

Profilaktyka udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek: trudne wybory i decyzje kliniczne

Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: difficult choices and clinical decisions

Iwona Gorczyca-Michta¹, Maciej Kluk¹, Beata Wożakowska-Kapłon^{1, 2}

¹Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce

²Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

WSTĘP

Częstość występowania migotania przedsionków (AF) i przewlekłej choroby nerek (CKD) rośnie wraz z wiekiem, tym samym w starszej populacji zwiększa się liczba chorych narażonych na skumulowany efekt powikłań obu tych chorób. Częstość występowania AF w grupie pacjentów hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo ocenia się na 7–27%, w porównaniu z 0,4–1% w populacji ogólnej i 10% u osób > 70. rż. [1, 2]. W populacji chorych z CKD niewymagających leczenia nerkozastępczego średnia częstość występowania AF jest również podwyższona i wynosi 18–21%, a u osób > 70. rż. nawet do 25% [3, 4].

POWIKŁANIA ZAKRZEPOWO-ZATOROWE I POWIKŁANIA KRWOTOCZNE U PACJENTÓW Z AF I CKD

U osób z CKD ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych jest znacznie większe niż w populacji ogólnej. W badaniu *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation* (SPAF III) wykazano, że u pacjentów przyjmujących leki antyagregacyjne wraz z subterapeutycznymi dawkami doustnego leku przeciwkrzepliwego udar mózgu wystąpił 2-krotnie częściej u osób w 3. stadium CKD w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek [5]. W metaanalizie Lee i wsp. [6] obejmującej 284 672 pacjentów wykazano, że chorzy z przesączaniem kłębuszkowym (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² cechowali się ryzykiem udaru wyższym o 43% niż osoby z prawidłowym eGFR. Szczegól-

nie wyraźny wpływ niskiego eGFR był widoczny w przypadku udarów zakończonych zgonem. Na podstawie analizy populacji badania *Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation* (ATRIA) obejmującej 13 559 dorosłych chorych z niezastawkowym AF stwierdzono, że w stosunku do referencyjnej częstości wystąpienia udaru mózgu właściwej dla eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² współczynnik ryzyka przy eGFR < 45 ml/min/1,73 m² wyniósł 1,39 (95% CI 1,13–1,71), a przy uwzględnieniu dodatkowo standardowo definiowanego białkomoczu — 1,54 (95% CI 1,29–1,85) [7].

W grupie chorych z AF bez współistniejącej wady zastawkowej ryzyko udaru wzrasta 2–7-krotnie w porównaniu z osobami z rytmem zatokowym, co wyraża się 5-procentową roczną zapadalnością na to powikłanie [8]. U chorych z AF zaleca się prowadzenie profilaktyki udaru mózgu po uprzedniej stratyfikacji ryzyka zakrzepowo-zatorowego na podstawie skali CHA₂DS₂VASc [congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 (×2), diabetes, stroke (×2), vascular disease, age 65–74, sex category], rekomendowanej przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) wg wytycznych z 2010 r. dotyczących postępowania w AF [9]. Mimo wspomnianych danych dotyczących znaczenia CKD dla wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych skala ta nie uwzględnia upośledzonej funkcji nerek w stratyfikacji ryzyka udaru. U pacjentów z AF i zachowaną wydolnością nerek, którzy uzyskali maksymalną liczbę punktów w skali CHA₂DS₂VASc, roczne ryzyko udaru wynosi ok. 18,2%, co nadal stanowi niż-

Adres do korespondencji:

lek. Iwona Gorczyca-Michta, I Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 26–08 Kielce, tel: +48 41 367 15 10, e-mail: iwona.gorczyca@interia.pl

Praca wpłynęła: 07.05.2012 r. Zaakceptowana do druku: 16.05.2012 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

sze lub co najmniej równoważne zagrożenie udarem w porównaniu z 17–24% u chorych z AF bez któregośkolwiek z czynników ryzyka skali, ale ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) definiowaną jako wartość eGFR < 15 ml/min/1,73 m² i/lub konieczność leczenia nerkozastępczego. Wskazuje to na istotne niedoszacowanie wartości rokowniczej omawianej skali w odniesieniu do CKD [10, 11].

