

阿哌沙班对比华法林在重度肾功能不全患者抗凝治疗的 Meta 分析

梁巧静 张国娟 黄雯

100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院肾内科

【摘要】 **目的** 通过系统评价的方法对阿哌沙班与华法林在重度肾功能不全患者抗凝治疗中的有效性及安全性进行比较。**方法** 在各数据库检索截止至 2018 年 12 月公开发表的有关阿哌沙班和华法林对重度肾功能不全患者进行抗凝治疗的所有中英文文献,对纳入的研究进行质量评价,采用 Comprehensive Meta Analysis 软件进行 Meta 分析。**结果** 经过文献筛选后有 5 篇队列研究最终被纳入分析,研究对象共 76 386 人。Meta 分析结果显示:在 CKD 4~5 期及透析治疗的肾脏病患者中,阿哌沙班组发生大出血的风险更低,且差异具有统计学意义($OR = 0.49, 95\%CI 0.42 \sim 0.58, P < 0.01$)。除大出血外的其他程度出血的发生率在阿哌沙班组与华法林组之间无显著性差异(中度出血发生风险 $OR = 1.74, 95\%CI 0.77 \sim 3.95, P = 0.18$;轻度出血发生风险 $OR = 0.72, 95\%CI 0.14 \sim 3.79, P = 0.69$)。阿哌沙班组患者的卒中与系统性栓塞事件发生风险显著低于华法林组($OR = 0.65, 95\%CI 0.51 \sim 0.82, P < 0.01$)。**结论** 在重度肾功能不全患者中,应用阿哌沙班相比于华法林,患者发生大出血的风险更低,发生缺血性卒中及血栓栓塞事件的风险更低。阿哌沙班对重度肾功能不全患者抗凝治疗的有效性安全性优于华法林。

【关键词】 阿哌沙班;华法林;终末期肾病;肾功能不全

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2019.11.005

Meta-analysis comparing apixaban versus warfarin anticoagulation therapies for patients with severe renal insufficiency LIANG Qiao-jing, ZHANG Guo-juan, HUANG Wen. Department of Nephropathy, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, 100730 Beijing, China
Corresponding author: ZHANG Guo-juan, E-mail: guojuanzhang@163.com

【Abstract】 **Objective** To compare effectiveness and safety of apixaban versus warfarin anticoagulation therapies patients with severe renal insufficiency, by means of meta-analysis. **Methods** All literatures in both Chinese and English about apixaban and warfarin anticoagulation therapies for patients with severe renal insufficiency, published by December 2018, were searched in various databases. The included studies were evaluated for quality, and the software of Comprehensive Meta Analysis was adopted to conduct the meta-analysis. **Results** Through screening, five studies were included into the analysis consisting of 76 386 patients. Meta-analysis showed: Compared to warfarin, apixaban was significantly associated with reduced risk of major bleeding in patients with stage 4 - 5 and hemodialysis, with statistically significant difference ($OR = 0.49, 95\%CI: 0.42 - 0.58, P < 0.01$). The risk of occurrence of bleeding of other severity had no significant difference between the apixaban and warfarin groups (risk for moderate bleeding: $OR = 1.74, 95\%CI 0.77 - 3.95, P = 0.18$; risk for mild bleeding: $OR = 0.72, 95\%CI 0.14 - 3.79, P = 0.69$). The risks for stroke and systematic embolism were significantly lower than those for warfarin ($OR = 0.65, 95\%CI 0.51 - 0.82, P < 0.01$). **Conclusions** In those pa-

tients with severe renal insufficiency, compared to warfarin, apixaban has lower risk for major bleeding and ischemia stroke or thromboembolism. Compared to warfarin, it is found that apixaban has higher safety and efficacy in patients with severe renal insufficiency.

