

# 慢性肾脏病患者口服抗凝药物临床应用的研究进展

杨富蓉<sup>1</sup>, 钱懿轶<sup>2</sup>, 周晓倩<sup>1</sup>, 杨松焯<sup>1</sup>, 陈韦兆<sup>2</sup>, 翁稚颖<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明

<sup>2</sup>云南省阜外心血管病医院药剂科, 云南 昆明

收稿日期: 2023年5月13日; 录用日期: 2023年6月7日; 发布日期: 2023年6月15日

## 摘要

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已然成为一个全球公认的公共卫生问题, 普遍认为CKD和心脑血管疾病(cerebrovascular disease, CVD)会互相影响彼此相关的结局, 合理管理CVD可以延缓CKD病情进展, 随着维生素K拮抗剂华法林的广泛应用和新型口服抗凝药物的引入, 在预防血栓栓塞发生的同时也可能增加并发肾损伤的风险, 并且在晚期CKD患者中, 口服抗凝药的应用以及根据肾功能进行剂量调整的争议依然存在。本文对目前CKD患者口服抗凝药物的应用进行综述, 旨在为肾功能受损患者提供个性化的治疗决策。

## 关键词

慢性肾脏病, CVD, 抗凝相关性肾病, 华法林, NOACs

# Research Progress on the Clinical Application of Oral Anticoagulants in Patients with Chronic Kidney Disease

Furong Yang<sup>1</sup>, Yiyi Qian<sup>2</sup>, Xiaoqian Zhou<sup>1</sup>, Songye Yang<sup>1</sup>, Weizhao Chen<sup>2</sup>, Zhiying Weng<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, Kunming Medical University & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Yunnan

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Fuwai Cardiovascular Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan

Received: May 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 7<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 15<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 杨富蓉, 钱懿轶, 周晓倩, 杨松焯, 陈韦兆, 翁稚颖. 慢性肾脏病患者口服抗凝药物临床应用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9356-9362. DOI: 10.12677/acm.2023.1361309

## Abstract

Chronic kidney disease (CKD) has become a globally recognized public health problem, it is generally believed that CKD and cerebrovascular disease (CVD) will affect each other in related outcomes, reasonable management of CVD can delay the progression of CKD, with the widespread use of the vitamin K antagonist warfarin and the introduction of new oral anticoagulants, while preventing thromboembolism, it may also increase the risk of concurrent renal injury, and the use of oral anticoagulants and dose adjustment according to renal function remain controversial in patients with advanced CKD. This article reviews the current use of oral anticoagulants in patients with CKD, aiming to provide personalized treatment decisions for patients with impaired renal function.

## Keywords

Chronic Kidney Disease, CVD, Anticoagulation-Associated Nephropathy, Warfarin, NOACs

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)具有患病率高、知晓率低、预后差和治疗费用高等特点,尤其是终末期肾脏病(End-stage renal disease, ESRD)患者,由于其出血和血栓形成的风险增加,发病率、住院率均有明显升高,已经成为继心脑血管疾病(Cerebrovascular disease, CVD)、糖尿病和恶性肿瘤等疾病之后又一严重危害人类健康的疾病[1]。目前,CKD已然成为一个日益严重的全球公共卫生问题[2],影响全球约15%~20%的成年人[3],全球疾病负担组织2020年的一项研究将CKD确定为全球十大预后不良因素之一[4]。随着近年来我国人口老龄化和糖尿病、高血压、肥胖等疾病的发病率增加,CKD发病率也呈现不断上升的趋势[5],全球一般人群患病率已高达14.3% [6],根据我国横断面流行病学调查研究显示,18岁以上人群CKD患病率为10.8% [7]。根据2020年美国肾脏数据系统(USRDS)的数据显示,与非CKD人群相比,CKD患者CVD负担重,CKD 4~5期患者CVD患病率为75.3%、CKD 3期患者CVD患病率为66.6%、CKD 1~2期患者患病率为63.4%,而非CKD患者的CVD患病率仅为37.5%。这些数据表明,肾功能越差,则CVD患病率越高[8]。普遍认为CKD和CVD会互相影响彼此相关的结局,合理管理CVD可以延缓CKD病情进展,但对于它们共同管理仍然具有挑战性,医生需要根据检查结果监控患者情况,并适时给予抗凝等药物治疗。首先,CKD患者卒中发生率高于非CKD患者,抗凝可能在降低卒中风险中发挥着重要作用[9]。另外,CKD患者使用抗凝药物引起的出血并发症也高于非抗凝患者[10]。值得注意的是,在ESRD患者中,由于其药代动力学和药效学参数的改变以及机体对不同NOACs排泄的特异性,并且随机对照试验通常排除ESRD患者,大多数数据多来自回顾性分析,这使得很难提出明确的建议,适应症和获益/风险比往往不清楚[11]。在晚期CKD患者中,口服抗凝药的应用以及根据肾功能的药物剂量调整仍然是值得讨论的问题,因此,本文对CKD患者口服抗凝药物的应用进行综述,旨在为肾功能受损患者提供个性化的治疗决策。

