

ORALNA ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA KOD BOLESNIKA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM I ZAVRŠNIM STADIJUMOM HRONIČNE BUBREŽNE SLABOSTI

ORAL ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE

Jelena Simić¹

Miroslav Mihajlović¹

¹ Klinika za kardiologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Dr Jelena Simić

Klinika za kardiologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije,
Dr Subotića 13, Beograd, Srbija

simicjelena1979@gmail.com

Sažetak

Bolesnici sa završnim stadijumom bubrežne slabosti imaju povećan rizik od atrijalne fibrilacije (*Atrial Fibrillation*, AF). Hronična bubrežna insuficijencija (*Chronic kidney disease*, CKD) i AF dele nekoliko zajedničkih faktora rizika za nastanak bolesti, kao i povećan rizik od moždanog udara, sistemskih tromboembolija, velikog krvarenja i mortaliteta. Neželjeni događaji su najčešći kod bolesnika sa završnim stadijumom bubrežne slabosti. Rizici od tromboembolije i krvarenja se povećavaju sa povećanjem težine CKD kod bolesnika sa AF. Procena prednosti oralnih antikoagulansa (*Oral Anticoagulant Therapy*, OAC) u svrhu tromboprofilakse kod bolesnika sa uznapređovalom renalnom disfunkcijom je veliki izazov zbog nedostatka visokokvalitetnih dokaza iz randomizovanih kliničkih studija i oprečnih podataka iz opservacionih studija.

U ovom preglednom radu razmatrali smo primenu i efekte specifičnih OAC agenasa kod bolesnikasa AF i terminalnom bubrežnom insuficijencijom. Pored toga, dajemo stručno mišljenje o izboru optimalne OAC terapije za prevenciju moždanog udara kod ovih bolesnika.

Bolesnici sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti treba da imaju koristi od primene OAC. Treba razmotriti

upotrebu OAC kod bolesnika sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti i onih na dijalizi ili na terapiji zamene bubrega koji su pod povećanim rizikom od moždanog udara ili sistemske embolije kod svih bolesnika koji ispunjavaju uslove za OAC sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti (tj. oni bez protetskog mehaničkog srčanog zalistka ili umerene do teške stenoze mitralne valvule). Međutim, efekat ne-vitamin K oralnih antikoagulansa (*Non-vitamin K Oral Anticoagulants*, NOAC) na funkciju bubrega nije dovoljno istražen. Potrebno je više podataka da bi se bolje razumeli mehanizmi uticaja NOAC na funkciju bubrega što zahteva jasne kliničke smernice izvedene iz randomizovanih kliničkih studija.

Ključne reči: završni stadijum bubrežne slabosti, atrijalna fibrilacija, hronična bubrežna insuficijencija, oralni antikoagulansi, ne-vitamin K oralni antikoagulansi

Uvod

Najčešća dugotrajna srčana aritmija koja pogađa 2-4% globalne, odrasle populacije je atrijalna fibrilacija (AF)¹.

Bolesnici sa završnim stadijumom bubrežne slabosti, koja je definisana kao glomerularna filtracija (*Glomerular Filtration*, GF) manja od 15 mL/min² imaju povećan rizik od nastanka AF³. Atrijalna fibrilacija se javlja u do 20% bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, a do 27% bolesnika sa završnim stadijumom bubrežne slabosti, dok kod bolesnika na hemodijalizi (*Hemodialysis*, HD), peritonealnoj dijalizi (*Peritoneal Dialysis*, PD) i transplantiranih bolesnika prevalenca AF dostiže 19,6%, 14,1%, i 10,9%, redom⁴. Takođe, 40-50% bolesnika sa AF imaju CKD. Ove dve bolesti dele zajedničke faktore rizika i imaju povećan rizik od tromboembolije, moždanog udara, krvarenja i mortaliteta¹. Neželjeni događaji su najčešći kod bolesnika sa završnim stadijumom bubrežne slabosti⁴. Rizik od tromboembolije i krvarenja se povećava sa povećanjem stepena CKD kod bolesnika sa AF⁵.

Kod bolesnika sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti, incidenca ishemijskog moždanog udara se povećava tri puta⁶, dok bolesnici sa AF na hemodijalizi imaju 30% veći rizik od moždanog udara ili cerebrovaskularnih događaja⁷.

Oralna antikoagulantna terapija se preporučuje za prevenciju moždanog udara kod bolesnika sa AF koji imaju CHA₂DS₂-VASc skor [Kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija, starost ≥ 75 godina (udvostručeno), dijabetes melitus, prethodni moždani udar, prolazni ishemijski napad ili sistemska tromboembolija (udvostručeno), vaskularna bolest, starost od 65 do 74 godine, kategorija pola (žene)] od 2 ili više kod muškaraca ili 3 ili više kod žena⁸. Međutim, primena oralne antikoagulantne terapije kod bolesnika sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti je poseban izazov, jer takvi bolesnici nisu uključivani u registracione randomizovane studije koje su ispitivale efekte OAC u tromboprolifaksi kod bolesnika sa AF⁹⁻¹¹.