【Key words】 Apixaban; Warfarin; End-stage renal disease; Renal insufficiency

心房颤动是肾功能不全患者的常见心律失常类型,且其发病率随患者的年龄增长而增加^[1]。在终末期肾病(ESRD)患者中,心房颤动的发病率显著高于普通人群,其发病率可达 10%~30%,且更易发生血栓栓塞事件及出血性事件,其年病死率高达 25%^[1-4]。欧洲心脏病学会发布的 ESC2010 指南和美国心脏病学会基金会/美国心脏协会/美国心律学会联合更新的 ACCF2011 指南,均推荐 CHA₂DS₂-VASc 积分≥2 分者需启动抗凝治疗。慢性肾脏病同样是静脉血栓栓塞症的独立危险因素。而 ESRD 患者中发生静脉血栓栓塞症的风险高于普通人群。静脉血栓栓塞症患者一旦发生肺栓塞,其 5 年内死亡率高达 32%。慢性肾脏病患者发生静脉血栓栓塞症需开始抗凝治疗,常规用药方法为应用肝素或低分子肝素,逐渐过渡为 3 个月以上的口服抗凝药物^[5-6]。

华法林是最早用于卒中初始预防的抗凝药物,在房颤患者卒中预防方面发挥着重要作用^[7],然而,华法林的药动学及药效学变化大,有效治疗窗窄,与诸多食物和药物可发生相互作用,需监测实验室指标并调整药物剂量,起效与失效速度较慢(4~5 d),且具有潜在的出血风险,使其临床应用受到限制^[8]。新型口服抗凝药如达比加群、利伐沙班、阿哌沙班等具有药动学稳定、可选择性作用于凝血瀑布中单一靶点、无需频繁监测凝血功能等优点^[9]。多项研究表明新型口服抗凝药物在肾功能正常人群中的有效性及安全性可以与华法林比肩^[10-14],甚至优于华法林,且新型口服抗凝药无需监测凝血功能,更适于临床应用。然而新型口服抗凝药均经肾代谢,大部分有关新型抗凝药物的临床试验及观察性研究仅纳入肾功能正常或轻至中度肾功能不全的患者,重度肾功能不全患者均被排除^[15-16]。然而 2014 年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准达比加群、利伐沙班及阿哌沙班应用于肌酐清除率为 15~30 mL/min 的肾功能不全患者,且仅批准阿哌沙班应用于 ESRD 患者。但是,阿哌沙班在重度肾功能不全患者抗凝治疗的有效性安全性尚不清楚,因此本文拟通过系统评价的方法比较阿哌沙班与华法林在重度肾功能不全患

者抗凝治疗中的有效性和安全性,为临床实践提供参考。

资料与方法

一、检索策略

计算机检索相关数据库,包括 Pubmed 数据库、Embase 数据库、Cochrane 图书馆、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网数据库、万方数据库及维普数据库。以 Pubmed 数据库检索为例,英文检索词包括:“apixaban”“Anticoagula *”“Indirect Thrombin Inhibitors”“dialysis”“End Stage Kidney Disease”“Chronic Kidney Failure”“Atrial Fibrillation”。以中国知网数据库为例,中文检索词包括:ESRD、慢性肾脏病 5 期、尿毒症、透析、心房颤动、阿哌沙班、抗凝药。检索截止至 2018 年 12 月公开发表的关于阿哌沙班应用于 ESRD 患者抗凝治疗的中英文文献,对检索的文献通过纳入排除标准进行筛选。

二、纳入、排除标准

纳入标准:(1)研究对象:重度肾功能不全患者,包括 $GFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 或 CKD 4~5 期或血液透析、腹膜透析或连续性肾脏替代治疗患者;(2)存在抗凝治疗指证:非瓣膜性心房颤动或静脉血栓、栓塞;(3)干预措施:阿哌沙班口服治疗;(4)对照措施:华法林口服抗凝治疗,监测 INR 水平达标;(5)结果指标:文献中至少包含以下一项结局指标:出血率、缺血性卒中发生率、死亡率;(6)研究类型:随机对照研究或队列研究。

排除标准:(1)研究对象抗凝治疗指证为术后抗凝;(2)肾移植患者;(3)研究类型为横断面研究。

三、数据提取

由两名研究者对文献数据独立进行提取,并进行交叉核对,若出现分歧,需征求第三位研究者意见,文献数据不完整时,尽可能联系通讯作者补全数据。

四、质量评价及统计学方法

纳入研究均为队列研究,应用文献质量评价量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)分别从研究人群的选择、研究组间的可比性以及结果评估的可靠性

