

# Ako stanovovať funkciu obličiek v kontexte NOAK a fibrilácie predsiení

## Časť II. Klírens kreatinínu alebo glomerulová filtrácia?

B. Grandtnerová

### Súhrn

Pri voľbe dávky ktoréhokoľvek NOAK pre konkrétneho pacienta musíme vždy zohľadniť funkciu obličiek. V praxi hodnotíme funkciu obličiek najčastejšie výpočtom klírensu kreatinínu podľa Cockcrofta a Gaulta alebo výpočtom glomerulovej filtrácie podľa vzorcov MDRD a CKD-EPI. Predregistračné štúdie NOAK používali ako exklúzne kritérium a kritérium na úpravu dávky klírens kreatinínu, rovnako odporúčania Európskej liekovej agentúry a americkej FDA sú postavené na báze klírensu kreatinínu. Na základe aktuálnych odporúčaní KDIGO laboratória klinickej biochémie automaticky vypočítavajú glomerulovú filtráciu podľa vzorcov MDRD či CKD-EPI, čo vedie k diskrepancii medzi registračnými štúdiami a rutinným používaním NOAK. Vypočítaný klírens kreatinínu a vypočítaná glomerulová filtrácia môžu zaradiť pacienta do rôznych funkčných obličkových kategórií. Nesúhlas v dávke NOAK pri použití rôznych výpočtov funkcie obličiek je častý obzvlášť u starších pacientov a pacientov s obličkovou nedostatočnosťou. Najmenší sa javí pre apixabán vďaka najnižšej renálnej exkrécii, ABC kritériám na úpravu dávky, inak potrebuje redukcie až v štádiu ťažkej obličkovej nedostatočnosti.

### Kľúčové slová

dávka NOAK – nesúhlas medzi klírensom kreatinínu a vypočítanou glomerulovou filtráciou – odporúčania Európskej liekovej agentúry a Európskej kardiologickej spoločnosti

### Summary

**How to determine renal function in the context of NOACS and atrial fibrillation. Part II: Creatinine clearance or glomerular filtration.** It is important to consider renal function when selecting the dose of any NOAC (non-vitamin K-dependent oral anti-coagulant) for each individual patient. The Cockcroft-Gault equation estimates creatinine clearance; by contrast, the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations estimate the glomerular filtration rate. Pivotal NOAC clinical trials used creatinine clearance as a criterion for patient enrolment and dose adjustment and the Federal Drug Administration as well as the European Medical Agency recommendations are based on creatinine clearance. However, according to contemporary KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Clinical Practice Guidelines, clinical biochemistry laboratories provide CKD EPI glomerular filtration rate estimations, resulting in discrepancies between clinical trials and the routine use of the drugs. We have to be aware that creatinine clearance and the estimated glomerular filtration rate may place the same patient into different renal function categories. Discordance between new oral anticoagulation dosages using different equations is frequent, especially among elderly patients with renal impairment. The lowest discordance is documented with apixaban, probably due to the lowest renal clearance (the ABC criteria for dose reduction), otherwise the need for dose reduction occurs only if the kidney function is severely impaired.

### Key words

NOAC dosage – creatinine clearance and glomerular filtration rate discordance – European Medical Agency and European Society of Cardiology recommendations

## ÚVOD

Keďže všetky NOAK (Non-vitamin K dependent Oral Anti-Coagulants) sa vo väčšej alebo menšej miere vylučujú obličkami, funkcia obličiek logicky ovplyvňuje systémovú expozíciu farmaka. U pacientov s obličkovou nedostatočnosťou je AUC (plocha pod krivkou koncentrácie lieku)

zvýšená, rozsah zvýšenia je u jednotlivých NOAK rôznych v závislosti na miere ich obličkového vylučovania (tab. 1). V prípade apixabánu stúpa AUC u pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) 30 – 50 ml/min o 29 %, ale v prípade dabigatránu až o 320 % [1]. Poznať funkciu obličiek je nevyhnutné pre správnu úpravu dávky.

