednich badań, w których porównano by poszczególne NOAC u chorych z CKD. W metaanalizie opartej na badaniach III fazy czterech dostępnych na rynku NOAC oceniono 13 878 chorych z AF i umiarkowaną CKD. Rankingowanie leków przeprowadzono zgodnie z wartością parametru SUCRA (*surface under the cumulative ranking curve*). Przyjmowanie pełnej dawki NOAC w porównaniu z warfaryną wiązało się ze znaczącą redukcją ryzyka wystąpienia udaru mózgu/zatoru obwodowego (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 0,79, 95% CI 0,67–0,94) i dużych krwawień (OR 0,74, 95% CI 0,65–0,86). Obliczono, że dabigatran w pełnej dawce miał najwyższą wartość SUCRA równą 0,96, a wartość ta dla apiksabanu wynosiła 0,67. Dabigatran w dawce 2 razy 110 mg, rivaroksaban i pełna dawka edoksabanu wykazywały zbliżone wartości SUCRA (odpowiednio: 0,54, 0,53, 0,51) w odniesieniu do skuteczności. W ocenie bezpieczeństwa tylko apiksaban i edoksaban w pełnej dawce uzyskały wartość SUCRA przekraczającą 50% (odpowiednio 0,84 i 0,61). Można zatem wnioskować, że apiksaban i duża dawka edoksabanu wykazują lepszy profil korzyści klinicznych u chorych z AF i umiarkowaną CKD w porównaniu z pozostałymi lekami z grupy NOAC [35].

**Tabela 4.** Zasady stosowania poszczególnych nowych doustnych antykoagulantów według charakterystyk produktów leczniczych (opracowano na podstawie [37–40])

eGFR* [ml/min]	Riwaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran
> 60	Standardowa dawka	Standardowa dawka	1 × 60 mg*	1 × 150 mg*
59–30	Standardowa dawka	Standardowa dawka	1 × 30 mg**	Zachować ostrożność**
30–15	Zachować ostrożność	2 × 2,5 mg	1 × 30 mg	Przeciwwskazane
< 15	Nie zaleca się	Nie zaleca się	Nie zaleca się	Przeciwwskazane

\*eGFR > 50 ml/min; \*\*eGFR = 50–30 ml/min; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

Zasady stosowania poszczególnych NOAC podano w tabeli 4 [37–40].

### Profilaktyka przeciwkrzepliwa u chorych z AF i CKD poddawanych dializoterapii

Warfaryna jest lekiem hamującym zależną od witaminy K syntezę czynników krzepnięcia zespołu protrombiny. Limdi i wsp. [30] wykazali, że w porównaniu z chorymi z prawidłową funkcją nerek chorzy z ich zaburzoną czynnością wymagają dawek warfaryny mniejszych o 9,5% ( $p < 0,001$ ) przy eGFR 30–59 ml/min oraz o 19% ( $p < 0,001$ ) przy eGFR poniżej 30 ml/min. Wykazano, że stosowanie warfaryny w nieschyłkowym stadium CKD wiąże się z redukcją ryzyka udarów niedokrwiennych mózgu/zatorowości obwodowej (HR 0,70, 95% CI 0,54–0,89;  $p = 0,004$ ) i śmiertelności (HR 0,65, 95% CI 0,59–0,72;  $p < 0,00001$ ). U pacjentów z ESRD warfaryna nie wpływała na redukcję ryzyka udarów mózgu (HR 1,12, 95% CI, 0,69–1,82;  $p = 0,65$ ) ani śmiertelności (HR 0,96, 95% CI 0,81–1,13;  $p = 0,60$ ), powodowała natomiast zwiększenie ryzyka wystąpienia poważnych krwawień [41]. U chorych hemodializowanych działanie VKA częściowo zastępuje antykoagulacja w postaci heparyny stosowanej 3 razy w tygodniu podczas hemodializy. Decyzję o włączeniu terapii VKA należy rozważyć indywidualnie, po dokładnej analizie wszystkich danych klinicznych [42]. Podczas stosowania warfaryny należy wziąć pod uwagę, że zmniejsza ona zależną od witaminy K karboksylację białek hamujących mineralizację i przyczynia się do kalcyfikacji naczyń krwionośnych [43]. Nadmierna antykoagulacja może prowadzić do ostrego uszkodzenia nerek – nefropatii warfarynowej, której patogenezą są krwotoki do kłębuszków nerkowych oraz obstrukcja cewek nerkowych przez wynaczynione erytrocyty. Nefropatię warfarynową opisuje się jako częste zjawisko dotyczące nawet 30% pacjentów z CKD i prowadzące do wzrostu śmiertelności oraz do ESRD [42, 44].