等 3 个方面对研究的方法学质量进行评估,分数≥5 分表明该研究方法质量较高。

对于纳入的文献进行信息提取后,采用 Comprehensive Meta-Analysis 2. 2 软件按照随机效应模型进行分析、合并。对研究中的连续变量及二分类变量分别采用均数(mean difference, MD)及比值比(odds ratio, OR)为效应指标,计算它们的合并值及 95%CI, P<0. 05 为差异具有统计学意义。通过 Mantel-Haenszel 检验法对研究进行异质性检验,若 P>0. 05, I²≤50%,考虑无显著异质性,可应用固定效应模型进行 Meta 分析,反之,则采用随机效应模型进行 Meta 分析。若分析结果异质性仍较大或无法找寻异质性来源时,则仅进行描述性分析^[17]。

结 果

一、文献筛选流程及质量评价

通过相关检索词检索,共得到文献 1 370 篇,通过纳入、排除标准排除不符合要求的文献,最终纳入文献 5 篇^[18-22],均为队列研究,文献筛选流程见图 1,纳入文献基本特征见表 1。5 篇文献应用 NOS 评分量表评分均在 5 分以上,均为高质量文献。

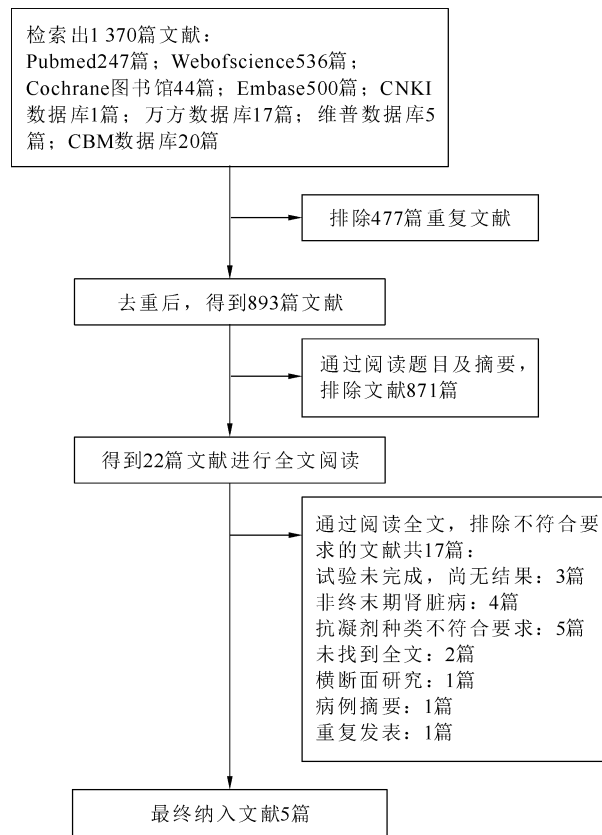


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献信息及 NOS 评分表

纳入文献	Siontis 2018 ^[18]	Stanton 2017 ^[19]	Schafer 2018 ^[20]	Nosewothy 2017 ^[21]	Sarratt 2017 ^[22]
研究类型	队列研究	队列研究	队列研究	队列研究	队列研究
研究地点	美国	美国	美国	美国	美国
研究例数	共 25 523 例:阿哌沙班组 2 351 例, 华法林组 23 172 例	共 146 例:阿哌沙班组 73 例, 华法林组 73 例	共 604 例:阿哌沙班组 302 例, 华法林组 302 例	共 49 953 例	共 160 例:阿哌沙班组 40 例, 华法林组 120 例
平均年龄(岁)	68. 2±11. 9	79±12	阿哌沙班组 70. 6±13. 8, 华法林组 73. 5±12. 1	不清楚	阿哌沙班组 70. 9, 华法林组 66. 5
男性比例	54. 3%	40%	阿哌沙班组 46%, 华法林组 54%	不清楚	阿哌沙班组 50%, 华法林组 48. %
肾功能情况	血液透析或腹膜透析患者	Cockcroft-Gault 公式估算肌酐清除率(CCr)<25 mL/min 或血液透析或腹膜透析患者	GFR≤29 mL·min ⁻¹ ·(1. 73 m ²) ⁻¹ 患者	GFR≤29 mL·min ⁻¹ ·(1. 73 m ²) ⁻¹ 或血液透析或腹膜透析患者	GFR < 15 mL·min ⁻¹ ·(1. 73 m ²) ⁻¹ 且进行维持性血液透析的患者
抗凝指征	非瓣膜性心房颤动或心房扑动	非瓣膜性心房颤动者(73%)或静脉血栓栓塞症(27%)	非瓣膜性心房颤动或静脉血栓栓塞	非瓣膜性心房颤动	非瓣膜性心房颤动(70. 6%)或静脉血栓栓塞(29. 4%)
