

УДК 616-06;615.1;615.03

https://doi.org/10.33619/2414-2948/98/23

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АПИКСАБАНА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И СНИЖЕНИЕ РИСКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

- ©**Муркамилов И. Т.**, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-код: 4650-1168, д-р мед. наук,  
Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,  
г. Бишкек, Кыргызстан, [turkamilov.i@mail.ru](mailto:turkamilov.i@mail.ru)
- ©**Айтбаев К. А.**, ORCID: 0000-0003-4973-039X, SPIN-код: 9988-2474, д-р мед. наук.,  
Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины,  
г. Бишкек, Кыргызстан, [kaitbaev@yahoo.com](mailto:kaitbaev@yahoo.com)
- ©**Райимжанов З. Р.**, ORCID: 0000-0001-5746-6731, SPIN-код: 6061-6463,  
Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,  
г. Бишкек, Кыргызстан, [rzmam@mail.ru](mailto:rzmam@mail.ru)
- ©**Юсупова З. Ф.**, ORCID: 0000-0001-7621-1128, Ошский государственный университет,  
г. Ош, Кыргызстан, [zulkhumor.yusupova.f\\_05@mail.ru](mailto:zulkhumor.yusupova.f_05@mail.ru)
- ©**Юсупова Т. Ф.**, ORCID: 0000-0002-8502-2203, Ошский государственный университет,  
г. Ош, Кыргызстан, [yusupova\\_tursunoy\\_f@mail.ru](mailto:yusupova_tursunoy_f@mail.ru)
- ©**Закиров О. Т.**, Ошский государственный университет,  
г. Ош, Кыргызстан, [omurbekkarasuu@gmail.com](mailto:omurbekkarasuu@gmail.com)
- ©**Юсупов Ф. А.**, ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-код: 7415-1629, д-р мед. наук,  
Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, [furcat\\_y@mail.ru](mailto:furcat_y@mail.ru)

## THERAPEUTIC OPPORTUNITIES OF APIXABAN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND REDUCING THE RISK OF CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

- ©**Murkamilov I.**, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-code: 4650-1168, Dr. habil., Kyrgyz State  
Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, [murkamilov.i@mail.ru](mailto:murkamilov.i@mail.ru)
- ©**Aitbaev K.**, ORCID: 0000-0003-4973-039X, SPIN-code: 9988-2474, Dr. habil., Scientific  
Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan, [kaitbaev@yahoo.com](mailto:kaitbaev@yahoo.com)
- ©**Raimzhanov Z.**, ORCID: 0000-0001-5746-6731, SPIN code: 6061-6463,  
Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, [rzmam@mail.ru](mailto:rzmam@mail.ru)
- ©**Yusupova Z.**, ORCID: 0000-0001-7621-1128, Osh State University,  
Osh, Kyrgyzstan, [zulkhumor.yusupova.f\\_05@mail.ru](mailto:zulkhumor.yusupova.f_05@mail.ru)
- ©**Yusupova T.**, ORCID: 0000-0002-8502-2203, Osh State University,  
Osh, Kyrgyzstan, [yusupova\\_tursunoy\\_f@mail.ru](mailto:yusupova_tursunoy_f@mail.ru)
- ©**Zakirov O.**, Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, [omurbekkarasuu@gmail.com](mailto:omurbekkarasuu@gmail.com)
- ©**Yusupov F.**, ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-code: 7415-1629, Dr. habil.,  
Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, [furcat\\_y@mail.ru](mailto:furcat_y@mail.ru)

*Аннотация.* Обзорная статья посвящена возможностям применения перорального антикоагулянта — аписабана у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и снижению риска церебральных осложнений при хронической болезни почек (ХБП). Рассмотрены общность факторов риска и механизмы возникновения ФП у больных с ХБП. Продемонстрированы терапевтические возможности использования пероральных антикоагулянтов, в частности аписабана, при ФП в ассоциации ХБП. Приведены основные механизмы поражения почек на фоне терапии антагонистами витамина К. Показано, что

апиксабан более эффективно, чем варфарин предотвращает инсульт независимо от тяжести почечной дисфункции, а у больных с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин преимущества апиксабана по снижению частоты больших кровотечений выражены в наибольшей степени. При ФП у лиц ХБП С1-С4 градаций коррекция дозы апиксабана не требуется. Одобрена безопасность применения апиксабана в полной дозе (5 мг 2 раза в сутки) у больных с терминальной ХБП при условии регулярного проведения гемодиализа.