Pri hodnotení funkcie obličiek narážame na rozpor medzi súčasnou nefrologickou praxou a predregistračnými štúdiami NOAK. Podľa aktuálnych nefrologických odporúčaní KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Clinical Practice Guidelines z roku 2012 používame na posúdenie funkcie

**Tab. 1. AUC plazmatickej koncentrácie NOAK v porovnaní s normálnou funkciou obličiek.**

CrCl ml/min	Dabigatrán	Apixabán	Edoxabán	Rivaroxabán
50 – 80	50 %	16 %	32 %	44 %
30 – 50	320 %	29 %	74 %	52 %
15 – 30	530 %	44 %	72 %	64 %
≤ 15	bez údajov	36 %	93 %	70 %

Podľa Heidelbucher H et al. www.escardio.org [1].

**Tab. 2. Štádiá chronickej choroby obličiek podľa KDIGO 2012, eGFR CKD-EPI.**

Štádium	Opis	GRF (v ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	GFR(v ml/s/1,73 m <sup>2</sup> )
G1	normálna alebo ↑ GFR	≥ 90	≥ 1,5
G2	mierne ↓ GFR	60 – 89	1,0 – 1,49
G3a	mierne až stredne ↓ GFR	45 – 59	0,75 – 0,99
G3b	stredne až výrazne ↓ GFR	30 – 44	0,50 – 0,74
G4	výrazne ↓ GFR	15 – 29	0,25 – 0,49
G5	zlyhanie obličiek	< 15 alebo dialýza	< 0,25 alebo dialýza

GFR – Glomerular Filtration Rate, glomerulová filtrácia, KDIGO – Kidney Disease Improvement Global Outcome

**Tab. 3. Porucha funkcie obličiek v štúdiách s NOAK podľa SPC, CrCl CG.**

Opis	CrCl (v ml/min)
Lahká	50 – 80
Stredne ťažká	30 – 50
Ťažká	15 – 30
Veľmi ťažká	< 15

CrCl CG – klírens kreatinínu podľa Cockcrofta a Gaulta

obličiek výpočet glomerulovej filtrácie (eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate) podľa rovníc CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), resp. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Odhad glomerulovej filtrácie podľa CKD EPI je podkladom zatriedenia chronickej choroby obličiek do jednotlivých štádií (tab. 2), ktoré sa líšia svojou prognózou a sprievodnými komplikáciami. Za hranicu patologickej GFR sa považuje hodnota < 1,0 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (štá-

dium G3a a vyššie). Predregistračné štúdie NOAK sa však opierali o vypočítaný klírens kreatinínu (eCrCl) podľa Cockcrofta a Gaulta. Jednotlivé stupne obličkovej dysfunkcie majú mierne iné rozhrania (tab. 3). Vypočítaný CrCl sa stal podkladom pre exklúzne kritériá pri zaraďovaní do štádií NOAK, je na ňom postavená ich registrácia európskou liekovou agentúrou EMA a americkou FDA, opierajú sa oň odporúčania odborných spoločností a predstavuje hranice pre úpravu dávky. Denne preto riešime otázku, máme sa pri úprave dávky NOAK riadiť eGFR alebo eCrCl?

### PLATNÉ SPC ODPORUČAJÚ ÚPRAVU DÁVKY NOAK PODĽA VYPOČÍTANÉHO KLÍRENSU KREATINÍNU

Európska lieková agentúra v štádiu **stredne ťažkej obličkovej nedostatočnosti** (CrCl 30 – 50 ml/min) odporúča u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení podávať neredukovanú dávku apixabánu 5 mg dvakrát denne.