## 2. 慢性肾脏病及口服抗凝药(OACs)相关性肾病

### 2.1. 慢性肾脏病分期

CKD 是由各种原因引起的肾脏结构或功能的异常  $\geq 3$  个月[12], 包括出现肾脏损伤标志或有肾移植病史, 伴或不伴肾小球滤过率(GFR)下降, 或不明原因 GFR 下降( $<60$  ml/min)  $\geq 3$  个月。根据国际公认的美国肾脏基金会指定的指南, 依据 GFR, 临床将 CKD 分为 5 期[12], 见表 1, 其中 3~5 期为慢性肾衰竭(Chronic renal failure, CRF), 是各种慢性肾脏疾病持续进展的结局。5 期是通常所说的“尿毒症”, 若未及时治疗可危及生命。

Table 1. Stages of chronic kidney disease

表 1. 慢性肾脏病分期

分期	特征描述	GFR [ml/(min*1.73m <sup>2</sup> )]
1 期	GFR 正常或升高	$\geq 90$
2 期	GFR 轻度降低	60~89
3b 期	GFR 中度到重度降低	30~44
4 期	GFR 重度降低	15~29
5 期	终末期肾病(ESRD)	$<15$ 或透析

### 2.2. 抗凝相关性肾病

抗凝相关性肾病(Anticoagulation-associated nephropathy, ARN)是由过量使用抗凝药物所致的一种新型急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI), 通常可进展为 CKD [13]。随着维生素 K 拮抗剂华法林的广泛应用以及新型口服抗凝药(Novel oral anticoagulants, NOACs)的引入, 在预防血栓栓塞疾病发生的同时也增加了患者并发肾脏损伤的风险。然而目前并没有大型数据或前瞻性的研究对 ARN 进行研究, 但早在 1964 年, Reilly 等人就已经报道过 200 例服用华法林治疗的患者中有 35 例出现了原因不明的血尿, 但是并没有发现血尿与凝血酶原时间之间的关联[14]。随着抗凝药物使用率的增加, Li, J 等人也介绍了一例患有肝硬化合并门静脉血栓形成的患者治疗期间出现肉眼可见血尿, 进而诊断为继发于 ARN 的 CKD 导致的 AKI, 活体组织检查也证明该患者是由 IgA 肾病引起的 CKD [15]。在以往的报告中, ARN 几乎集中发生在华法林抗凝过程中, 但近期的一些病例报告中也反映了 NOACs 抗凝过程中发生 ARN, 但其发生率及严重程度尚不清楚[16] [17] [18]。Zeni, L 等人描述了 1 例因严重血尿和咯血而入院的正在接受达比加群治疗患者, 诊断为与基础 IgA 肾病叠加的红细胞铸型肾病, 并根据肾损伤的机制为患者提供了多层次的治疗方案, 为寻找 ARN 最佳治疗方法的前瞻性研究提供了思路[19]。Wheeler 等人的研究中, 维生素 K 拮抗剂和新型口服抗凝药物引起肾损伤的发病率为 20.5%, 因 CKD 抗凝治疗而引起 ARN 的发生率可达 33%。同时, 研究也发现, ARN 可加速 CKD 的进展, 增加肾脏病发病率和全因死亡率[20]。Brodsky 等人也提到, CKD 是 ARN 的最强危险因素, CKD 患者 ARN 发生率为 33%~37%, 非 CKD 患者 ARN 发生率为 16.5%, 但年龄、糖尿病和高血压也是增加 ARN 风险的独立预测因素[21]。越来越多的证据表明, ARN 是由过度抗凝引起的急性肾损伤的形式, 肾损伤的发病机制是多因素的, 并且目前没有确定的治疗方法。