Z udziału w badaniach dotyczących zastosowania NOAC w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF nie wykluczano chorych z CKD, jednak eGFR poniżej 30 ml/min stanowił kryterium wyłączenia z badań. Według FDA spośród wszystkich leków z grupy NOAC tylko apiksaban w dawce 2 razy 2,5 mg jest do-

puszczony do stosowania u chorych z ESRD w trakcie dializoterapii [45]. Według FDA u pacjentów z ESRD w trakcie dializoterapii przyjęcie rekomendowanej dawki apiksabanu spowoduje, że stężenie oraz farmakodynamika leku będą podobne do obserwowanych u pacjentów w badaniu ARISTOTLE. Nie jest jednak jasne, czy stężenie leku osiągnięte u dializowanych chorych będzie skutkowało redukcją ryzyka udarów mózgu oraz powikłań krwotocznych jak u chorych w badaniu ARISTOTLE. W stanowisku FDA podkreślono, że u pacjentów z CKD nie wymaga się zmniejszenia dawki leku, jeśli nie występuje jeszcze jeden czynnik, czyli masa ciała nie większa niż 60 kg lub wiek 80 lat lub więcej [46].

W badaniu przeprowadzonym przez Chang i wsp. [47] oceniono farmakokinetykę, farmakodynamikę i bezpieczeństwo apiksabanu u chorych z łagodną, umiarkowaną i ciężką CKD oraz u zdrowych osób przyjmujących pojedynczą dawkę apiksabanu wynoszącą 10 mg. Wykazano, że upośledzenie funkcji nerek skutkowało umiarkowanym zwiększeniem ekspozycji na apiksaban, ale nie wpływało na jego stężenie maksymalne ani nie wiązało się bezpośrednio z aktywnością anty-Xa [45]. W metaanalizie przedstawionej przez Pathak i wsp. [48], opartej na badaniach III fazy, porównywano bezpieczeństwo stosowania apiksabanu u chorych z upośledzoną funkcją nerek w porównaniu z VKA. Okazało się, że ryzyko krwawienia u chorych z łagodnym upośledzeniem funkcji nerek leczonych apiksabanem było istotnie niższe (HR: 0,80, 95% CI 0,66–0,96) niż u chorych, u których stosowano VKA. U chorych z umiarkowaną i znacznie upośledzoną funkcją nerek ryzyko krwawienia było podobne w obu grupach (HR 1,01, 95% CI 0,49–2,10) [41].

### Podsumowanie

Ocena funkcji nerek jest konieczna przed rozpoczęciem leczenia przeciwkrzepliwego, a także w trakcie stosowania antykoagulacji u chorych z AF. Wybór leku przeciwkrzepliwego u chorych z AF zależy także od obecności CKD. Diener i wsp. [49] podjęli próbę pozycjonowania NOAC. U chorych na CKD w 3. stadium do NOAC pierwszego wyboru zaliczono apiksaban w dawce 2 razy 5 mg, riwaroksaban w dawce 1 raz 15 mg oraz edoksaban w dawce 1 raz 30 mg, a dabigatran w dawce 2 razy 110 mg uznano za lek drugiego

wyboru w tej grupie pacjentów. Antagoniści witaminy K są przeznaczeni dla chorych z AF i CKD niezależnie od stopnia zaawansowania choroby nerek oraz są lekami z wyboru u chorych dializowanych. Warto zauważyć, że stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego u chorych dializowanych

należy wnikliwie rozważyć ze względu na stosowanie heparyn w trakcie dializ, a nowe doniesienia dotyczące bezpieczeństwa stosowania NOAC w tej grupie pacjentów mogą w przyszłości poszerzyć wskazania do stosowania u nich NOAC.

## Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in the general population. Chronic kidney disease (CKD) is a risk factor for AF and its occurrence strongly influences the choice of medicines in the prevention of thromboembolism in patients with this arrhythmia. Evaluation of kidney function is essential before starting anticoagulant therapy as well as during it. Among patients in G3 stage of CKD the medicaments of the first choice are considered to be apixaban 5 mg twice daily, rivaroxaban 15 mg once daily and edoxaban 30 mg once daily. Vitamin K antagonists are designed for patients with AF regardless of the stage of CKD; these are also dedicated to patients on dialysis. In patients with CKD the balance of benefits and risks of anticoagulation should be carefully considered, in particular among patients on the hemodialysis due to the use of heparin during the procedure. Recent reports on the use of new oral anticoagulants might expand the indications for using these medicines in CKD patients.