W odróżnieniu od chorych z AF i z prawidłową funkcją nerek, u których istnieje przede wszystkim ryzyko jatrogennych powikłań krwotocznych w przypadku stosowania leczenia przeciwzakrzepowego, u osób z CKD, a zwłaszcza z ESRD z koniecznością dializoterapii, istnieje pierwotnie podwyższone ryzyko krwawienia niezależnie od stosowania leczenia przeciwzakrzepowego. W skali HAS-BLED [*hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (> 65), drugs/alcohol concomitantly*] rekomendowanej przez ESC do oceny ryzyka powikłań krwotocznych u chorych z AF uwzględniono fakt, że wraz z postępującym upośledzeniem funkcji nerek wzrasta ryzyko krwawień [9]. Niewydolność nerek jest definiowana wg skali HAS-BLED jako stężenie kreatyniny w surowicy krwi > 200 μmol/l lub konieczność leczenia nerkozastępczego, co uniemożliwia precyzyjne oszacowanie zaawansowania choroby nerek na podstawie eGFR. Uwzględnione w skali HAS-BLED dwa relatywnie często występujące w populacji chorych z CKD czynniki ryzyka powikłań krwotocznych: nadciśnienie tętnicze i wiek > 65 lat mogą być przyczyną względnego zawyżania punktacji w tej skali u chorych z upośledzoną funkcją nerek. Alternatywę dla skali rekomendowanej obecnie przez ESC mogłaby stanowić mniej rozpowszechniona skala ryzyka powikłań krwotocznych zaproponowana przez autorów badania ATRIA. Skala ta, kładąc nacisk na znaczenie CKD, najwięcej (po 3 punkty) przyznaje za eGFR < 30 ml/min i niedokrwistość, 2 punkty, przy wieku chorego > 75 lat, po 1 punkcie, za nadciśnienie tętnicze lub gdy u pacjenta w przeszłości wystąpiło krwawienie będące przyczyną hospitalizacji (tab. 1) [12]. Wysokie ryzyko krwawienia występuje wówczas, gdy łączna liczba uzyskanych punktów wynosi ≥ 5. Przedstawiona skala, opierając się na 5 zmiennych, jest prostsza w zastosowaniu w codziennej praktyce i podkreśla znaczenie CKD w stratyfikacji ryzyka powikłań krwotocznych.

Tabela 1. Skala oceny ryzyka powikłań krwotocznych u pacjentów z migotaniem przedsionków opracowana na podstawie badania ATRIA [12]

Cecha	Punkty
Niedokrwistość	3
eGFR < 30 ml/min	3
Wiek > 75 lat	2
Krwawienie	1
Nadciśnienie tętnicze	1

WPŁYW CKD NA SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO LECZENIA PRZECIWKZRZEPOWEGO U PACJENTÓW Z AF

Podstawowymi lekami stosowanymi w profilaktyce udaru mózgu u chorych z AF są doustne leki przeciwkrzepliwe z grupy pochodnych kumaryny. Coraz powszechniejszą atrakcyjną alternatywą dla tradycyjnie stosowanych antagonistów witaminy K są nowe doustne leki przeciwkrzepliwe, inhibitory trombiny (dabigatran) i czynnika Xa (ksabany).

Ogólne zasady leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z AF określają standardy ESC [9], nie odnosząc się jednak szczegółowo do postępowania z pacjentami z CKD. Dane z dużych prospektywnych i randomizowanych badań są nieliczne (ESRD stanowi kryterium wykluczające w większości badań klinicznych), dlatego też u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek sposób leczenia przeciwzakrzepowego powinien być określany na podstawie indywidualnej oceny korzyści i ryzyka krwawienia.