## 3. 慢性肾脏病患者华法林的应用

无论是对于 CKD 还是非 CKD 患者, 维生素 K 拮抗剂华法林仍然是口服抗凝的主要药物, 对于轻度或者中度 CKD 房颤患者, 应用华法林进行抗凝治疗比不进行抗凝治疗更益处, 然而, 与新型口服抗凝药

相比,可能存在着更高的出血风险;此外,对于CKD患者国际标准化比值(INR)通常超出治疗范围,华法林治疗应用显得更加困难[22]。在Bonde等人的研究中,根据eGFR对17,349名房颤患者进行了分层,在所有eGFR分组中,使用华法林与出血风险升高相关,eGFR  $\geq 15$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>患者使用华法林可降低的卒中/血栓栓塞风险,而eGFR  $< 15$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>患者的卒中/血栓栓塞风险降低与使用华法林无关[23]。而在Chang, S.H等人的研究中,纳入了3771名GFR  $< 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>的患者,华法林组发生缺血性卒中或全身性栓塞的风险显著高于非抗凝组(aHR 3.1, 95% CI 2.1~4.6)。华法林组和NOACs组的大出血风险均显著高于非凝血组(华法林组aHR 2.8, 95% CI 2.0~3.8; NOACs组aHR 3.1, 95% CI 1.9~5.2) [24]。该研究表明在降低缺血性卒中或全身性栓塞的风险方面,使用NOACs或华法林并不比完全不使用抗凝剂更有效,然而NOACs和华法林都与大出血风险增加有关。目前的研究证明,对于CKD患者,中风和出血的风险都会增加,华法林在肾功能不全患者中的安全性和有效性存在争议[25],因此在使用抗凝药物治疗期间更需要仔细评估华法林的风险/获益比。并且关于CKD并发房颤患者的抗凝治疗,目前各指南尚无统一的标准,建议根据中风风险和出血风险进行单独评估。然而,无论是指南还是以过去的研究中,都没有关于华法林基于肾功能调整剂量的建议。Ning, X等人近期进行了一项多中心,随机,单盲,平行对照的研究,对396名受试者肾功能分析,非肾功能不全组稳定剂量为 $3.12 \pm 1.04$  mg,轻度肾功能不全组稳定剂量为 $2.58 \pm 0.91$  mg,中度肾功能不全组稳定剂量为 $2.10 \pm 0.80$  mg,随着肾功能不全严重程度的增加,所需的华法林稳定剂量减少。多变量分析显示肾功能与%TTR之间没有相关性,而与首次达到治疗性INR的时间相关,非肾功能不全组、轻度肾功能不全组和中度肾功能不全组首次达到治疗INR值分别为 $20.00 \pm 15.31$  d、 $10.90 \pm 12.61$  d和 $6.05 \pm 4.75$  d,肾功能逐渐下降,首次达到治疗性INR的时间明显降低,安全性没有表现出差异[26]。因此,虽然目前尚未进行大型随机对照临床试验来支持华法林在CKD患者中的应用,但是,在缺乏前瞻性数据的情况下,临床实践中晚期CKD患者或透析合并房颤患者继续使用华法林治疗,但在使用华法林时有必要考虑患者的肾功能。

#### 4. 慢性肾脏病患者 NOACs 的应用

目前数据显示,30%的房颤患者存在3期、4期或5期CKD [27]。Goto等人利用GARFIELD-AF(来自35个国家的患者的前瞻性登记)的数据研究发现,亚洲患者中(包括中国、印度、日本、新加坡、韩国和泰国)中重度CKD对死亡率的影响比世界其他地区更大;对于抗凝药物的使用,无论CKD分期如何,当CHA2DS2-VASc评分  $\geq 2$  时,超过30%的患者应用NOACs进行抗凝治疗[28]。在晚期CKD患者中维持INR目标水平是具有挑战性的,并且还需要关注到血管钙化的抗凝问题,因此也有研究者提出在ESKD或透析患者房颤时,通常不使用VKA抗凝治疗[29]。并且2019年美国心脏协会/美国心脏病学会/心脏节律学会(AHA/ACC/HRS)房颤患者管理指南指出,CHA2DS2VASc评分  $\geq 2$ 、肌酐清除率  $< 15$  ml/min或正在进行血液透析的非瓣膜性房颤患者,应合理使用华法林(INR 2.0~3.0) [30]。因此,DOACs也开始考虑应用于晚期肾功能不全的患者。NOACs不同程度的通过肾脏消除:达比加群80%,艾多沙班50%,利伐沙班33%,阿哌沙班27%。在CKD患者中,由于药代动力学和药效学参数的改变以及不同NOACs肾脏排泄的特异性[31],肾脏消除能力的不同将导致体内血药浓度不同,例如,CrCl为30 ml/min的达比加群的血药浓度曲线下面积比CrCl为80 ml/min的患者大3.2倍[32]。因此,ESRD患者在透析间期有药物积累和发生出血并发症的风险[33]。因此,建议定期监测肾功能来合理调整剂量。2021年欧洲心律协会(EHRA)的实用指南建议至少每年监测一次CrCl,或者在eGFR  $< 10$  ml/min的情况下,以等于CrCl值除以60的频率监测[34]。然而,目前,几乎所有主要的DOACs关键试验都排除了CrCl  $< 30$  ml/min的患者,在严重肾功能不全患者中使用DOACs的证据很少。Ha, J.T等人一项随机试验,纳入了45项试验,涉及34,082名参与者,除了8项涉及ESKD患者的试验外,其他试验都排除了肌酐清除率  $< 20$  ml/min