阿哌沙班剂量	2. 5 mg bid(56%), 5 mg bid(44%)	2. 5 mg bid(62%), 5 mg bid(37%), 10 mg bid(1%)	2. 5 mg bid(57%), 5 mg bid(43%)	不清楚	2. 5 mg bid(57. 5%), 5 mg bid(42. 5%)
阿哌沙班组大出血人数及比例	129/2 351(5. 5%)	7/73(9. 6%)	33/302(10. 9%)	在 CKD 4~5 期末透析患者中, 相对于华法林抗凝, 大出血发生风险校正 OR = 0. 43(0. 27~0. 68); 在透析患者中, 相对于华法林抗凝, 大出血发生风险校正 OR = 0. 29(0. 07~1. 18)	0/40(0)
华法林组大出血人数及比例	715/7 053(10. 1%)	13/73(17. 8%)	63/302(20. 9%)	-	7/120(5. 8%)

续表 1

纳入文献	Siontis 2018 ^[18]	Stanton 2017 ^[19]	Schafer 2018 ^[20]	Nosewothy 2017 ^[21]	Sarratt 2017 ^[22]
阿哌沙班组血栓、栓塞发生风险	81/2 351(3.4%)	4/73(5.5%)	5/302(1.7%)	在 CKD 4~5 期末透析患者中,相对于华法林抗凝,血栓栓塞事件发生风险校正 OR = 0.39 (0.12~1.22)	不清楚
华法林组血栓栓塞事件发生风险	373/7 053(5.3%)	4/73(5.5%)	4/302(1.3%)	-	不清楚
NOS 评分	S3 C2 O2	S4 C2 O2	S4 C2 O2	S3 C2 O2	S4 C2 O0

注: NOS 评分为应用文献质量评价量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)分别从研究人群的选择(S)、研究组间的可比性(C)以及结果评估的可靠性(O)对研究的方法学质量进行评分,分值越高提示文献质量越好

二、Meta 分析结果

1. 安全性评价 5 篇文献均以大出血为研究的主要结局指标,且文章中对大出血有明确的定义^[18-22],至少满足以下一个标准,即可诊断为大出血:(1)血红蛋白水平下降至少 2 g/dL;(2)因病情需要,至少输注悬浮红细胞 2 u;(3)涉及关键部位的致残性或致死性大出血(颅脑、脊髓、眼内、心包、关节内、腹膜后、肌内出血合并筋膜室综合征);(4)最终导致死亡的出血。Nosewothy 等人^[21]还分别统计了 CKD 4~5 期非透析患者与透析患者应用阿哌沙班相对于华法林发生大出血的风险。异质性检验提示各研究间不存在明显异质性($I^2 < 0.01, P = 0.91$),故通过固定效应模型进行检验,图 2 显示与华法林相比,在 CKD 4~5 期及透析治疗的肾脏病患者中,应用阿哌沙班治疗后发生大出血的风险更低,且差异具有统计学意义($OR = 0.49, 95\% CI 0.42 \sim 0.58, P < 0.01$)。