Oralna antikoagulantna terapija kod bolesnika sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti

Bolesnici sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti imaju značajno povećan rizik od ishemijskog moždanog udara¹², na osnovu čega bi se moglo zaključiti da su ovi bolesnici ciljna populacija za primenu oralne antikoagulantne terapije za tromboprolifaksu. Međutim, procena koristi primene OAC kod ovih bolesnika je izazov jer bolesnici sa završnim stadijumom bubrežne slabosti imaju značajno povišen rizik od krvarenja i bez primene OAC terapije¹³. U jednoj kohortnoj studiji sa 132.372 bolesnika je pokazano da je CKD povezana sa povećanim rizikom od moždanog udara ili sistemske tromboembolije i krvarenja kod bolesnika sa AF, a primena antagonista vitamina K (*Vitamin K Antagonist*, VKA) je povezana sa smanjenim rizikom od moždanog udara ili sistemske tromboembolije i povećanim rizikom od krvarenja¹⁴.

Bolesnicima sa AF na hemodijalizi se tradicionalno daju VKA. Kod bolesnika sa značajnim oštećenjem bubrega primena VKA varira od 2% u Nemačkoj do 37% u Kanadi¹⁵, a varijabilnost u primeni VKA je posledica neizvesnosti u pogledu rizika i koristi od primene VKA. Većina studija je pokazala da bolesnici sa završnim stadijumom bubrežne slabosti mogu imati štete od primene VKA¹⁶⁻¹⁸. Za razliku od ovih studija, jedna studija je pokazala da primena OAC dovodi do smanjenja mortaliteta, tromboembolije i moždanog udara kod bolesnika sa AF i CKD¹⁹. Jedna retrospektivna studija na 4.286 bolesnika sa AF na hemodijalizi je pokazala da VKA mogu smanjiti rizik od smrti od svih uzroka i ishemijskog moždanog udara²⁰, ali istovremena upotreba heparina tokom dijalize otežava prilagođavanje doze leka²¹. Nasuprot tome je jedna objedinjena analiza 14 opservacionih studija pokazala da je primena VKA povezana sa povećanom stopom krvarenja i da nema značajnog smanjenja rizika od tromboembolije kod bolesnika na hemodijalizi²².

Metaanaliza 15 studija koje su uključivale 47.480 bolesnika sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti pokazala je da upotreba VKA nije značajno smanjila rizik od ishemijskog moždanog udara, ali je rizik od hemoragijskog moždanog udara značajno povećan²³. Druga metaanaliza od 12 studija na 17.380 bolesnika sa AF na hemodijalizi koji uzimaju VKA je pokazala zanemarljivo smanjenje rizika od moždanog udara i povećanje rizika od krvarenja i od hemoragijskog infarkta, a nije primećena značajna razlika u ukupnom mortalitetu²⁴. Jedna kohortna studija koja upoređuje rizik od moždanog udara i tromboembolije kod bolesnika sa CKD i AF koji uzimaju ne-vitamin K oralnih antikoagulansa i onih bez oralne antikoagulantne terapije je pokazala da lečenje apiksabanom nije bilo povezano sa manjim rizikom od moždanog udara ili sistemske tromboembolije, ali je bilo povezano sa većim rizikom od fatalnog ili intrakranijalnog krvarenja²⁵.

Treba istaći da kod 12% bolesnika sa AF koji uzimaju OAC može doći do napredovanja oštećenja bubrežne funkcije do teškog stepena²⁶. Takođe, pacijenti sa teškim oštećenjem bubrega isključeni su iz randomizovanih studija.

Procena rizika od krvarenja i koristi od OAC kod bolesnika sa uznapredovalom bubrežnom disfunkcijom je poseban izazov, zbog nedostatka visokokvalitetnih dokaza iz randomizovanih kliničkih studija i suprotstavljenih opservacionih podataka²⁷. Ni u najnovijim smernicama za dijagnostiku i lečenje AF, Evropskog udruženja kardiologa se ne preporučuje primena NOAC kod bolesnika sa završnim stadijumom bubrežne slabosti²⁸. Takođe, nema podataka o upotrebi oralnih antikoagulansa koji nisu antagonisti vitamina K kod bolesnika sa AF nakon transplantacije bubrega²⁹.

Upotreba NOAC je povoljnija od upotrebe VKA u pogledu promene bubrežne funkcije tokom vremena, na šta ukazuje sve veći broj dokaza³⁰. U ovom pregledu izveštavamo o uticaju specifičnih OAC agenasa kod bolesnika sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti, takođe i o optimalnoj OAC terapiji za prevenciju moždanog udara kod ove populacije bolesnika.

Antagonisti vitamina K

Antagonisti vitamina K se uglavnom metabolišu u jetri, ali je njihov efekat na bubrege značajan. Takozvana „Nefropatija povezana sa varfarinom“ je posledica poremećene barijere glomerularne filtracije, što dovodi do krvarenja u Bowmanov prostor i agregacije crvenih krvnih zrnaca u tubulima sa posledičnom opstrukcijom i ishemijom tubula³¹. Pored toga, upotreba VKA može dovesti do akutne nefropatije sa ili bez hematurije, a dok povećana kalcifikacija krvnih sudova koja nastaje usled vitamin K zavisne inhibicije matriks proteina gama-karboksilglutamata, može dovesti do oštećenja mikrocirkulacije bubrega i pada GF³². Antagonist vaskularne kalcifikacije je matriksni Gla protein (*matrix Gla protein*, MGP), koji zahteva vitamin K za svoju karboksilaciju³³. Nedostatak vitamina K, upotreba antagonista vitamina K i nekarboksilovani MGP su svi povezani sa kalcifikacijom