ANTAGONIŚCI WITAMINY K

Efekty działania warfaryny u chorych z CKD są silniejsze niż u osób z prawidłowym eGFR ze względu na zwiększenie stężenia wolnej frakcji leku w osoczu wynikające z zależnej od niewydolności nerek hipoalbuminemii. Ponadto u chorych z zaawansowaną CKD wzrasta iloraz 5-krotnie aktywniejszego enancjomeru S warfaryny i formy R, co powoduje zmniejszenie zapotrzebowania na lek i zwiększenie ryzyka krwawień zależnych od doustnej antykoagulacji [13]. Lai i wsp. [14] wykazali, że korzyść z profilaktycznego stosowania warfaryny była proporcjonalna do stopnia zaawansowania niewydolności nerek, przed wystąpieniem udaru mózgu najskuteczniej byli chronieni chorzy w okresie ESRD (10% udarów mózgu podczas stosowania warfaryny v. 37% przy braku antykoagulacji; p < 0,001), przy czym blisko połowa udarów mózgu podczas stosowania warfaryny wiązała się z subterapeutycznym zakresem uzyskiwanej wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR). Z kolei częstość występowania powikłań krwotocznych w obu grupach nie różniła się istotnie statystycznie (14% v. 9%). Wiele doniesień wskazuje na niekorzystny profil bezpieczeństwa antykoagulacji u chorych z zaawansowaną CKD w postaci zwiększenia częstości istotnych krwawień oraz częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych i wzrostu ryzyka zgonu. Vazquez i wsp. [15] w jednośrodkowym badaniu oceniającym pacjentów ze ESRD i AF wykazali, że powikłania krwotoczne niezakończone zgonem wystąpiły u 11% osób niestosujących żadnej profilaktyki, u 16% pacjentów przyjmujących leki przeciwplytkowe oraz u 26% chorych otrzymujących doustny antykoagulant, przy czym narażeni na nie byli pacjenci z INR przekraczającym zalecane wartości. W analizie rejestru *United States Renal Data System* (USRDS) wykazano, że doustne leki przeciwkrzepliwe powodują wzrost 3-letniej śmiertelności niezależnie od przyczyny zgonu z 33% do 56% w grupie pa-

cientów hemodializowanych [16]. Wyniki retrospektywnego badania porównującego 41 425 osób hemodializowanych, przyjmujących warfarynę, kłopidogrel lub/i kwas acetylosalicylowy (ASA) z 24 740 chorymi poddawaniymi hemodializom, którzy nie byli leczeni przeciwkrzepliwiem i przeciwplatekocytami, wykazały, że w 5-letniej obserwacji stosowanie wymienionych leków wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu — warfaryna: HR 1,27; 1,18–1,37; kłopidogrel: HR 1,24; 1,13–1,35; ASA: HR 1,06; 1,01–1,11 [17]. Ze względu na podwyższone ryzyko powikłań krwotocznych u chorych z CKD podczas pierwszego miesiąca terapii antagonistami witaminy K należy kontrolować INR 3 razy w tygodniu, dążąc do uzyskania stabilnego zakresu terapeutycznego między 2,0 a 3,0. Natomiast w leczeniu długoterminowym INR należy kontrolować co 14 dni.