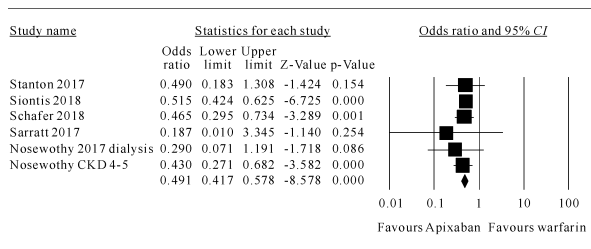


图 2 阿哌沙班组与华法林组患者发生大出血的风险比较

除大出血外,尚有 2 篇文献比较了其他程度的出血发生率^[19,22],包括:中度出血和微出血。中度出血定义为未达到大出血诊断标准,但出血程度较重需住院观察并治疗;微出血定义为临床可观察到的出血,但程度较轻,不能诊断大出血或中度出血的情况。2 篇文章均对中度出血和微出血在阿哌沙班与华法林抗凝治疗中的差异进行了比较。异质性检

验提示各研究间中度出血的结果不存在明显异质性($I^2 < 0.01, P = 0.54$),故应用固定效应模型进行 Meta 分析,图 3 显示在重度肾功能下降患者中,阿哌沙班与华法林治疗后中度出血的发生率并没有统计学差异($OR = 1.74, 95\% CI 0.77 \sim 3.95, P = 0.18$)。异质性检验提示各研究间微出血的结果不存在明显异质性($I^2 < 0.01, P = 0.68$),故应用固定效应模型进行 Meta 分析,图 4 显示在 CKD 4~5 期及透析患者中,阿哌沙班与华法林治疗后微出血的发生率没有显著差异($OR = 0.72, 95\% CI 0.14 \sim 3.79, P = 0.69$)。

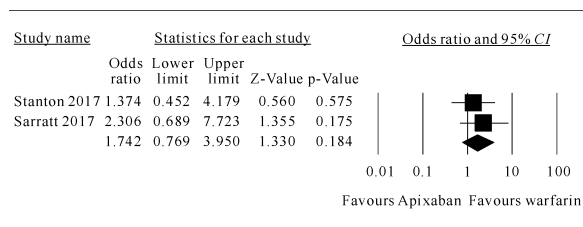


图 3 阿哌沙班组与华法林组患者发生中度出血的风险比较

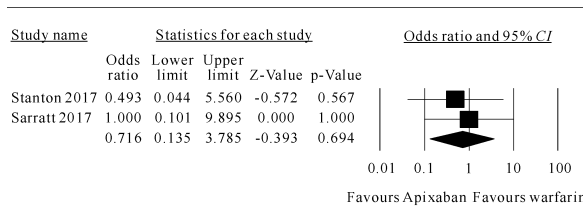


图 4 阿哌沙班组与华法林组患者发生轻度出血的风险比较

2. 有效性评价 有 4 个研究^[18-21]统计了重度肾功能不全患者应用阿哌沙班与华法林治疗后发生缺血性卒中及系统性栓塞的发生风险比例。异质性分析显示各研究没有显著异质性($I^2 < 0.01, P = 0.56$),故应用固定效应模型进行 Meta 分析,阿哌

沙班抗凝治疗中发生缺血性卒中与血栓栓塞事件的发生风险显著低于华法林组,且差异具有统计学意义($OR = 0.65, 95\%CI 0.51 \sim 0.82, P < 0.01$)。(图 5)

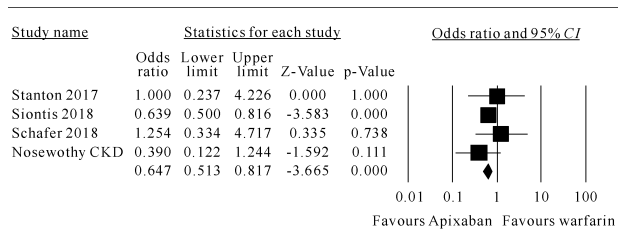


图 5 阿哌沙班组与华法林组患者发生缺血性卒中及血栓栓塞风险的比较

讨 论

阿哌沙班作为新型口服抗凝药物,是具有可逆性的高选择性 Xa 因子抑制剂,其抗栓活性不依赖于抗凝血酶 III,且阿哌沙班主要通过肝酶 CYP3A4 代谢,仅有 27% 通过肾脏代谢,是众多新型口服抗凝药物中,经肾脏代谢比例最小的药物,因此在肾功能不全患者的抗凝治疗中,阿哌沙班具有血药浓度稳定的优点。2014 年 FDA 批准阿哌沙班可应用于 CKD 5 期及透析患者的抗凝治疗,是除华法林以外的,唯一一个被批准适用于 ESRD 患者的新型口服抗凝药。然而 FDA 批准阿哌沙班的这一适应症,主要依据来源于 ARISTOTLE 研究及对 ESRD 患者药动学的监测^[23],而前者并未纳入 ESRD 患者为研究对象,阿哌沙班应用于重度肾功能不全患者的抗凝治疗,其有效性及安全性尚需进一步验证。