Key words: anticoagulants, chronic kidney disease, atrial fibrillation, rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban

Folia Cardiologica 2017; 12, 1: 68–77

## Piśmiennictwo

- Dąbrowski P, Mizia-Stec K, Stec J. Migotanie przedsionków a przewlekła choroba nerek. *Kardiologia Pol.* 2011; 69: 167–172.
- Młodawska E, Tomaszuk-Kazberuk A, Łopatowska P, et al. Management of patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease in light of the latest guidelines. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126(5): 353–362, doi: [10.20452/pamw.3431](https://doi.org/10.20452/pamw.3431), indexed in Pubmed: [27243343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27243343/).
- Duda B, Szuffladowicz E, Jedynak Z, et al. Migotanie przedsionków a choroby nerek, *Forum Medycyny Rodzinnej.* 2009; 3: 213–221.
- Acar G, Akçay A, Doğan E, et al. The prevalence and predictors of atrial fibrillation in hemodialysis patients. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010; 38(1): 8–13, indexed in Pubmed: [20215836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20215836/).
- Voroneanu L, Covic A. Arrhythmias in hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2009; 22(6): 716–725, indexed in Pubmed: [19967650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19967650/).
- Di Lullo L, Gorini A, Russo D, et al. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: from pathophysiology to treatment. *Cardiorenal Med.* 2015; 5(4): 254–266, doi: [10.1159/000435838](https://doi.org/10.1159/000435838), indexed in Pubmed: [26648942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26648942/).
- Undas A, Nycz K, Pastuszczak M, et al. The effect of chronic kidney disease on fibrin clot properties in patients with acute coronary syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010; 21(6): 522–527, doi: [10.1097/MBC.0b013e32833a9035](https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32833a9035), indexed in Pubmed: [20479639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20479639/).
- Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(10): 3816–3822, doi: [10.1093/ndt/gfs416](https://doi.org/10.1093/ndt/gfs416), indexed in Pubmed: [23114904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23114904/).
- Lane DA, Lip GHY. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2012; 126(7): 860–865, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060061](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060061), indexed in Pubmed: [22891166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22891166/).
- Januszkiewicz Ł. Skala ATRIA pozwala dokładniej przewidzieć powikłania zakrzepowo zatorowe niż skale CHADS<sub>2</sub> i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Available on: <http://www.ptkardio.pl>. Data access: December 10, 2013.
- Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation.* 2013; 127(2): 224–232, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128), indexed in Pubmed: [23212720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23212720/).
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016; 37(38): 2893–2962, doi: [10.1093/eurheartj/ehw210](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210), indexed in Pubmed: [27567408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567408/).
- Lane DA, Aguinaga L, Blomström-Lundqvist C, et al. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace.* 2015; 17(12): 1747–1769, doi: [10.1093/europace/euv233](https://doi.org/10.1093/europace/euv233), indexed in Pubmed: [26108807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26108807/).
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012; 33(22): 2821–2830, doi: [10.1093/eurheartj/ehs274](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs274), indexed in Pubmed: [22933567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22933567/).
- Hu PT, Lopes RD, Stevens SR, et al. ARISTOTLE Investigators, ARISTOTLE and RE-LY Investigators, Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Steering Committee and Investigators, ARISTOTLE Committees and Investigators, ARISTOTLE Committees and Investigators, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial



- fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11): 981–992, doi: [10.1056/NEJMoa1107039](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039), indexed in Pubmed: [21870978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21870978/).
16. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation.* 2014; 129(9): 961–970, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628), indexed in Pubmed: [24323795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24323795/).
  17. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, et al. ARISTOTLE and RE-LY Investigators, RE-ALIGN Investigators, RE-LY Investigators, RE-LY study group, RE-LY investigators, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12): 1139–1151, doi: [10.1056/NEJMoa0905561](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561), indexed in Pubmed: [19717844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717844/).
  18. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators, Executive Steering Committee and the ROCKET AF Study Investigators, ROCKET AF Investigators, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883–891, doi: [10.1056/NEJMoa1009638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638), indexed in Pubmed: [21830957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21830957/).
  19. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. *Circulation.* 2016; 134(1): 37–47, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890), indexed in Pubmed: [27358435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27358435/).
  20. Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369(22): 2093–2104, doi: [10.1056/NEJMoa1310907](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907), indexed in Pubmed: [24251359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24251359/).
  21. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation.* 2016; 134(1): 24–36, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361), indexed in Pubmed: [27358434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27358434/).
  22. Pelliccia F, Rosanio S, Marazzi G, et al. Efficacy and safety of novel anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with mild and moderate to severe renal insufficiency: Focus on apixaban. *Int J Cardiol.* 2016; 225: 77–81, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.09.129](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.129), indexed in Pubmed: [27716554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27716554/).
  23. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016; 1(4): 451–460, doi: [10.1001/jamacardio.2016.1170](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1170), indexed in Pubmed: [27438322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27438322/).
  24. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, et al. ARISTOTLE and RE-LY Investigators, RE-LY Investigators, RE-LY study group, RE-LY investigators, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12): 1139–1151, doi: [10.1056/NEJMoa0905561](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561), indexed in Pubmed: [19717844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717844/).
  25. Böhm M. Favourable effects of dabigatran etexilate versus warfarin on renal function change over time in patients with atrial fibrillation: results from the RE-LY trial. Clinical trial update hotline session. ESC Congress 2014.
  26. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013; 15(5): 625–651, doi: [10.1093/europace/eut083](https://doi.org/10.1093/europace/eut083), indexed in Pubmed: [23625942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23625942/).
  27. Summary of product characteristic – dabigatran. Available on: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf).
  28. FDA full prescribing information for dabigatran. Available on: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/022512s017lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022512s017lbl.pdf). Data access: April 2013.
  29. Huisman MV, Lip GYH, Diener HC, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost.* 2012; 107(5): 838–847, doi: [10.1160/TH11-10-0718](https://doi.org/10.1160/TH11-10-0718), indexed in Pubmed: [22318514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22318514/).
  30. Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, et al. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(5): 823–831, doi: [10.1053/j.ajkd.2010.05.023](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.05.023), indexed in Pubmed: [20709439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20709439/).
  31. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011; 32(19): 2387–2394, doi: [10.1093/eurheartj/ehr342](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr342), indexed in Pubmed: [21873708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21873708/).
  32. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J.* 2016 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/eurheartj/ehw069](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw069), indexed in Pubmed: [26848150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26848150/).
  33. Patel M, Mahaffey K, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883–891, doi: [10.1056/nejmoa1009638](https://doi.org/10.1056/nejmoa1009638), indexed in Pubmed: [21830957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21830957/).
  34. FDA full prescribing information for edoxaban. Available on: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/206316lbl](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl).
  35. Andò G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017; 231: 162–169, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.11.303](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.303), indexed in Pubmed: [28007305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007305/).
  36. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation.* 2016; 134(1): 24–36, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361), indexed in Pubmed: [27358434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27358434/).
  37. Charakterystyka produktu leczniczego Xarelto. Available on: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Xarelto.pdf>.
  38. Charakterystyka produktu leczniczego Pradaxa. Available on: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Pradaxa\\_kapstwarde\\_110mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Pradaxa_kapstwarde_110mg.pdf).
  39. Charakterystyka produktu leczniczego Eliquis. Available on: [http://leki.urpl.gov.pl/files/16\\_Eliquis.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Eliquis.pdf).
  40. Charakterystyka produktu leczniczego Lixiana. Available on: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002629/WC500189045.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf).
  41. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Chest.* 2016; 149(4): 951–959, doi: [10.1378/chest.15-1719](https://doi.org/10.1378/chest.15-1719), indexed in Pubmed: [26378611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378611/).
  42. Jaroszyński A. Leczenie przeciwzakrzepowe chorych z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek w stadiach 3.–5. *Choroby Serca i Naczyń.* 2013; 10: 327–331.
  43. Karwowski W, Naumnik B. Kalficyfikacja naczyń – problem interdyscyplinarny. *Forum Nefrol.* 2011; 4(2): 91–99.

44. Di Maso V, Carraro M, Bevilacqua E, et al. Warfarin-related nephropathy: possible role for the warfarin pharmacogenetic profile. *Clin Kidney J.* 2014; 7(6): 605–608, doi: [10.1093/ckj/sfu112](https://doi.org/10.1093/ckj/sfu112), indexed in Pubmed: [25859382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25859382/).
45. Pelliccia F, Rosanio S, Marazzi G, et al. Efficacy and safety of novel anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with mild and moderate to severe renal insufficiency: focus on apixaban. *Int J Cardiol.* 2016; 225: 77–81, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.09.129](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.129), indexed in Pubmed: [27716554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27716554/).
46. MedWatch The FDA safety information and adverse event reporting program: Eliquis (apixaban) tablets. Available on: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm384790.htm>. Access data: September 2015.
47. Chang M, Yu Z, Shenker A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56(5): 637–645, doi: [10.1002/jcph.633](https://doi.org/10.1002/jcph.633), indexed in Pubmed: [26358690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26358690/).
48. Pathak R, Pandit A, Karmacharya P, et al. Meta-analysis on risk of bleeding with apixaban in patients with renal impairment. *Am J Cardiol.* 2015; 115(3): 323–327, doi: [10.1016/j.amjcard.2014.10.042](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.10.042), indexed in Pubmed: [25527282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25527282/).
49. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J.* 2016 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/eurheartj/ehw069](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw069), indexed in Pubmed: [26848150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26848150/).