NOWE DOUSTNE LEKI PRZECIWKRZEPLIWE

Pierwszym nowym doustnym antykoagulantem zarejestrowanym przez *Food and Drug Administration* (FDA) i *European Medicines Agency* (EMA) do profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF był dabigatran, silny, kompetycyjny, odwracalny, bezpośredni inhibitor trombiny. Dabigatran wiąże się z ludzkimi białkami osocza w umiarkowanym stopniu, niezależnie od stężenia leku. Sześć procent podanej dawki wydalana jest z kałem, natomiast 85% w postaci niezmienionej z moczem, z szybkością zależną od wskaźnika przesączania kłębuszkowego [18]. W badaniu RE-LY, do którego włączono 18 113 pacjentów z AF i ≥ 1 czynnikiem ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych, stwierdzono, że w porównaniu z warfaryną dawkowaną tak, aby utrzymać INR w przedziale 2,0–3,0, dabigatran w dawce 150 mg 2 razy dziennie zmniejszał ryzyko udaru mózgu (w tym krwotocznego), nie zwiększając częstości poważnych krwawień, a w dawce 110 mg 2 razy dziennie miał podobną skuteczność w zmniejszaniu ryzyka udaru mózgu, przy zredukowanym ryzyku poważnych krwawień w porównaniu z warfaryną [19]. W badaniu RE-LY uczestniczyło 3505 pacjentów z GFR 30–50 ml/min. W tej grupie chorych dabigatran, niezależnie od stosowanej dawki skuteczniej, w porównaniu z warfaryną, zapobiegał wystąpieniu udaru mózgu, niezależnie od wyjściowej funkcji nerek i wieku badanych [20]. W dokumencie opublikowanym w lutym 2011 r. przez amerykańskie towarzystwa kardiologiczne (*American College of Cardiology*, *American Heart Association*, *Heart Rhythm Society*) dabigatran uzyskał najwyższą klasę zaleceń jako lek alternatywny dla warfaryny u wszystkich pacjentów z wyjątkiem chorych z zaawansowaną CKD lub ciężką niewydolnością wątroby [21]. W październiku 2010 r. dabigatran uzyskał rejestrację FDA w prewencji udaru mózgu i zatorowości systemowej u chorych z niezastawkowym AF [22]. Stosowanie dabigatranu jest możliwe u osób z CKD, z zaleceniem modyfikacji dawkowania. W Stanach Zjednoczonych dawka 2×75 mg uzyskała rejestrację u pacjentów z GFR 15–30 ml/min (należy wów-

czas zachować dużą ostrożność), w Europie stosowanie leku jest dozwolone przy GFR > 30 ml/min. Zamiana klasycznych leków przeciwkrzepliwych na dabigatran polega na włączeniu dabigatranu w czasie krótszym niż 2 h przed kolejną zaplanowaną dawką leku przeciwkrzepliwego lub w momencie przerwania na stałe jego podawania. Także włączanie warfaryny w trakcie stosowania dabigatranu zależy od czynności nerek [22].

Riwaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem aktywnego czynnika X (Xa). W znacznym stopniu wiąże się z albuminami, a jego eliminacja odbywa się drogą pokarmową i 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 [23]. W badaniu ROCKET-AF wykazano, że riwaroksaban w dawce 20 mg podawany raz dziennie jest równie skuteczny jak warfaryna w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z AF niezwiązanym z wadą zastawkową, z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem udaru. Nie zaobserwowano też różnicy w częstości występowania poważnych i istotnych klinicznie krwawień między grupami przyjmującymi warfarynę i riwaroksaban. Śmiertelne krwawienia i krwawienia wewnętrzne występowały rzadziej w grupie pacjentów otrzymujących riwaroksaban [24]. W subanalizie badania ROCKET-AF oceniono ryzyko i korzyści stosowania niższych dawek (15 mg riwaroksabanu w porównaniu z warfaryną w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym i upośledzoną funkcją nerek. Wśród osób z upośledzoną funkcją nerek udar mózgu lub zatorowość obwodowa występowały z częstością: 2,32/100 osobołat w grupie osób przyjmujących riwaroksaban w dawce 15 mg raz na dobę oraz 2,77/100 osobołat wśród pacjentów otrzymujących warfarynę (HR 0,84; 95% CI 0,57–1,23). U chorych z upośledzoną funkcją nerek częstość występowania krytycznych krwawień narządowych (HR 0,55; 95% CI 0,30–1,00) i krwawień zakończonych zgonem (HR 0,39; 95% CI 0,15–0,99) była niższa przy terapii riwaroksabanem. Niższa częstość krwawień śmiertelnych występowała w grupie z zachowaną czynnością nerek (HR 0,55; 95% CI 0,32–0,93). Wyniki badania ROCKET-AF potwierdzają, że u osób z CKD ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych jest zwiększone niezależnie od stosowanego leczenia przeciwkrzepliwego oraz że chorzy ci są obciążeni większym ryzykiem powikłań krwotocznych. W randomizowanym badaniu porównującym riwaroksaban z warfaryną wyniki u pacjentów z umiarkowanym stopniem zaawansowania choroby nerek były tożsame z wynikami próby ogólnej. Złuszczka niskie dawki riwaroksabanu zachowywały efekty terapeutyczne warfaryny bez zwiększania ryzyka krwawienia oraz z rzadszymi krytycznymi krwawieniami naczyniowymi (HR 0,55; 95% CI 0,30–1,00) i krwawieniami zakończonymi zgonem (HR 0,39; 95% CI 0,15–0,99). Badanie przeprowa-