krvnih sudova bubrega³⁴. Takođe, upotreba VKA kod bolesnika sa završnim stadijumom bubrežne slabosti dovodi do vaskularne kalcifikacije, jer ovi bolesnici imaju preopterećenje kalcijumom, a to dovodi do gubitka glatkih mišićnih ćelija u zidovima krvnih sudova³⁵. Upotreba varfarina kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom može izazvati i kalcifikaciju, stanje koje se karakteriše taloženjem kalcijuma u arterijama i tkivima - čiji mehanizam nije u potpunosti poznat, ali predstavlja najozbiljniju komplikaciju kalcifikacije zidova krvnih sudova³⁶⁻³⁸.

Jedna retrospektivna opservaciona studija je pokazala da upotreba VKA kod bolesnika na hemodijalizi dovodi češće do krvarenja nego kod onih bolesnika koji nisu na HD. U toj studiji, češće krvarenje nije primećeno kod bolesnika na HD koji su uzimali VKA, nego kod onih bolesnika na HD koji nisu uzimali VKA, a zaključeno je da je završni stadijum bubrežne slabosti faktor češćih krvarenja³⁹.

Kod bolesnika na terapiji HD, primena VKA je otežana jer hronično uremično stanje koje je prisutno kod ove populacije bolesnika utiče na stabilnost međunarodnog normalizovanog odnosa (*International Normalized Ratio*, INR). Poremećena je regulacija izoenzima citohroma P450⁴⁰. U stvari, doza VKA potrebna za održavanje ciljnog INR-a se smanjuje kako funkcija bubrega opada⁴¹. Labilan INR kod bolesnika na hemodijalizi čini varfarin manje efikasnim u smanjenju rizika od moždanog udara i dovodi do povećanog rizika od krvarenja⁴². Pored toga, bolesnici na HD često imaju više komorbiditeta i koriste više lekova koji mogu da utiču na INR⁴³. Na kraju, doza VKA potrebna za održavanje ciljnog INR-a se smanjuje kako funkcija bubrega opada, zbog poremećene regulacije izoenzima citohroma P450^{40, 41}.

S obzirom da bolesnici sa klirensom kreatinina (*Creatinine Clearance*, CrCl) 15 - 29 mL/min nisu uključivani u većinu randomizovanih kliničkih studija koje su ispitivale OAC, postoji samo nekoliko studija za bolesnike u završnoj fazi oštećenja bubrežne funkcije sa CrCl ≤ 15 mL/min ili na dijalizi, dok opservacioni podaci dovode u pitanje kliničku korist OAC^{1, 10}. Kod bolesnika na hemodijalizi sa AF, primena OAC se zasniva na podacima iz opservacionih studija koji su kontradiktorni jer nisu pokazali da primena VKA ima prednost u prevenciji moždanog udara u odnosu na one bolesnike koji ne primaju VKA, ali su pokazali da postoji povećan rizik od krvarenja kod onih koji uzimaju antikoagulanse⁴³. S toga se

savetuje individualizovan pristup kada se započinje antikoagulantna terapija kod bolesnika sa terminalnim stadijumom oštećenja funkcije bubrega⁴⁴.

Ne-vitamin K oralni antikoagulansi

Smernice Evropskog udruženja kardiologa iz 2020. godine o dijagnozi i lečenju AF preporučuju NOAC za prevenciju moždanog udara kod bolesnika sa AF i CKD, sa izuzetkom uznapredovale CKD, definisane kao CrCl < 15 mL/min^{1, 27}. Svi NOAC se značajno eliminišu putem bubrega²⁷. Dabigatran se eliminiše preko bubrega do 80%, dok se inhibitori faktora Xa eliminišu putem bubrega 25% do 50%. Rivaroksaban, apiksaban i edoksaban su visoko vezani za proteine, dok se dabigatran malo vezuje za proteine i može se dijalizirati^{45, 46}. Preporučuje se praćenje nivoa NOAC u plazmi kod bolesnika sa završnim stadijumom bubrežne slabosti⁴⁷. Doza NOAC se prilagođava bubrežnoj funkciji na osnovu Cockcroft-Gaultove jednačine. Kod bolesnika sa CrCl od 15-29 mL/min, apiksaban, edoksaban i smanjena doza rivaroksabana mogu se koristiti u Evropi⁴⁷.

Opservacione studije sugerišu da bolesnici sa završnim stadijumom bubrežne slabosti mogu imati smanjen rizik od krvarenja kod onih koji uzimaju NOAC u poređenju sa onima koji uzimaju VKA. Zaštitni efekat NOAC kod bolesnika sa AF ogleda se u usporavanju progresije bubrežne bolesti^{48, 49}. Dabigatran, rivaroksaban i apiksaban u manjoj meri dovode do smanjenja GF za ≥ 30% od početnih vrednosti, akutne povrede bubrega ili udvostručavanja serumskog kreatinina^{48, 49}. Pokazalo se da rivaroksaban i dabigatran imaju nefroprotektivni efekat⁵⁰. Takođe, prilikom upotrebe NOAC potrebno je redovno praćenje bubrežne funkcije kako bi se doza NOAC u skladu sa tim prilagodila, a ako je bubrežna funkcija oštećena, potrebno je češće praćenje od jednom godišnje, posebno ukoliko postoje dodatni faktori rizika (tabela 1)²⁹.