*Abstract.* The review article is devoted to the possibilities of using the oral anticoagulant apixaban in patients with atrial fibrillation (AF) and to reduce the risk of cerebral complications in chronic kidney disease (CKD). The generality of risk factors and mechanisms of the occurrence of AF in patients with CKD are considered. The therapeutic possibilities have been demonstrated for the use of oral anticoagulants, in particular apixaban, in AF in the CKD association. The main mechanisms of kidney damage during therapy with vitamin K antagonists are shown. Apixaban is shown to be more effective than warfarin to prevent stroke regardless of the severity of renal dysfunction, and in patients with creatinine clearance less than 50 ml/min, the benefits of apixaban in reducing the frequency of major bleeding are most pronounced degrees. In AF patients with CKD C1-C4 gradations, dose adjustment of apixaban is not required. The safety of the use of apixaban in a full dose (5 mg 2 times a day) in patients with terminal CKD has been approved, subject to regular hemodialysis.

*Ключевые слова:* фибрилляции предсердий, ишемический инсульт, хроническая болезнь почек, факторы риска, терапия, профилактика, пероральный антикоагулянт, апиксабан.

*Keywords:* atrial fibrillation, ischemic stroke, chronic kidney disease, risk factors, therapy, prevention, oral anticoagulant, apixaban.

В настоящее время накоплено достаточно много доказательств важнейшей роли хронической болезни почек (ХБП) в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2].

Для диагностики ХБП необходимо доказательство персистирования маркеров повреждения (протеинурия, эритроцитурия, цилиндрурия) и снижения почечной функции (уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), гиперкреатининемия, повышение цистатина С) в течение более трех месяцев [3].

При отсутствии лабораторных признаков повреждения почек ХБП диагностируется при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение трех и более месяцев [3].

Как и в других регионах мира, в нашей стране проблемы ХБП и связанные с ним ССЗ остается ведущей проблемой. К сожалению, в Кыргызской Республике проблема фибрилляции предсердий (ФП) у больных с ХБП относится к одной из не изученных медицинских тем, что и определяет наш исследовательский интерес. Двусторонняя взаимосвязь цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и почечной дисфункции показана в ранее проведенных нами исследованиях [4, 5].

Серьезным аргументом за необходимость выявления цереброваскулярных расстройств у больных с ХБП в клинической практике служить тот факт, что наличие мозговых инсультов (МИ) является самостоятельным фактором в ухудшении почечной и общей выживаемости [6].

Согласно современным данным, сходства патогенетических процессов, приводящих к

развитию и прогрессированию ХБП и МИ, подтверждается едиными для них факторами риска (ФР), такими как ожирение, артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия (ГТГ), гиперурикемия, сахарный диабет (СД) и атеросклероз [7, 8].

Снижение СКФ многократно повышает сердечно-сосудистые риски, среди которых ФП занимает особый клинический статус [3, 7]. Это обусловлено тем, что именно ФП при ХБП является прогностически менее благоприятным. Распространенность ФП в общей популяции весьма велика и продолжает расти. По различным сведениям в настоящее время ее распространенность достигает примерно 2%, что вдвое больше, чем считалось в последнее десятилетие [9]. По прогнозам экспертов ожидается, что в ближайшие 10 лет в Европе будет проживать 14–17 млн человек с ФП, а в США к 2050 г. — более 12 млн [10].

Рост распространенности ФП можно объяснить, прежде всего, увеличением хронических неинфекционных заболеваний, продолжительности жизни населения и коморбидных состояний. ФП является не самостоятельной нозологией, а осложняет течение основного ССЗ [10]. По данным международных рекомендаций по диагностике и лечению больных с ФП наиболее часто ассоциируемыми с данной аритмией состояниями являются ХБП [9]. Рядом исследований установлено, что распространенность ФП значимо увеличивается с возрастом, особенно у лиц старше 60 лет, которые с большой вероятностью также имеют и сниженную функцию почек. В часто цитируемом исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) ФП более чем в два раза больше регистрировались у больных со СКФ от 15 до 29 мл/мин по сравнению со здоровыми лицами независимо от наличия других ФР возникновения ФП [11].

В другой исследовательской работе А. Nakamura et al. [12], проведенное в Японии, среди больных с ишемическим инсультом (ИИ) у 54% был диагностирован ФП. Данный вид аритмии сердца увеличивает риск инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого ИИ [13].

Риск смерти у больных инсультом, связанным с ФП, в два раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза [14]. Проблему раннего распознавания ФП значительно усложняет часто скрытое течение аритмии. Примерно у трети больных ФП является бессимптомной и больные не знают о ее существовании [15].