Dávka 2,5 mg dvakrát denne je určená len minorite pacientov s minimálne dvoma ABC charakteristikami: vek (age) ≥ 80 rokov, telesná hmotnosť (body weight) ≤ 60 kg a sérový kreatinín (creatinine) ≥ 133 μmol/l. U rivaroxabánu sa v štádiu stredne ťažkej obličkovej nedostatočnosti už odporúča redukcia dávky, a to z 20 mg na 15 mg jedenkrát denne, podobne v prípade edoxabánu zo 60 mg na 30 mg jedenkrát denne. V prípade dabigatránu sa rozhodujeme medzi dávkou 150 mg dvakrát denne a 110 mg dvakrát denne na základe individuálneho vyhodnotenia tromboembolického rizika a rizika krvácania, podobne ako u pacientov vo veku medzi 75 a 80 rokov, pacientov s gastritídou, ezofagitídou alebo gastroezofageálnym refluxom a iných pacientov so zvýšeným rizikom krvácania. Pacienti ≥ 80 rokov by mali byť liečení dávkou 110 mg 2-krát denne. V pásme **ťažkej obličkovej nedostatočnosti** (CrCl 15 – 30 ml/min) je už dabigatrán kontraindikovaný, ostatné NOAK podávame v redukovanej dávke: apixabán 2,5 mg 2-krát denne, rivaroxabán 15 mg 1-krát denne a edoxabán 30 mg 1-krát denne. Úprava dávky zohľadňujúca funkciu obličiek podľa platných SPC je znázornená na schéme 1 [2].

### MÔŽE METODIKA STANOVENIA FUNKCIE OBLIČIEK OVPLYVNÍŤ DÁVKU NOAK?

V predregistračných štúdiách všetkých štyroch NOAK bol na odhad funkcie obličiek použitý výpočet klírensu kreatinínu podľa Cockcrofta a Gaulta, udávaný v ml/min. Výpočet vychádza okrem sérového kreatinínu z veku, hmotnosti a pohlavia. Dnes však laboratória klinickej biochémie rutinne vypočítavajú hodnotu glomerulovej filtrácie (eGFR) v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> podľa vzorcov CKD EPI alebo MDRD, čo vedie k nezhode medzi klinickými štúdiami a používaním NOAK. Rovnice okrem sérového kreatinínu vychádzajú z veku, pohlavia a rasy, boli odvodené na rôznych populáciách a nezačítajú hmotnosť pacienta.

V roku 2010 National Kidney Education Program odporučil, že výpočty CrCl

podľa Cockcrofta-Gaulta a výpočty GFR sa môžu pri úprave dávkovania liekov voľne zamieňať. Ide o kontroverzné odporúčanie, ktoré nebolo dostatočne overené najmä u starších pacientov. Funkcia obličiek až u 2/3 pacientov vo veku 70 – 80 rokov je len polovičná s porovnaním s mladými dospelými [3].

Rozdielom vo funkcii obličiek vypočítaným podľa eCrCl a eGFR a potenciálnym dopadom tohto rozdielu na dávkovanie farmák sa zaoberajú početné publikácie. Ukazuje sa, že jedinec môže mať rôznu funkciu obličiek, podľa toho, aký vzorec na jej výpočet použijeme. T. C. Dowling et al poukázali na to, že u pacientov nad 70 rokov sú hodnoty eGFR CKD-EPI a MDRD vyššie ako CrCl meraný zo zberu moču či počítaný podľa Cockcrofta a Gaulta [4]. Ďalšia štúdia, ktorá sa opiera o meranie hladín gentamicínu v krvi ako referenčnú metodiku na určenie funkcie obličiek, zistila, že MDRD nadhodnocuje klírens gentamicínu až o 29 %, zatiaľ čo eCrCl ho podhodnocuje o 10 %. Rozdiely sa prehľbujú s vekom, zatiaľ čo vo vekovej skupine < 65 rokov ide v prípade MDRD o +12 %, vo vekovej skupine > 80 rokov ide už o + 69 %. Vypočítaný klírens kreatinínu podhodnocoval funkciu obličiek v týchto vekových kategóriách len o -5 %, resp. -4 %, a javí sa preto najmä u seniorov ako vhodnejší [5].