Poređenje VKA i NOAC kod pacijenata sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti

Nekoliko randomizovanih kliničkih studija upoređuju efikasnost i bezbednost primene NOAC i VKA kod bolesnika sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti (tabela 2). U

Tabela 1. Doziranje NOAC kod pacijenata sa AF i uznapredovalom bubrežnom disfunkcijom

CrCl	Dabigatran	Rivaroksaban	Edoksaban	Apiksaban
< 30 mL/min	NE	15 mg	30 mg	5 mg BID 2,5 mg BID
< 15 mL/min	Kontraindikovano prema kratkim uputstvima Veoma ograničeni objavljeni podaci o ishodu RCTs dostupnih za VKA ili NOAC Individualizovan, multidisciplinarni pristup Angažovanje pacijenata, zajedničko donošenje odluka, uključujući informacije o situaciji koja nije dozvoljena APIKSABAN - 2,5 mg BID samo kada je ≥ 2: • godine ≥ 80 • ≤ 60 kg • Kreatinin ≥ 133 µmol/L			

Legenda: NOAC (Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant) - ne-vitamin K oralni antikoagulansi; AF (Atrial Fibrillation) - atrijska fibrilacija; CrCl (Creatinine Clearance) - klirens kreatinina; BID (bis in die) - dva puta dnevno; RCTs (Randomized Clinical Trials) - randomizovana klinička ispitivanja; VKA (Vitamin K Antagonist) - antagonisti vitamina K.

Tabela 2. RCTs koje upoređuju efikasnost i bezbednost NOAC i VKA među pacijentima sa AF i ESKD

Studija	Godina	Veličina kohorte	Dizajn studije	Trajanje praćenja	Glavni nalazi
AXADIA-AFNET 8 ⁵³	2022.	97	prospektivno randomizovano ispitivanje	1,27 godina	- Kompozitni primarni bezbednosni ishodi su se desili kod 22 pacijenata (45,8%) na apiksabanu i kod 25 pacijenata (51,0%) na VKA (HR, 0,93 [95% CI, 0,53-1,65]; $P_{\text{noninferiority}}=0,157$). - Kompozitni primarni ishodi efikasnosti desili su se kod 10 pacijenata (20,8%) na apiksabanu i kod 15 pacijenata (30,6%) na VKA ($P=0,51$; log-rank). - Nije bilo značajnih razlika u pogledu pojedinačnih ishoda (smrtnost od svih uzroka, 18,8% prema 24,5%; veliko krvarenje, 10,4% prema 12,2%; i infarkt miokarda, 4,2% prema 6,1%, respektivno).
RENAL-AF ⁵⁴	2022.	154	Prospektivno, randomizovano, otvoreno ispitivanje	0,92 godina	- Jednogodišnje stope većeg ili klinički relevantnog nevelikog krvarenja bile su 32% i 26% u grupama apiksabana i varfarina, respektivno (HR, 1,20 [95% CI, 0,63-2,30]), dok su jednogodišnje stope za moždani udar ili sistemsku emboliju bile 3,0% i 3,3% u grupama apiksabana i varfarina, respektivno. - Smrt je bila najčešći veliki događaj u grupi koja je primala apiksaban (21) pacijent 26%, varfarin (13) pacijenata 18%. - Farmakokinetička podstudija uključila je ciljnih 50 pacijenata. Srednja stabilna 12-časovna površina ispod krive bila je 2,475 ng/mL×h (10 do 90 percentila, 1,342-3,285) za 5 mg apiksabana dva puta dnevno i 1,269 ng/mL×h (10 do 90 percentila, 615-1,946) za 2,5 mg apiksabana dva puta dnevno.
Valkyrie ⁶⁴	2021.	132	randomizovano, prospektivno, otvoreno interventno kliničko ispitivanje	1,88 godina	- Primarna krajnja tačka se desila sa stopom od 63,8 na 100 čoveko-godina u VKA grupi, 26,2 na 100 čoveko-godina u grupi koja je primala rivaroksaban, i 21,4 na 100 čoveko-godina u grupi koja je primala rivaroksaban i vitamin K2. - Procenjena konkurentna HR prilagođena riziku za primarnu krajnju tačku bila je 0,41 (95% CI, 0,25 do 0,68; $P=0,0006$) u grupi rivaroksabana i 0,34 (95% CI, 0,19 do 0,61; $P=0,0003$) u grupi rivaroksabana vitamin K2, u poređenju sa VKA grupom. - Smrt od bilo kog uzroka, srčana smrt i rizik od moždanog udara nisu se razlikovali između grupa, ali se simptomatska ishemija ekstremiteta javljala značajno ređe sa rivaroksabanom nego sa VKA. - Nakon prilagođavanja za rizik od smrti, HR za životno ugrožavajuće i veliko krvarenje u poređenju sa VKA grupom bio je 0,39 (95% CI, 0,17 do 0,90; $P=0,03$) u grupi rivaroksabana, 0,48 (95% CI, 0,22 do 1,08; $P=0,08$) u grupi rivaroksabana i vitamina K2 i 0,44 (95% CI, 0,23 do 0,85; $P=0,02$) u grupi rivaroksabana.