Важно отметить, что пароксизмальная форма ФП увеличивает риск инсульта в той же степени, как постоянная, так и персистирующая [16]. ФП диагностируется у 26,4% пациентов с впервые возникшим ИИ [17]. Эпидемиологические данные говорят о тесной связи ФП с эмболиями системных сосудов, в частности, с инсультом [18, 19]. У большинства лиц ФП приводит к уменьшению толерантности к физической нагрузке, появлению и прогрессированию сердечной недостаточности (СН), снижает коронарный, церебральный и почечный кровоток, и как следствие, ухудшает качество жизни [18, 19].

Другим последствием ФП при ХБП является возникновение когнитивной дисфункции и сосудистой деменции [20]. Проспективные наблюдательные исследования дают основания полагать, что бессимптомные эмболии могут привести к ухудшению когнитивной функции у больных с ФП даже при отсутствии явного МИ [21].

В недавно опубликованной аналитической работе показано [22], что ИИ достоверно часто ассоциируются избыточной массой тела, АГ, гиперхолестеринемией и ГТГ. Кроме того, авторы исследования продемонстрировали наличие увеличения риска ИИ у лиц с ХБП молодого возраста [22]. При патологии почек увеличение риска развития МИ больше всего следует ожидать у лиц с поликистозной болезнью, женщин с ХБП и у больных пожилого возраста [23].

С. А. Чугунова и соавт. (2019), проведя анализ ФР инсультов в группе больных, госпитализированных в Региональном сосудистом центре [24], показали, что самым распространенным ФР инсульта явилась ФП, причем у 87,2 % больных была неклапанной этиологии. Кроме того, в этом исследовании установлено, что постоянная форма ФП отмечались в 82,1% случаев. При этом, менее половины пациентов (48,8%) получали антикоагулянтную терапию в качестве первичной и вторичной профилактики ИИ [24]. Полагается, что возможными причинами ФП являются увеличение размера левого предсердия (ЛП), диастолическая дисфункция и снижение сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) [25]. В ряде целенаправленных исследований, посвященных аритмиям, показана взаимосвязь между размерами ЛП и наличием ФП [26, 27]. В исследовании Р. Dorian et al. установлено, что время продолжительность эпизода ФП более 48 часов и увеличение размера ЛП были независимыми предикторами рецидивирования это вида аритмии [28]. Схожие данные также были получены и в работе М. С. Аракелян и соавт., где у лиц с высоким риском развития ХБП раннему развитию ФП способствовало: АГ III степени, дилатация ЛП и указание в анамнезе ФП [29].

Гемодинамическая нагрузка при неконтролируемой АГ и нарушение податливости ЛЖ при ХБП ведут к нарушению систолы предсердий, приросту давление с развитием дилатации и фиброза (чаще встречается на задней стенке ЛП), что способствует появлению и рецидивированию наджелудочковых нарушений ритма сердца, в том числе и ФП [30, 31]. Подтверждением этого может служить результаты исследования AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management), при котором увеличение размера ЛП более 4,10 см являлось независимым предиктором рецидивирования ФП [32]. Вместе с тем выдвигается предположения о роли показателей воспаления при ФП [33]. Так, у больных с ХБП длительное присутствие гиперкреатинемии, хронического воспаления и метаболических изменений в миокарде способствует повышенной продукции цитокинов [34]. Эти данные были отмечены в исследовании О. А. Тарасовой (2007), где выявлена взаимосвязь между показателями воспаления и структурно-функциональным состоянием миокарда при различных вариантах ФП [35]. Аналогичная связь параметрами воспаления и гипертрофии ЛЖ у пациентов с ФП также были установлены в работе Т. Watanabe et al. [36].

Дополнительный вклад в развитие ФП при ХБП вносят анемия, гипер- и дислипидемия, гиперфосфатемия, гиперкальциемия, хроническое системное воспаление, оксидативный стресс [37].

При ХБП скрининговые исследования в направлении ФП следует проводить у больных ХБП С3 «А» стадии, то есть, при наличии почечной недостаточности. Хотя лица с ХБП, независимо от стадии заболевания входят в подгруппу высокого или очень высокого кардио- и цереброваскулярного риска. При наличии СКФ менее 60 мл/мин, как правило, начинает регистрироваться специфические «почечные» ФР как ССЗ, так и ФП. Кроме того, в качестве скринингового исследования при ФП целесообразно обследовать больных ХБП старше 65 лет, с наличием в анамнезе транзиторной ишемической атаки (ТИА) либо МИ. А также у этой категории больных рекомендуется проводить длительное мониторирование электрокардиографии (ЭКГ) на протяжении от 24 до 72 ч [38].