Feldberg 等人^[24]的系统评价显示在血液透析患者中,阿哌沙班相比于华法林,其抗凝的有效性 & 安全性并没有显著性优势。然而 Chokesuwattanasakul 等人^[25]进行的 Meta 分析中,共纳入 43 850 名 ESRD 患者,结果显示阿哌沙班相比于华法林治疗后发生大出血的风险更低,但血栓栓塞事件发生率并没有显著下降。

虽然随着 FDA 批准其适应症,阿哌沙班成为除华法林以外的,应用最广泛的新型口服抗凝药^[18]。但是关于阿哌沙班应用于 ESRD 患者的随机对照试验尚为空白。本文纳入 5 篇队列研究,样本量为 76 386 人,研究对象为 CKD 4~5 期($Ccr < 30 \text{ mL/min}$)或长期透析患者,各研究间无明显异质性,随机效应模型合并数据后显示,相较于华法林,阿哌沙班组发生大出血的风险更低,抗凝治疗过程

中,发生缺血性卒中或血栓栓塞事件的风险更低,而在除大出血外的其他程度出血的发生风险方面,阿哌沙班组与华法林组之间并没有显著性差异。

FDA 推荐在 CKD 5 期透析患者中阿哌沙班的推荐剂量为 5 mg bid,如果以下 3 条标准同时满足 2 条者,推荐剂量为 2.5 mg bid:(1)高龄(≥ 80 岁);(2)肌酐 $\geq 1.5 \text{ mg/dL}$;(3)体质量 $\leq 60 \text{ kg}$ 。本文纳入的 5 篇研究平均年龄均在 70 岁上下,阿哌沙班的用药剂量半数以上均是 2.5 mg bid。Siontis 等人^[18]的研究中对阿哌沙班 5 mg bid 组与 2.5 mg bid 组进行了亚组分析,结果显示阿哌沙班 5 mg bid 组相较于华法林组,缺血性卒中或血栓栓塞事件发生率及大出血风险均显著降低(卒中/血栓栓塞风险 $HR = 0.64, 95\%CI 0.42 \sim 0.97, P = 0.04$; 大出血 $HR = 0.71, 95\%CI 0.53 \sim 0.95, P = 0.02$),而阿哌沙班 2.5 mg bid 组的卒中/血栓栓塞事件发生风险较华法林组并未明显下降($HR = 1.11, 95\%CI 0.82 \sim 1.50, P = 0.49$),而大出血风险仍显著下降($HR = 0.71, 95\%CI 0.56 \sim 0.91, P = 0.007$),提示阿哌沙班组推荐剂量或低剂量下大出血风险均低于华法林,而阿哌沙班对血栓栓塞预防效果可能受剂量影响。

近年来,华法林能否降低慢性肾脏病合并心房颤动患者的卒中发生风险尚存争议。Shah 等^[26]研究发现华法林组与对照组相比,华法林的应用与卒中风险降低无相关性($HR = 1.14, 95\%CI 0.78 \sim 1.67$)。Chan 等^[27]研究显示华法林明显增加血液透析并发房颤患者新发卒中的风险($HR = 1.93, 95\%CI 1.29 \sim 2.90$)。Meersch 等人^[28]进行血液透析合并心房颤动患者中应用华法林预后的 Meta 分析,结果显示应用华法林并没有显著降低缺血性卒中的发生风险($HR = 0.74, 95\%CI 0.51 \sim 1.06$)。本研究结果提示阿哌沙班相比于华法林,可显著降低缺血性卒中及血栓栓塞的发生风险。

本研究尚存在以下局限性:(1)笔者只检索了公开发表的中英文文献,可能导致一些以非中英文发表的文献未被纳入;(2)纳入文献虽然质量较高,但都为队列研究,由于患者未随机入组,可能导致选择偏倚的产生;(3)因纳入文献少,不足 10 篇,不能对发表偏倚进行分析。