Legenda: RCTs (Randomized Clinical Trials) - randomizovana klinička ispitivanja; **NOAC** (Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant) - ne-vitamin K oralni antikoagulansi; **VKA** (Vitamin K Antagonist) - antagonisti vitamina K; **AF** (Atrial Fibrillation) - atrijalna fibrilacija; **ESKD** (End Stage Kidney Disease) - završni stadijum bubrežne bolesti; **HR** (Hazard Ratio) - koeficijent opasnosti; **CI** (Confidence Interval) - interval poverenja.

ovim studijama je pokazano da upotreba NOAC ne povećava rizik od krvarenja ili mortaliteta u poređenju sa VKA. Takođe su pokazale da upotreba NOAC smanjuje rizik od ishemijskog moždanog udara u poređenju sa VKA. Jedna metaanaliza sa bolesnicima na hemodijalizi sa AF koji su uzimali VKA pokazala je da su oni imali 1,2 puta povećan rizik od ishemijskog moždanog udara⁵¹.

U velikoj retrospektivnoj kliničkoj studiji na 25.523 bolesnika sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti na hemodijalizi, uključujući 2.351 bolesnika na apiksabanu i 23.172 bolesnika na varfarinu, apiksaban od 5 mg, dva puta dnevno je bio povezan sa značajno nižim stopama ishemijskog moždanog udara, sistemske embolije i mortaliteta u odnosu na VKA ili smanjenu dozu apiksabana od 2,5 mg, dva puta dnevno. Pored toga, apiksaban u obe doze je bio povezan sa nižim stopama velikog krvarenja u odnosu na VKA, dok je standardna doza apiksabana bila povezana sa nižim stopama tromboembolijskih događaja i mortaliteta⁵².

AXADIA-AFNET 8 studija (*Compare Apixaban and Vitamin K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation and End-Stage Kidney Disease*) u kojoj su upoređivani apiksaban 2,5 mg dva puta dnevno i VKA kod bolesnika sa AF i završnim stadijumom bubrežne bolesti (*End Stage Kidney Disease*, ESKD) nije pokazana razlika u ishodima bezbednosti (kompozitni primarni bezbednosni ishod podrazumevao je veliko krvarenje, klinički značajno neveliko krvarenje ili smrt od svih

uzroka) i efikasnosti (kompozitni ishod ishemijski moždani udar, smrt od svi uzroka, infarkt miokarda i duboku vensku trombozu ili plućnu emboliju)⁵³.

Ispitivanje RENAL-AF (*Renal Hemodialysis Patients Allocated Apixaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation*) nije pokazalo značajne razlike u bezbednosti i efikasnosti između apiksabana i varfarina kod bolesnika na hemodijalizi sa AF. U ovom ispitivanju primarni ishod je bio vreme do velikog ili klinički relevantnog nevelikog krvarenja, a sekundarni ishodi uključivali su moždani udar, mortalitet i farmakokinetiku apiksabana. Ovo ispitivanje nije pokazalo vezu između farmakokinetičkih nivoa i kliničkih događaja, a klinički relevantno krvarenje je bilo ≈ 10 puta češće od moždanog udara ili sistemske embolije, ali ovo ispitivanje je prekinuto i nema podataka dobijenih iz randomizovanih kliničkih studija o upotrebi OAC kod bolesnika sa AF posle transplantacije bubrega⁵⁴.

Subanaliza ARISTOTLE studije (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) na 97 bolesnika pokazala je da apiksaban ima sličnu efikasnost i bezbednost u grupi bolesnika sa AF i CrCl 25-30 mL/min⁵⁵. Takođe je pokazano da se bezbednost apiksabana u poređenju sa varfarinom povećava sa smanjenjem funkcije bubrega⁵⁶.

Tabela 3. RCTs koje su u toku i koje upoređuju efikasnost i bezbednost NOAC i VKA među pacijentima sa AF i ESKD

Naziv studije	Sponzor i ClinicalTrials.gov identifikacioni broj	Tip studije	Populacija i predviđeni broj uključenih bolesnika	Intervencija	Komparator	Primarni cilj efikasnosti studije	Primarni cilj bezbednosti studije	Status
VISIONAIRE	Hospital Sirio-Libanes NCT06402851	otvoreno interventno kliničko ispitivanje	AF i ZSBS bez HD 1.500	VKA ili Edoksaban 30 mg	Bez OAC	Vreme do kompozitnog ishoda moždani udar ili sistemski embolizam	Veliko ili klinički relevantno ne-veliko krvarenje po ISTH* kriterijumu	Još uvek se ne regrutuju bolesnici
SACK	Region Stockholm NCT05679024	otvoreno interventno kliničko ispitivanje	AF i ESKD sa ili bez HD 1.000-1.500	Apiksaban 2,5 mg dva puta dnevno	Bez antikoagulacije	Vreme do ishemijskog moždanog udara	Vreme do intrakranijalnog ili fatalnog krvarenja	U toku uključivanje
SAFE-D	Unity Health Toronto NCT03987711	otvoreno kliničko ispitivanje Pilot studija Faze 2	AF na HD 151	Varfarin ili Apiksaban 5 mg, dva puta dnevno (ili 2,5 mg dva puta kod odabranih učesnika)	Bez antikoagulacije	Procena izvodljivosti sprovođenja randomizovano kontrolisane studije	/	Završeno uključivanje
AVK-DIAL	University hospital, Strasburg, France NCT02886962	otvoreno kliničko prospektivno ispitivanje	AF i HD 855	VKA	Bez antikoagulacije	/	Kumulativna incidencija ozbiljnog krvarenja i tromboze	Nepoznat status