В исследовании SAFE (Septal Pacing for Atrial Fibrillation Suppression Evaluation) проводившемся в условиях общей практики [39], было показано, что эффективным методом скрининга ФП являются осмотр врача и выполнение ЭКГ при наличии нерегулярного пульса. По данным самого крупного российского регистра больных с ФП РЕКВАЗА, распространенность ХБП среди обследованных лиц с ФП составляет 47% [40].

Наряду с ФП у всех больных с ХБП, особенно при нефротических протеинуриях ежегодный риск тромбоэмболических осложнений увеличиваются, что является основанием для предпочтительного использования антикоагулянтов, если риск кровотечений не слишком высокий. К тому же необходимо акцентировать внимание на том, что именно ФП на додиализной стадии ХБП является мишенью для проведения антикоагулянтной терапии. По данным мета-анализа R. G. Hart et al., антагонисты витамина К (АВК) на 64% снижают относительный риск развития инсульта и системных эмболий по сравнению с плацебо, на 26% снижают смертность от всех причин [41]. АВК-варфарин оказался также значительно эффективнее ацетилсалициловой кислоты (АСК). В сравнении с АСК варфарин снижает относительный риск инсультов на 39%, а в сравнении с комбинацией аспирин + клопидогрел — на 40% [41]. Таким образом, польза от назначения АВК у лиц с ФП была убедительно доказана [42], и варфарин до недавнего времени оставался наиболее широко назначаемым антикоагулянтным препаратом, в том числе и при ХБП. Для эффективной профилактики тромбоэмболических осложнений при проведении терапии варфарином требуется удержание МНО (международное нормализованное отношение) в диапазоне 2,0–3,0. Установлено, что у значительной доли больных с ФП, получающих терапию варфарином, значение МНО не достигает терапевтического уровня, что является одной из причин высокой заболеваемости МИ [43]. С другой стороны, лабильное значение МНО и ее превышение более 3,0 сопровождаются развитием кровотечений, частота которых может достигать 26%, а встречаемость больших кровотечений, требующих переливания крови, хирургического вмешательства или повлекших за собой смерть больного (желудочно-кишечное кровотечение, геморрагический инсульт) — до 4% в год [44]. Очевидно, для минимизации геморрагических осложнений при терапии варфарином необходимо нахождение значений МНО внутри целевого диапазона, т. е. 2,0–3,0, чего в клинической практике и популяции больных с ХБП достичь трудно. Стоит отметить, в ряде исследований показана [45–47] увеличение риска геморрагических осложнений при повышении МНО.

В известном исследовании SPIRIT (Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial) [48] отмечено, что риск внутричерепного кровоизлияния возрастает в 1,37 раза при увеличении МНО на каждые 0,5 единицы выше терапевтического диапазона. Следовательно, при лечении варфарином необходимо регулярная оценка уровня МНО. После публикации субанализа исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therap Y) [49], продемонстрировавшем ускоренное снижение СКФ на фоне терапии варфарином по сравнению с таковым при применении дабигатрана служило основанием для его ограничения использования среди лиц страдающих ХБП. В качестве основных причин развития так называемых «варфарин-ассоциированная нефропатия» выдвигается геморрагическое повреждение канальцев с последующим развитием их некроза и нарушение обмена кальция, приводящее к кальцинозу почечных артерий [50–52]. Данная нефропатия была описана еще в 2009 г. и определена как значимое осложнение при терапии варфарином. В исследовании S.V. Brodsky et al. (2011) установлено, что среди больных находящихся на антикоагулянтной терапии, поражения почек ассоциированный с приемом варфарина развилась у 24% пациентов с ХБП и 17,4% пациентов без ХБП [50].

А по данным M. Ryan et al. (2013) пероральный антикоагулянт (ПОАК) дабигатран в больших дозах провоцирует гематурии вплоть до острой дисфункции почек [53]. Молекулярно-клеточные механизмы нефропатии, ассоциированное с приемом антикоагулянтов подробно изложены также в работе D. S. Wheeler et al. [54].