Aj dodatočná analýza dát zo štúdie EPICA (multicentrická prospektívna observačná štúdia zahrňujúca 4 093 pacientov nad 80 rokov s fibriláciou predsiení alebo hlbokou flebotrombózou) potvrdila rozdiel v stanovení obličkovej funkcie v závislosti od použitého vzorca. Normálnu funkciu obličiek malo pri výpočte CrCl podľa Cockcrofta a Gaulta 20,7 % pacientov (CrCl > 60 ml/min), ale až 33,3 % pacientov malo eGFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pri použití MDRD a 47,2 % podľa CKD EPI [6]. Znamenalo by to, že úprava dávkovania podľa rovnice MDRD alebo CKD-EPI môže viesť najmä u starších pacientov k vyšším dávkam liekov ako úprava podľa CrCl.

Hypotetickému dopadu rôznych výpočtov funkcie obličiek na dávkova-

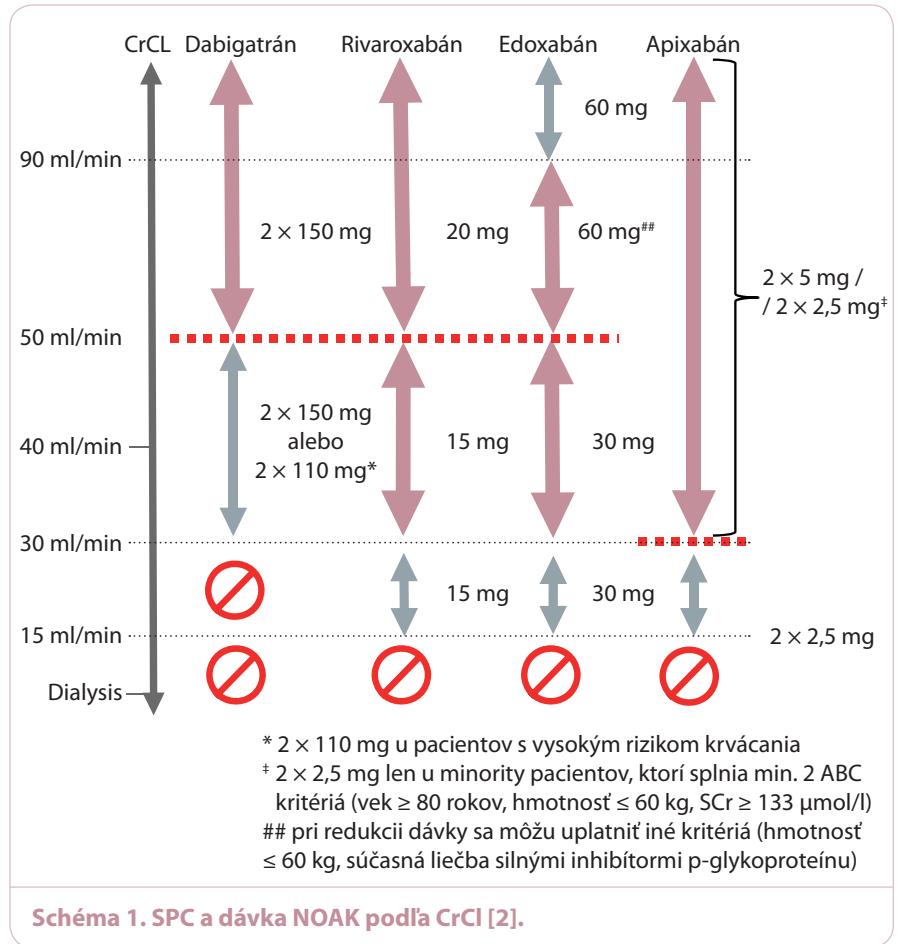


Schéma 1. SPC a dávka NOAK podľa CrCl [2].