Legenda: RCTs (*Randomized Clinical Trials*) - randomizovana klinička ispitivanja; **NOAC** (*Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant*) - ne-vitamin K oralni antikoagulansi; **VKA** (*Vitamin K Antagonist*) - antagonisti vitamina K; **AF** (*Atrial Fibrillation*) - atrijalna fibrilacija; **ESKD** (*End Stage Kidney Disease*) - završni stadijum bubrežne bolesti; **HD** (*Hemodialysis*) - hemodijaliza; **OAC** (*Oral Anticoagulation Therapy*) - oralni antikoagulansi; ***ISTH** kriterijum za krvarenje: fatalno krvarenje i/ili simptomatsko krvarenje u kritično područje ili organ, kao na primer intrakranijalno, intraspijalno, intraokularno, retroperitonealno, intra-aurikularno ili perikardno, ili intramuskularno sa compartment sindromom i/ili krvarenje koje uzrokuje pad vrednosti hemoglobina za ≥ 20 g/L ili krvarenje koje zahteva primenu ≥ 2 jedinice transfuzije krvi ili eritrocita.

Apiksaban je odobren u Sjedinjenim Američkim Državama za bolesnike sa završnim stadijumom bubrežne slabosti⁴⁴. Režim doziranja od 5 mg, dva puta dnevno je odobren kod bolesnika zavisnih od dijalize⁵⁷. Podaci iz opservacionih studija pokazuju da je apiksaban bezbedna alternativa varfarinu u smanjenju rizika od moždanog udara kod bolesnika sa AF na hemodijalizi⁵². Jedna retrospektivna klinička studija koja je upoređivala apiksaban sa VKA kod bolesnika sa završnim stadijumom bubrežne slabosti i AF koji su na hemodijalizi, pokazala je da upotreba standardne doze apiksabana može biti povezana sa manjim rizikom od velikog krvarenja i smanjenjem tromboembolijskog rizika i mortaliteta u odnosu na VKA⁵².

U jednoj studiji na 132 bolesnika sa AF na hemodijalizi, nisu primećene značajne razlike između onih koji su primali NOAC u odnosu na one koji su primali VKA u primarnoj krajnjoj tački efikasnosti ili bezbednosti. Takođe, nisu primećene značajne razlike između pojedinačnih ishoda, kao što su rizik od hemoragijskog moždanog udara, velikog krvarenja, akutnog koronarnog sindroma, kardiovaskularnog mortaliteta ili smrtnosti od svih uzroka. Nije bilo razlike ni u riziku od manjeg krvarenja i gastrointestinalnog krvarenja. Niži rizik od ishemijskog moždanog udara primećen je kod bolesnika koji su primali NOAC, ali razlika nije dostigla statistički značaj⁵⁸.

Jedna metaanaliza je pokazala da su rivaroksaban i apiksaban povezani sa manjim rizikom od smrtnosti od svih uzroka i gastrointestinalnog krvarenja u odnosu na varfarin kod pacijenata sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti, i da nema značajne razlike u riziku od sistemske embolije i ishemijskog moždanog udara⁵⁹. Rivaroksaban 15 mg/dan je odobren u Sjedinjenim Američkim Državama za bolesnike sa završnim stadijumom bubrežne slabosti⁶⁰.

U RE-LY studiji (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) je pokazano da se sa pogoršanjem

bubrežne funkcije povećava rizik od krvarenja sa dabigatranom u poređenju sa varfarinom⁶¹. Takođe je u jednoj analizi ove studije pokazano da dabigatran može dovesti do sporijeg napredovanja bubrežne funkcije u poređenju sa varfarinom, čak i kod bolesnika koji su uključeni u studiju sa težim oštećenjem bubrežne funkcije⁹. U drugoj studiji je pokazano da je kod bolesnika sa završnim stadijumom bubrežne slabosti, dabigatran manje bezbedan od varfarina⁶².

Studije iz stvarnog sveta i randomizovanih kliničkih studija su pokazale manji pad bubrežne funkcije kod bolesnika koji su uzimali NOAC, nego kod bolesnika koji su uzimali VKA. Multicentrična retrospektivna klinička studija je pokazala da su NOAC u poređenju sa VKA kod bolesnika sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti povezani sa smanjenim stopama bubrežnih događaja (smanjenje GF, udvostručenje kreatinina, progresija do hemodijalize i veliki neželjeni događaji), uključujući i kada se koristi apiksaban u standardnim dozama⁶³. One su pokazale da su rivaroksaban ili apiksaban podjednako bezbedni i efikasni kao VKA kod bolesnika sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti⁵⁹. Takođe, NOAC imaju bolji profil rizika i koristi od VKA i imaju predvidljiviju antikoagulaciju proporcionalnu dozi, što je posebno važno kod bolesnika na hemodijalizi koji imaju lošu kontrolu antikoagulacije sa VKA.