或 eGFR < 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 的参与者。在房颤患者中, 与华法林相比, NOACs 降低了中风或全身栓塞的风险(风险比[RR], 0.79 [95% CI, 0.66~0.93]; 高确定性证据)和出血性中风(RR, 0.48 [95% CI, 0.30~0.76]; 低确定性证据)。在所有试验中, 与华法林相比, NOACs 降低了大出血风险(RR, 0.75 [95% CI, 0.56~1.01]; 低确定性证据) [35]。因此, 在早期 CKD 中, NOACs 的获益/风险优于华法林。对于晚期 CKD 或 ESKD, 没有足够的证据证明华法林或 NOACs 的益处或风险。对于 NOACs 基于肾功能的剂量调整建议, 在欧洲达比加群禁用于估计肾小球滤过率 eGFR < 30 ml/min 的患者[36]。美国药品管理局(FDA)根据药代动力学研究, 已批准在低剂量达比加群(75 mg, bid)用于严重肾功能不全(eGFR 15~30 ml/min)患者[37]。并且, 值得一提的是, 一种名为 idarucizumab (Praxbind)的单克隆抗体片段, 可以立即逆转达比加群的抗凝血作用 [38]。对于利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班, 如果 eGFR 在 15~29 ml/min 之间, 则应该减小剂量, 并且禁用于 eGFR < 15 ml/min 患者。而美国食品和药物管理局最近批准使用阿哌沙班, 每日两次 5 mg (当年龄 > 80 岁和/或体重 < 60 kg 时, 每日两次 2.5 mg)和每 15 mg 的利伐沙班用于房颤合并 5 期 CKD 患者[39]。最近 AHA/ACC/HRS 房颤患者管理指南也提出, 在透析患者中使用阿哌沙班口服抗凝是合理的[30]。但这些建议是基于有限剂量药代动力学和药效学分析, 而不是基于临床安全性数据。并且近期的一项关于亚洲房颤透析患者的真实世界研究进行系统回顾和荟萃分析也显示, DOACs 在房颤透析患者的有效性和安全性方面并不优于华法林。并且与未使用 OACs 的患者相比, 使用 OACs 与 ESRD 房颤患者发生 IS/SE 的风险降低无关[40]。由此可见, 对于 ESRD 患者仍然缺乏可靠的证据来判断使用抗凝药物的获益和风险。因此, 迫切需要对透析患者进行进一步的随机临床试验。

## 5. 小结

CKD 合并 CVD 的患病率还在不断增加, 美国和欧洲心脏病学会都提出了对于房颤患者, 相对于华法林, DOACs 是更好的选择, 因此, 在临床用药的过程中, DOACs 的使用率可能将继续增加。对于 CKD 患者在使用华法林进行抗凝治疗时有必要考虑患者的肾功能, 对于 DOACs 的使用, CKD 患者都需要定期监测肾功能, 因为这些药物或多或少都是由肾脏清除的。无论是临床试验还是临床经验, 关于 ESRD 或透析的患者的数据非常少, 需要更多数据进行有效性研究, 以评估风险/获益比, 并为肾功能受损患者提供个性化的治疗决策。

## 基金项目

国家自然科学基金——腺苷酸环化酶 AC2 亚型在慢性阻塞性肺病疾病发病中的作用及其分子机制研究, 81860012; 云南省国际科技合作平台——滇美分子药物联合研究中心, 2015IC001。