nie NOAK sa venovalo viacero autorov. Ich zistenia sú alarmujúce. MacCallum sa zameril na dabigatrán, rivaroxabán a vzorec MDRD. Vypočítal, že pacienti ≥ 80 rokov majú viac ako 15-násobne vyššiu pravdepodobnosť, že budú nesprávne posúdení ako vhodní na liečbu dabigatranom podľa eGFR MDRD (eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ale ako nevhodní podľa eCrCl (CrCl < 30 ml/min). Pri hmotnosti < 60 kg boli vyhliadky na nesprávne posúdenie vhodnosti na liečbu dabigatranom pri použití MDRD rovnice 8-násobne vyššie. V prípade rivaroxabánu boli vyhliadky na nesprávne posúdenie potreby redukcie dávky u pacientov ≥ 80 rokov skoro 10-násobne vyššie, u pacientov s hmotnosťou < 60 kg viac ako 12-násobne vyššie oproti redukcii založenej na eCrCl [7].

Manzano-Fernández et al porovnávali hypotetickú dávku dabigatránu, rivaroxabánu a apixabánu pri použití výpočtov CKD EPI a MDRD. Percento pacientov, ktorí by dostali inú dávku, pokiaľ sa

na stanovenie obličiek použije výpočet GFR (MDRD alebo CKD-EPI) a nie výpočet klírensu kreatinínu podľa Cockcrofta-Gaulta, je porovnané v tab. 4. Obzvlášť vysoký nesúhlas v dávke NOAK bol u pacientov s CrCl < 60 ml/min a u pacientov ≥ 75 rokov. U pacientov s CrCl < 60 ml/min by dostalo odlišnú dávku dabigatránu podľa MDRD 30,4 % a podľa CKD EPI 26,5 % pacientov, v prípade rivaroxabánu 26,5 %; resp. 22,4 %. U pacientov ≥ 75 rokov by to bolo v prípade dabigatránu 18,3 % a 15,1 % pacientov a v prípade rivaroxabánu 16,2 %; resp. 13,2 % pacientov. Za zdôraznenie stojí, že dávkovanie apixabánu bolo vzorcami na výpočet GFR ovplyvnené najmenej, týkalo sa 1,4 % až maximálne 4,1 % pacientov [8]. Nakoľko apixabán podávame v štádiu stredne ťažkej obličkovej nedostatočnosti (CrCl 30 – 50 ml/min) v plnej dávke 5 mg dvakrát denne a ABC kritériá na redukcii dávky zahŕňajú vek ≥ 80 rokov, hmotnosť ≤ 60 kg a sérový kreatinín ≥ 133 μmol/l, je jeho dáv-

**Tab. 4. Potenciálny dopad použitia výpočtov glomerulovej filtrácie miesto klírensu kreatinínu na dávku NOAK.**

% pacientov, ktorí by dostali rozdielnú dávku	MDRD	CKD EPI	MDRD	CKD EPI	MDRD	CKD EPI
	(vs. C-G)	(vs. C-G)	(vs. C-G)	(vs. C-G)	(vs. C-G)	(vs. C-G)
	Celková populácia		Pacienti $\geq$ 75 rokov		Pacienti s CrCl < 60 ml/min	
Dabigatrán	11,4	10	18,3	15,1	30,4	26,5
Rivaroxabán	10	8,5	16,2	13,2	26,5	22,4
Apixabán	1,4	1,5	2,1	1,9	3,8	4,1

Najnižší nesúhlas v dávke pri použití inej metodiky na odhad funkcie obličiek ako klírens kreatinínu podľa Cockcrofta-Gaulta bol v prípade apixabánu.

Podľa Manzano-Fernández S et al [8].

kovanie vzorcami na výpočet funkcie obličiek ovplyvnené najmenej.