U toku su studije faze 2 ili otvorene studije jednog centra koje procenjuju efikasnost i bezbednost OAC kod bolesnika sa završnim stadijumom bubrežne slabosti čije su karakteristike prikazane u tabeli 3. Iako su sve subanalize i studije u toku važne jer će dati signale za dalje ispitivanje, za konačan odgovor na višedecenijsko važno pitanje kliničkog benefita primene OAC kod bolesnika sa završnim stadijumom bubrežne slabosti, biće potrebna internacionalna, dvostruko slepa randomizovana studija na većem uzorku⁶⁴.

Zaključak

Izabrati odgovarajući OAC kod bolesnika sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti predstavlja veliki izazov za lekara. Potrebno je razmotriti upotrebu OAC u skladu sa smernicama za dijagnostiku i lečenje AF, Evropskog udruženja kardiologa kod bolesnika sa završnim stadijumom bubrežne slabosti i onih na hemodijalizi ili na terapiji zamene bubrega koji imaju povećan rizik od moždanog udara ili sistemske embolije kod svih bolesnika sa AF i završnim stadijumom bubrežne slabosti koji ispunjavaju uslove za OAC (oni bez protetskog mehaničkog srčanog zalistka ili umerene do teške stenoze mitralne valvule). Dostupni dokazi sugerišu da upotreba NOAC dovodi do sporijeg pogoršanja bubrežne funkcije u poređenju sa VKA. Takođe, trenutni dokazi sugerišu da su NOAC bezbedni i efikasni kao VKA kod bolesnika sa AF i CKD, ali će za definitivnu promenu smernica za primenu antikoagulacije kod bolesnika sa završnim stadijumom bubrežne slabosti biti potrebna dalja ispitivanja. Međutim, da bi se bolje razumeli mehanizmi različitih efekata specifičnih NOAC agensa kod bolesnika sa završnim stadijumom bubrežne slabosti, potrebno je više podataka i na taj način bi se mogao postići optimalan izbor specifičnog OAC agensa kod pojedinačnih bolesnika.

Abstract

Patients with end-stage kidney failure have an increased risk of atrial fibrillation (AF). Chronic kidney disease (CKD) and AF share several common risk factors for the onset of the disease, as well as an increased risk of stroke, systemic thromboembolism, major bleeding and mortality. Adverse events are most common in patients with end-stage kidney disease. The risks of thromboembolism and bleeding increase with increasing severity of CKD in patients with AF. Evaluation of the advantages of oral anticoagulants (OAC) for thromboprophylaxis in patients with advanced kidney dysfunction, is a big challenge due to its deficiency of high-quality evidence from randomized clinical trials and conflicting data from observational studies. In this review, we considered the use and effects of specific OAC agents in patients with AF and end-stage kidney disease. In addition, we provide an expert opinion on the choice of optimal OAC therapy for the prevention of stroke in these patients.

Patients with AF and end-stage kidney disease should benefit from the use of OAC. The use of OACs should be considered in patients with AF and end-stage kidney disease and those on dialysis or kidney replacement therapy who are at increased risk of stroke or systemic embolism in all patients eligible for OACs with AF and end-stage kidney disease (ie. those without a prosthetic mechanical heart valve or moderate to severe mitral valve stenosis). However, the effect of non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) on kidney function has not been sufficiently investigated. More data are needed to better understand the mechanisms of NOAC effects on kidney function, which requires clear clinical guidelines derived from randomized clinical trials.

Keywords: end-stage kidney failure, atrial fibrillation, chronic kidney disease, oral anticoagulants, non-vitamin K oral anticoagulants