综上所述,相比于华法林,阿哌沙班在重度肾功能不全患者的抗凝治疗过程中,发生大出血及卒中、血栓栓塞事件的风险更低,而除大出血外的其他程度出血的发生率,阿哌沙班组与华法林组并无显著

性差异。

参 考 文 献

- [1] 王凯, 刘元生, 高伟波, 等. 肾功能衰竭患者心房颤动的抗凝治疗进展[J]. 中国血液净化, 2018, 17(7): 472-475.
- [2] Nayak-Rao S, Shenoy MP. Stroke in Patients with Chronic Kidney Disease; How do we Approach and Manage it? [J]. Indian J Nephrol, 2017, 27(3): 167-171.
- [3] Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC)[J]. Am Heart J, 2010, 159(6): 1102-1107.
- [4] Atar I, Konaş D, Açikel S, et al. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in Dialysis patients [J]. Int J Cardiol, 2006, 106(1): 47-51.
- [5] Dobrowolski C, Clark EG, Sood MM. Venous thromboembolism in chronic kidney disease: epidemiology, the role of proteinuria, CKD severity and therapeutics [J]. J Thromb Thrombolysis, 2017, 43(2): 241-247.
- [6] Kumar G, Sakhuja A, Taneja A, et al. Pulmonary embolism in patients with CKD and ESRD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(10): 1584-1590.
- [7] Feldberg J, Patel P, Farrell A, et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and Dialysis patients with atrial fibrillation[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(2): 265-277.
- [8] Sood MM, Komenda P, Sood AR, et al. The intersection of risk and benefit: is warfarin anticoagulation suitable for atrial fibrillation in patients on hemodialysis? [J]. Chest, 2009, 136(4): 1128-1133.
- [9] Salim I, Al Suwaidi J, Ghabban W, et al. Anticoagulation in atrial fibrillation and co-existent chronic kidney disease: efficacy versus safety[J]. Expert Opin Drug Saf, 2013, 12(1): 53-63.
- [10] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2009, 361(12): 1139-1151.
- [11] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 365(10): 883-891.
- [12] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 365(11): 981-992.
- [13] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2013, 369(22): 2093-2104.
- [14] Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to age[J]. Circ J, 2014, 78(6): 1349-1356.
- [15] Fanikos J, Burnett AE, Mahan CE, et al. Renal function considerations for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. Am J Med, 2017, 130(9): 1015-1023.
- [16] Di Lullo L, Barbera V, Bellasi A, et al. Non vitamin-K dependent oral anticoagulants (NOACs) in chronic kidney disease patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. G Ital Nefrol, 2017, 34(2): 58-73.
- [17] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327(7414): 557-560.
- [18] Siontis KC, Zhang XS, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States[J]. Circulation, 2018, 138(15): 1519-1529.
- [19] Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment[J]. Pharmacotherapy, 2017, 37(4): 412-419.
- [20] Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, et al. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with advanced chronic kidney disease[J]. Ann Pharmacother, 2018, 52(11): 1078-1084.
- [21] Noseworthy P, Yao X, Tangri N, et al. Anticoagulant use and associated outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced kidney disease[J]. Eur Heart J, 2017, 38(S1): 1213-1214.
- [22] Sarratt SC, Nesbit R, Moye R. Safety outcomes of apixaban compared with warfarin in patients with end-stage renal disease [J]. Ann Pharmacother, 2017, 51(6): 445-450.
- [23] Wang XL, Tirucherai G, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis[J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(5): 628-636.
- [24] Feldberg J, Patel P, Farrell A, et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(2): 265-277.
- [25] Chokesuwattanasakul R, Thongprayoon C, Tanawuttiwat T, et al. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with end-stage renal disease: Meta-analysis[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2018, 41(6): 627-634.
- [26] Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Response to letter regarding article, "Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis"[J]. Circulation, 2014, 130(25): e428-e429.
- [27] Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, et al. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(10): 2223-2233.
- [28] 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[J]. Am Heart J, 2017, 184: 37-46.