Ďalší úder do tvrdenia, že eGFR a eCrCl sú voľne zameniteľné, zasadila Janice Schwartz. V simulovanej analýze poukázala, že použitie výpočtu GFR (tak CKD EPI, ako aj MDRD) namiesto výpočtu CrCl nerozpoznalo hranicu < 50 ml/min, kedy redukuje dávku rivaroxabánu a edoxabánu u 28 % subjektov vo veku 18 – 80 rokov sledovaných v rámci NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) programu a až u 47 – 56 % dospelých pacientov vrátane pacientov geriatrických a z domov opatrovateľských služieb, zaradených do farmakologických štúdií. Podobne použitie eGFR nerozpoznalo hranicu < 30 ml/min relevantnú pre kontraindikáciu dabigatránu u 18 – 21 % subjektov z NHANES programu a 57–86 % štúdiových pacientov. Rozdiel vo výsledkoch odhadu funkcie obličiek ovplyvovali najmä vek a hmotnosť pacienta. Pacienti s nízkou hmotnosťou a vyšším vekom mali vyššiu odhadovanú eGFR ako CrCl podľa Cockcrofta a Gaulta [9].

Na záver Cemin et al upozorňujú, že použitie výpočtu eGFR CKD EPI namiesto eCrCl reklasifikuje až 32,4 % pacientov do iného štádia obličkovej nedostatočnosti. Poukazujú, že reklasifikácia je častá nielen v nízkom, ale aj vo vysokom rozsahu obličkových funkcií, limitujúc tak prípady definované ako „hyperfiltrácia“ [10].

Výpočty CrCl a GFR sa líšia vo váhe, ktorá je prisudzovaná veku, pohlaviu, hmotnosti, rase a sú odvodené na rôznych populáciách. Autori v subanalýze

štúdie ARISTOTLE zameranej na funkciu obličiek pacientov s fibriláciou predsiení upozorňujú, že pomocou eCrCl podľa Cockcrofta-Gaulta, resp. eGFR stanovenej na báze koncentrácie cystatínu C v sére (eGFRcyst) boli definované významne sa líšiace skupiny pacientov. Pacienti s CrCl < 50 ml/min boli častejšie ženy, starší a s nižšou hmotnosťou v porovnaní s pacientmi s CrCl > 80 ml/min (53 % vs. 36 %, 15-ročný rozdiel vo veku a 31 kg v hmotnosti). Pokiaľ bola tá istá populácia klasifikovaná na báze eGFRcyst, rozdiel bol 38 % vs. 35 %, 6 rokov a 1,7 kg [11]. Hypoteticky potom môžeme predpokladať, že ak k úprave dávky NOAK použijeme eGFR miesto eCrCl, výsledky sa môžu líšiť od randomizovaných štúdií, nakoľko použitie eGFR identifikuje inú populáciu pacientov, s inou odpoveďou na liečbu. Predpísanie NOAK na báze eGFR môže viesť k predpísaniu alebo úprave dávky pacientovi, ktorý by sa nekvalifikoval k predpísaniu alebo úprave dávky NOAK v pôvodných randomizovaných štúdiách [12].

### ODPORÚČANIA NA ZÁVER

Optimálny odhad funkcie obličiek, slúžiaci ako podklad na úpravu dávky ostáva naďalej predmetom diskusie, a to najmä u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou a u seniorov. Pokiaľ nedokážeme rutinne merať koncentráciu NOAK, nevieme monitorovať ich farmakologický účinok a neprebli štúdie založené na eGFR, k úprave dávky s ohľadom na funkciu obličiek je potrebné používať výpočet klírensu kreatinínu [9].

Európska lieková agentúra, Európska kardiologická spoločnosť, ako aj Európska asociácia pre srdcový rytmus odporúčajú na úpravu dávky NOAK používať CrCl podľa Cockcrofta a Gaulta, nakoľko bol použitý v predregistračných štúdiách, a to za použitia štandardizovanej metodiky kreatinínu [2,13].