Literatura

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
2. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019;322(13):1294-304.
3. Winkelmayer WC, Patrick AR, Liu J, Brookhart MA, Setoguchi S. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(2):349-57.
4. Matusik PT, Heleniak Z, Undas A. Anticoagulant Treatment in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: Practical Issues. *Anatol J Cardiol*. 2022;26(12):857-63.
5. Magnocavallo M, Bellasi A, Mariani MV, Fusaro M, Ravera M, Paoletti E, et al. Thromboembolic and Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients with Chronic Kidney Disease: Role of Anticoagulation Therapy. *J Clin Med*. 2020;10(1).
6. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(10):3816-22.
7. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*. 2010;77(12):1098-106.
8. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;154(5):1121-201.
9. Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(23):2481-93.
10. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S, et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(24):2888-99.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
12. Wetmore JB, Ellerbeck EF, Mahnken JD, Phadnis M, Rigler SK, Mukhopadhyay P, et al. Atrial fibrillation and risk of stroke in dialysis patients. *Ann Epidemiol*. 2013;23(3):112-8.
13. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT Jr, Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003;64(2):603-9.
14. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-35.
15. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2009;119(10):1363-9.
16. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(10):2223-33.
17. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2662-8.
18. Sood MM, Larkina M, Thumma JR, Tentori F, Gillespie BW, Fukuhara S, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int*. 2013;84(3):600-8.
19. Lai HM, Aronow WS, Kalen P, Adapa S, Patel K, Goel A, 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;2:33-7.
20. Kai B, Bogorad Y, Nguyen LN, Yang SJ, Chen W, Spencer HT, et al. Warfarin use and the risk of mortality, stroke, and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(5):645-51.
21. Yang F, Hellyer JA, Than C, Ullal AJ, Kaiser DW, Heidenreich PA, et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart*. 2017;103(11):818-26.
22. Harel Z, Chertow GM, Shah PS, Harel S, Dorian P, Yan AT, et al. Warfarin and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2017;33(6):737-46.
23. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
24. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2017;184:37-46.
25. Mavranakas TA, Garlo K, Charytan DM. Apixaban versus No Anticoagulation in Patients Undergoing Long-Term Dialysis with Incident Atrial Fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(8):1146-54.
26. Fanola CL, Mooney D, Cowan AJ, Ko D, Sisson EK, Henault LE, et al. Incidence of severe renal dysfunction among individuals taking warfarin and implications for non-vitamin K oral anticoagulants. *Am Heart J*. 2017;184:150-5.
27. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol*. 2019;42(8):774-82.
28. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns H, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024.
29. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93.
30. Simic J, Mihajlovic M, Zec N, Kovacevic V, Marinkovic M, Mujovic N, et al. The impact of anticoagulation therapy on kidney function in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2023;21(12):937-45.
31. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*. 2011;80(2):181-9.
32. Tantisattamo E, Han KH, O'Neill WC. Increased vascular calcification in patients receiving warfarin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(1):237-42.
33. Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Heidenreich S, et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(2):186-95.
34. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, Vermeer C, Booth SL, Xu D, et al. Vitamin K-Dependent Carboxylation of Matrix Gla Protein Influences the Risk of Calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1717-22.
35. Shroff RC, McNair R, Figg N, Skepper JN, Schurgers L, Gupta A, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation*. 2008;118(17):1748-57.
36. Galloway PA, El-Damanawi R, Bardsley V, Pritchard NR, Fry AC, Ojha SK, et al. Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patients with end-stage renal disease. *Nephron*. 2015;129(3):197-201.
37. Han KH, O'Neill WC. Increased Peripheral Arterial Calcification in Patients Receiving Warfarin. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1).
38. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial*. 2002;15(3):172-86.
39. Phelan PJ, O'Kelly P, Holian J, Walshe JJ, Delany C, Slaby J, et al. Warfarin use in hemodialysis patients: what is the risk? *Clin Nephrol*. 2011;75(3):204-11.
40. Albrecht D, Turakhia MP, Ries D, Marbury T, Smith W, Dillon D, et al. Pharmacokinetics of Tecarfarin and Warfarin in Patients with Severe Chronic Kidney Disease. *Thromb Haemost*. 2017;117(11):2026-33.
41. Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, Anderson AM, Crowley MR, Baird MF, et al. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(5):823-31.
42. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(23):2471-82.

43. Konigsbrugge O, Ay C. Atrial fibrillation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: Magnitude of the problem and new approach to oral anticoagulation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(4):578-88.
44. De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in haemodialysis patients with atrial fibrillation: evidence and opinion. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(11):2072-9.
45. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost.* 2012;107(5):838-47.
46. Van Ryn J, Goss A, Haul N, Wienen W, Pripke H, Nar H, et al. The discovery of dabigatran etexilate. *Front Pharmacol.* 2013;4:12.
47. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-76.
48. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(21):2621-32.
49. Yao X, Inselman JW, Ross JS, Izem R, Graham DJ, Martin DB, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Across Kidney Function in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13(10):e006515.
50. Kreutz R, Deray G, Floege J, Gwechenberger M, Hahn K, Luft AR, et al. Rationale and design of XARENO: XA inhibition in RENal patients with non-valvular atrial fibrillation. *Observational registry.* *Kardiolog Pol.* 2021;79(11):1265-7.
51. Li J, Wang L, Hu J, Xu G. Warfarin use and the risks of stroke and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(8):706-13.
52. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhavne N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018;138(15):1519-29.
53. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, Breithardt G, Echterhoff HH, Gerss J, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation.* 2023;147(4):296-309.
54. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, Gallup D, Dignacco P, Mussina K, et al. Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2022;146(23):1735-45.
55. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, Hohnloser SH, Wojdyla DM, Garonzik S, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2020;141(17):1384-92.
56. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, 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):2821-30.
57. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(7):2241-8.
58. De Vriese AS, Caluwe R, Van Der Meersch H, De Boeck K, De Bacquer D. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(6):1474-83.
59. Chen C, Cao Y, Zheng Y, Dong Y, Ma J, Zhu W, et al. Effect of Rivaroxaban or Apixaban in Atrial Fibrillation Patients with Stage 4-5 Chronic Kidney Disease or on Dialysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35(2):273-81.
60. Grandone E, Aucella F, Barcellona D, Brunori G, Forneris G, Gesele P, et al. Position paper on the safety/efficacy profile of direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease. Consensus document from the SIN, FCSA and SISET. *Blood Transfus.* 2020;18(6):478-85.
61. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, 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):961-70.
62. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation.* 2015;131(11):972-9.
63. Lin Y, Chao TF, Tsai ML, Tseng CJ, Wang TH, Chang CH, et al. Cardiovascular and renal outcomes in patients with atrial fibrillation and stage 4-5 chronic kidney disease receiving direct oral anticoagulants: a multicenter retrospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis.* 2023.
64. De Vriese AS, Caluwe R, Bailleul E, De Bacquer D, Borrey D, Van Vlem B, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1):91-8.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 05. 11. 2024.

Prihvaćeno: 20. 11. 2024.

Onlajn: 31. 12. 2024.