## 参考文献

- [1] 高翔, 梅长林. 《慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022 年版)》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(9): 735-739.
- [2] Zhuang, Z., Tong, M., Clarke, R., et al. (2022) Probability of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors in Chinese Adults: A Cross-Sectional Study of 9 Million Chinese Adults in the Meinian Onehealth Screening Survey. *Clinical Kidney Journal*, **15**, 2228-2236. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac176>
- [3] Matsushita, K., van der Velde, M., Astor, B.C., et al. (2010) Association of Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria with All-Cause and Cardiovascular Mortality in General Population Cohorts: A Collaborative Meta-Analysis. *The Lancet*, **375**, 2073-2081. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5)
- [4] GBD 2019 Stroke Collaborators (2021) Global, Regional, and National Burden of Stroke and Its Risk Factors, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, **20**, 795-820.
- [5] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022 年版) [J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(5): 453-464.

- [6] Ene-Iordache, B., Perico, N., Bikbov, B., *et al.* (2016) Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Risk in Six Regions of the World (ISN-KDDC): A Cross-Sectional Study. *The Lancet Global Health*, **4**, e307-e319. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)00071-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)00071-1)
- [7] Zhang, L., Wang, F., Wang, L., *et al.* (2012) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: A Cross-Sectional Survey. *The Lancet*, **379**, 815-822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60033-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60033-6)
- [8] Saran, R., Robinson, B., Abbott, K.C., *et al.* (2020) US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, **75**, A6-A7. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.09.003>
- [9] Kelly, D.M., Ademi, Z., Doehner, W., *et al.* (2021) Chronic Kidney Disease and Cerebrovascular Disease: Consensus and Guidance from a KDIGO Controversies Conference. *Stroke*, **52**, e328-e346. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029680>
- [10] Shroff, G.R., Stoecker, R. and Hart, A. (2018) Non-Vitamin K-Dependent Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients with CKD: Pragmatic Considerations for the Clinician. *American Journal of Kidney Diseases*, **72**, 717-727. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.02.360>
- [11] Schwartzberg, S., Lev, E.I., Sagie, A., *et al.* (2016) The Quandary of Oral Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *American Journal of Cardiology*, **117**, 477-482. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.065>
- [12] Andrassy, K.M. (2013) Comments on “KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease”. *Kidney International*, **84**, 622-623. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.243>
- [13] 史永红, 张春东, 吴广礼. 抗凝相关性肾病发病及高危因素研究进展[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(10): 113-116.
- [14] Reilly, E.B., Perry, A., Fujita, K., *et al.* (1964) Haematuria and Anticoagulants. *The Lancet*, **1**, 554. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(64\)92940-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(64)92940-X)
- [15] Li, J., Padala, S.A., Hinnant, G., *et al.* (2019) My Bleeding Nephrons! *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, **7**. <https://doi.org/10.1177/2324709619858126>
- [16] Chen, S., Liao, D., Yang, M., *et al.* (2023) Anticoagulant-Related Nephropathy Induced by Direct-Acting Oral Anticoagulants: Clinical Characteristics, Treatments and Outcomes. *Thrombosis Research*, **222**, 20-23. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.12.002>
- [17] Trujillo, H., Sandino, J., Cavero, T., *et al.* (2022) IgA Nephropathy Is the Most Common Underlying Disease in Patients with Anticoagulant-Related Nephropathy. *Kidney International Reports*, **7**, 831-840. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.01.1048>
- [18] Belcic, M.T., Kojc, N., Freljh, M., *et al.* (2021) Management of Anticoagulant-Related Nephropathy: A Single Center Experience. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 796. <https://doi.org/10.3390/jcm10040796>
- [19] Zeni, L., Manenti, C., Fisogni, S., *et al.* (2020) Acute Kidney Injury Due to Anticoagulant-Related Nephropathy: A Suggestion for Therapy. *Case Reports in Nephrology*, **2020**, Article ID: 8952670. <https://doi.org/10.1155/2020/8952670>
- [20] Wheeler, D.S., Giugliano, R.P. and Rangaswami, J. (2016) Anticoagulation-Related Nephropathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **14**, 461-467. <https://doi.org/10.1111/jth.13229>
- [21] Brodsky, S.V., Nadasdy, T., Rovin, B.H., *et al.* (2011) Warfarin-Related Nephropathy Occurs in Patients with and without Chronic Kidney Disease and Is Associated with an Increased Mortality Rate. *Kidney International*, **80**, 181-189. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.44>
- [22] Quinn, L.M., Richardson, R., Cameron, K.J., *et al.* (2015) Evaluating Time in Therapeutic Range for Hemodialysis Patients Taking Warfarin. *Clinical Nephrology*, **83**, 80-85. <https://doi.org/10.5414/CN108400>
- [23] Bonde, A.N., Lip, G.Y., Kamper, A.L., *et al.* (2016) Renal Function and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation: An Observational Cohort Study. *Stroke*, **47**, 2707-2713. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014422>
- [24] Chang, S.H., Wu, C.V., Yeh, Y.H., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Stages 4 or 5 Chronic Kidney Disease. *The American Journal of Medicine*, **132**, 1335-1343. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.06.006>
- [25] Altawalbeh, S.M., Alshogran, O.Y. and Smith, K.J. (2018) Cost-Utility Analysis of Apixaban versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients with Chronic Kidney Disease. *Value in Health*, **21**, 1365-1372. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.06.009>
- [26] Ning, X., Kuang, Y., Yang, G., *et al.* (2021) Influence of Renal Insufficiency on Anticoagulant Effects and Safety of Warfarin in Chinese Patients: Analysis from a Randomized Controlled Trial. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **394**, 1275-1283. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-02037-3>