Dopad metodiky monitorovania funkcie obličiek nie je na všetky NOAK rovnaký. Apixabán má v porovnaní s ostatnými NOAK najnižšiu chybovosť v dávke pri použití eGFR namiesto eCrCl. V plnej dávke sa podáva aj v štádiu stredne ťažkej obličkovej nedostatočnosti (CrCl 30 – 50 ml/min). Jeho ABC kritériá pre redukciju dávky zohľadňujú vysoký vek, nízku hmotnosť pacienta a vzostup kreatinínu. Je spojený s nižším výskytom závažného krvácania v celom rozsahu obličkových funkcií, pričom u pacientov so zníženou funkciou obličiek je redukcija závažného krvácania najvyššia, bez ohľadu na to, či sa funkcia obličiek hodnotila na podklade CrCl, alebo CKD-EPI [11].

V dennej praxi by sme sa nemali riadiť jediným výsledkom eGFR alebo CrCl, najmä pokiaľ je v hraničných hodnotách pre redukciju alebo kontraindikáciu NOAK, a viac zohľadniť trend vývoja funkcie obličiek, riziko zhoršovania ich funkcie a individuálne riziko pacienta pre tromboembolické komplikácie a krvácanie.

### Literatúra

1. Heidelbucher H, Verhamme P, Alings M et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation [on-line]. Available from: <https://www.escardio>.

org/static-file/Escardio/Subspecialty/EHRA/Publications/NOAC/slide-set-noac.pdf.

2. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS 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): 1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
3. Wood S, Petty D, Glidewell L et al. Application of prescribing recommendations in older people with reduced kidney function: a cross-sectional study in general practice. *Br J Gen Pract* 2018; 68 (670): e378–e387. doi: <https://doi.org/10.3399/bjgp18X695993>.
4. Dowling TC, Wang E-S, Ferrucci L et al. Glomerular filtration rate equations overestimate creatinine clearance in older Individuals enrolled in the Baltimore longitudinal study on aging (BLSA): Impact on renal drug dosing. *Pharmacotherapy* 2013; 33(9): 912–921. doi: 10.1002/phar.1282.
5. Roberts GW, Ibsen PM, Schiøler ChT. Modified diet in renal disease method overestimates renal function in selected elderly patients. *Age Ageing* 2009; 38(6): 698–703. doi: 10.1093/ageing/afp168.
6. Poli D, Antonucci E, Zanazzi M et al. Impact of glomerular filtration estimate on bleeding risk in very old patients treated with vitamin K antagonists. Results of EPICA study on the behalf of FCSA (Italian Federation of Anticoagulation Clinics). *Thromb Haemost* 2012; 107(6): 1100–1106. doi: 10.1160/TH11-10-0721.
7. MacCallum PK, Mathur R, Hull SA et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013; 3(9): e003343. doi:10.1136/bmjopen-2013-003343.
8. Manzano-Fernández S, Andreu-Cayuelas JM, Marín F et al. Comparison of estimated glomerular filtration rate equations for dosing new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68(6): 497–504. doi: 10.1016/j.rec.2014.06.026.
9. Schwartz JB. Potential effect of substituting estimated glomerular filtration rate for estimated creatinine clearance for dosing of direct oral anticoagulants. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64(10): 1996–2002. doi: 10.1111/jgs.14288.
10. Cemin R, Foco L, Zoccali C et al. Should we continue assessing glomerular filtration rate with the Cockcroft-Gault formula in NOAC-treated patients? The magnitude of the problem. *J Clin Med* 2020; 9(6): 1893. doi: 10.3390/jcm9061893.
11. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33(22): 2821–2830. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274.
12. Fernandez-Prado R, Castillo-Rodriguez E, Velez-Arribas FJ et al. Creatinine Clearance Is Not Equal to Glomerular Filtration Rate and Cockcroft-Gault Equation Is Not Equal to Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation. *Am J Med* 2016; 129(12): 1259–1263. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.08.019.
13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.

**doc. MUDr. Barbara Grandtnerová, PhD.**

Kúpele Sliach a.s.

barbara.grandtnerova@gmail.com

*Autorka článku nedeklarovala konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: nepeňažné plnenie (v zmysle zákona) a konzultačná činnosť pre spoločnosť Pfizer.*