dzono wśród pacjentów z wyższą punktacją w skali CHADS₂, niż to było przyjęte w dotychczasowych badaniach, co mogło wpłynąć na zwiększenie ryzyka krwawień [25]. U osób z łagodną (GFR 50–80 ml/min) lub umiarkowaną (GFR 30–49 ml/min) CKD nie ma potrzeby zmiany dawki rivaroksabanu, natomiast u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR 15–29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rivaroksabanu w osoczu, należy zatem zachować ostrożność w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się podawania rivaroksabanu osobom, u których GFR wynosi < 15 ml/min [26]. Rivaroksaban 19 grudnia 2011 r. został zatwierdzony przez EMA w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z AF niezwiązanym z wadą zastawkową z 1 lub kilkoma czynnikami ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych [22].

Apiksaban jest bezpośrednim i kompetetywnym inhibitorem czynnika Xa w 25% wydalany przez nerki. W badaniu AVERROES podawany w dawce 5 mg 2 razy dziennie u pacjentów z AF i ≥ 1 czynnikiem ryzyka udaru, nieleczonych antagonistą witaminy K z powodu przeciwwskazań, apiksaban w porównaniu z ASA zmniejszał ryzyko udaru lub zatorowości obwodowej o ponad 50% bez istotnego wzrostu ryzyka poważnych krwawień. Częstość występowania incydentów zatorowo-zakrzepowych wśród chorych z GFR < 50 ml/min stosujących ASA i apiksaban wynosiła odpowiednio 5,8%/rok v. 2,5%/rok, natomiast wśród pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek — odpowiednio 4,5%/rok v. 1,7%/rok. Powikłania krwotoczne w grupie chorych przyjmujących apiksaban i w grupie osób leczonych za pomocą ASA występowały z taką samą częstością we wszystkich stadiach zaawansowania CKD [27]. Celem badania ARISTOTLE było porównanie apiksabanu i warfaryny w prewencji udaru lub zatorowości systemowej u pacjentów z AF oraz co najmniej 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru. Apiksaban w porównaniu z warfaryną zmniejszał ryzyko wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej o 21%, ciężkiego krwawienia o 31%, a zgonu o 11%. Na każde 1000 pacjentów leczonych przez 1,8 roku apiksaban w porównaniu z warfaryną zapobiegał udarowi u 6 osób, ciężkiemu krwawieniu u 15, a zgonowi u 8 chorych. Najkorzystniejszy efekt obserwowano w odniesieniu do udarów krwotocznych (uniknięcie u 4 na 1000 leczonych pacjentów). Z badania wyłączono pacjentów z ciężką niewydolnością nerek zdefiniowaną jako stężenie kreatyniny > 2,5 mg/dl lub GFR < 25 ml/min. W odniesieniu do częstości występowania ciężkich krwawień okazało się, że u chorych z uszkodzoną funkcją nerek redukcja ryzyka krwawień jest większa u osób stosujących apiksaban w porównaniu z pacjentami leczonymi warfaryną ($p = 0,03$) [28].