- [27] Reinecke, H., Nabauer, M., Gerth, A., *et al.* (2015) Morbidity and Treatment in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **87**, 200-209. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.195>
- [28] Goto, S., Anghaisuksiri, P., Bassand, J.P., *et al.* (2019) Management and 1-Year Outcomes of Patients with Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: Results from the Prospective GARFIELD-AF Registry. *Journal of the American Heart Association*, **8**, e10510.
- [29] Kruger, T. and Floege, J. (2014) Vitamin K Antagonists: Beyond Bleeding. *Seminars in Dialysis*, **27**, 37-41. <https://doi.org/10.1111/sdi.12175>
- [30] January, C.T., Wann, L.S., Calkins, H., *et al.* (2019) 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*, **74**, 104-132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>
- [31] Obrezan, A.G. and Zemchenkov, A.Y. (2018) Chronic Kidney Disease as Basis of High Thrombotic and Bleeding Risk in Patients with Atrial Fibrillation: Place of Oral Anticoagulants. *Kardiologija*, **58**, 60-70. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.4.10111>
- [32] Diener, H.C., Aisenberg, J., Ansell, J., *et al.* (2017) Choosing a Particular Oral Anticoagulant and Dose for Stroke Prevention in Individual Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Part 2. *European Heart Journal*, **38**, 860-868. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw069>
- [33] Mlodawska, E., Lopatowska, P., Malyszko, J., *et al.* (2018) Atrial Fibrillation in Dialysis Patients: Is There a Place for Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants? *International Urology and Nephrology*, **50**, 1633-1642. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1877-y>
- [34] Steffel, J., Collins, R., Antz, M., *et al.* (2021) 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*, **23**, 1612-1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
- [35] Ha, J.T., Neuen, B.L., Cheng, L.P., *et al.* (2019) Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Internal Medicine*, **171**, 181-189. <https://doi.org/10.7326/M19-0087>
- [36] Rossini, R., Casula, M. and Ferlini, M. (2021) Atrial Fibrillation in Advanced Renal Failure: Are There Alternative Solutions to Warfarin-Dicumarol? *European Heart Journal Supplements*, **23**, E138-E141. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab109>
- [37] Maegdefessel, L., Spin, J.M., Azuma, J., *et al.* (2010) New Options with Dabigatran Etxilate in Anticoagulant Therapy. *Vascular Health and Risk Management*, **6**, 339-349. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S8942>
- [38] Pollack, C.J., Reilly, P.A., van Ryn, J., *et al.* (2017) Idarucizumab for Dabigatran Reversal—Full Cohort Analysis. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 431-441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal707278>
- [39] Ravera, M., Bussalino, E., Fusaro, M., *et al.* (2020) Systematic DOACs Oral Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: The Nephrologist's Perspective. *Journal of Nephrology*, **33**, 483-495. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00720-5>
- [40] See, L.C., Lee, H.F., Chao, T.F., *et al.* (2021) Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in an Asian Population with Atrial Fibrillation Undergoing Dialysis: A Population-Based Cohort Study and Meta-Analysis. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **35**, 975-986. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07108-4>