PODSUMOWANIE

Niedoszacowana pod względem zarówno ryzyka występowania udaru mózgu, jak i skuteczności profilaktyki przeciwu-

darowej jest liczna grupa chorych w 3. i 4. stadium CKD (eGFR odpowiednio 30–59 i 15–29 ml/min/1,73 m²) niebędąca bezpośrednio przedmiotem trwających i już zakończonych badań. Niespójność dowodów naukowych na temat chorych z AF na różnych etapach upośledzenia funkcji nerek jest przyczyną nieuwzględnienia w aktualnych wytycznych ESC z 2010 r. [29] specyficznych uwarunkowań dotyczących populacji osób z AF i CKD, mimo rosnącej liczby wiarygodnych danych naukowych na temat znaczenia CKD jako potencjalnego czynnika ryzyka udaru mózgu. Dyskusji są poddawane zarówno metody stratyfikacji ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawień, jak i strategie farmakoterapii w profilaktyce incydentów zatorowo-zakrzepowych. Jednocześnie należy podkreślić, że pojawia się możliwość zastosowania nowych doustnych antykoagulantów w grupie chorych z AF i CKD oraz że w każdym przypadku terapii i profilaktyki zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z CKD i AF postępowanie wymaga indywidualizacji.

Konflikt interesów: Prof. Beata Wożakowska-Kapłon — wykłady dla Boehringer Ingelheim, Bayer.

Piśmiennictwo

1. Reinecke H, Brand E, Mesters R et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20: 705–711.
2. Dąbrowski P, Mizia-Stec K, Chudek J. Migotanie przedsionków a przewlekła choroba nerek. *Kardiologia*, 2011; 69: 167–172.
3. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH et al. Prevalence of Atrial Fibrillation and Its Predictors in Nondialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010; 5: 173–181.
4. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am Heart J*, 2010; 159: 1102–1107.
5. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW et al. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011; 6: 2599–2604.
6. Lee M, Saver JL, Chang KH et al. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ*, 2010; 341: doi: 10.1136/bmj.c4249.
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001; 285: 2370–2375.
8. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1999; 22: 983–988.
9. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2369–2429.
10. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001; 285: 2864–2870.
11. Vazquez E, Sanchez-Perales C, Lozano C et al. Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am J Cardiol*, 2003; 92: 868–871.

12. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. A New risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage. The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 395–401.
13. Yang F, Chou D, Schweitzer P, Hanon S. Warfarin in hemodialysis patients with atrial fibrillation: what benefit? *Europace*, 2010; 12: 1666–1672.
14. Lai HM, Aronow WS, Kalen P et al. Incidence of thromboembolic stroke and of major bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease treated with and without warfarin. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2009; 2: 33–37.
15. Vazquez E, Sanchez-Perales C, Garcia-Cortes MJ et al. Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anticoagulants? *Int J Cardiol*, 2003; 87: 135–139.
17. Abbott KC, Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol*, 2003; 4: 1–10.
18. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*, 2010; 115: 15–20.
19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM*, 2009; 361: 1139–1151.
20. Healey JS, Eikelboom J, Wallentin L et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the RELY study. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: suppl A.
21. Wann LS, Curtis AB, January CT et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2011; 123: 104–123.
22. www.fda.gov.
23. Samama MM, Gerotziafas GT. Newer anticoagulants in 2009. *J Thromb*, 2010; 29: 92–95.
24. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *NEJM*, 2011; 365: 1557–1559.
25. Fox AA, 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. *EHJ*, 2011; 32: 2387–2394.
26. Witkowsky AK. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Thrombolysis*, 2010; 29: 182–191.
27. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *NEJM*, 2011; 364: 806–817.
28. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM*, 2011; 365: 981–992.
29. Camm Aj, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2012 [Epub ahead of print].