Тромбин, единственный витамин К-зависимый фактор коагуляции, который, как

известно, стимулирует сигнальные каскады, связывает и активирует семейство рецепторов, активируемых протеиназой (PARs, Protease-activated receptors), вырабатываемых в многочисленных клетках, включая эндотелиальные клетки. Предполагается, что активация PARs обеспечивает трофическую функцию и поддерживает целостность эндотелия, а снижение уровня тромбина, вызванное антикоагулянтами, сопровождается разрушением эндотелиального барьера, что приводит к гломерулярному кровоизлиянию [54]. Проблема нефропатии, ассоциированной приемом ПОАК в настоящее время является актуальной и дискуссионной. Так, в публикации Е. С. Кропачевой и соавт. (2018) по данным проспективного 5-летнего наблюдения за 172 больными, получающими терапию варфарином, выявлено, что у 26,7% отмечалась быстрая потеря почечной функции (БППФ) (определяемая как ежегодное снижение СКФ равное или превышающее 3 мл/мин / 1,73 см<sup>2</sup>). По результатам ROC-анализа было определено, что значение максимального МНО более 3,97 ассоциировалось с БППФ (площадь под кривой — 0,649, чувствительность — 56,5%, специфичность — 74,6%,  $p=0,003$ ), а значение максимального МНО более 6,0 повышало специфичность анализа до 96% [55].

Эти данные побудили исследователей и ученых поиск безопасных и эффективных антикоагулянтов для снижения риска и лечения венозной тромбоэмболии. Так, недавно были разработаны новые ПОАК в качестве альтернативы варфарину. ПОАК достоверно уменьшает частоту возникновения МИ, системной эмболии и одновременно они могут снизить частоту возникновения тяжелых геморрагических осложнений по сравнению с варфарином. В настоящее время альтернативой варфарину у больных с неклапанной ФП могут быть прямые пероральные ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) или тромбина (дабигатран), которые оказывают более предсказуемое и стабильное антикоагулянтное действие, применяются в стандартных дозах, не требуют регулярного мониторинга МНО и реже взаимодействуют с другими лекарственными средствами [56].

По данным регистра GLORIA-AF (The Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation) сегодня частота применения новых пероральных антикоагулянтов у больных с впервые выявленной ФП в странах Европы и США превысила частоту назначения антагонистов витамина К [57].

Увеличение частоты применения ПОАК отмечается и в других странах, в том числе и в России [58]. Современные ПОАК, к которым как отмечено, относятся дабигатран, ривароксабан и апиксабан, характеризуются быстрым началом действия и имеют вполне предсказуемую фармакокинетику, благодаря чему могут назначаться в фиксированной дозе и не требуют рутинного контроля коагуляции. По данным ряда обзорных исследований апиксабан является единственным ПОАК, применение которого сопровождается со снижением частоты как МИ, так и больших кровотечений. Соответственно, апиксабан является препаратом выбора при неклапанной ФП у пожилых лиц, а также у больных ХБП и высоким риском геморрагических осложнений. Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор FXa, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Примечательно, для реализации антитромботического эффекта апиксабана не требуется наличие антитромбина III. Вместе с тем апиксабан не оказывает непосредственное прямое влияние на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует склеивание тромбоцитов, индуцированную тромбином. Апиксабан ингибирует свободный и связанный FXa, а также активность протромбиназы и за счет ингибирования активности FXa. Апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов. После приема внутрь апиксабан быстро всасывается, максимальная концентрация в крови достигается в течение 3–4 ч.

Препарат выпускается в основном в дозировках 2,5 мг и 5 мг. Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг. Прием пищи не оказывает влияния на концентрации апиксабана. Связывание апиксабана с белками плазмы крови составляет приблизительно 87%, около 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов, большая часть — через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса [59, 60].

Апиксабан преимущественно метаболизируется с участием изофермента цитохрома P450. Важно отметить, что комбинирование апиксабана с клопидогрелом (в дозе 75 мг 1 раз в сутки) или сочетание клопидогрела (75 мг) и АСК (162 мг 1 раз в сутки) в I фазе клинического исследования не приводило к увеличению времени кровотечения, дальнейшему угнетению агрегации тромбоцитов или повышению показателей системы свертывания крови (МНО) по сравнению с применением этих антиагрегантов в монотерапии. По данным международных рекомендаций антикоагулянтную терапию следует назначать всем пациентам с ФП и индексом CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ . Также при наличии хотя бы одного клинического фактора риска инсульта (значение индекса CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$  для мужчин и  $\geq 2$  для женщин) необходимо рассмотреть возможность назначения ПОАК. В 2016 г. в США апиксабан продается практически так же часто (42,5%), как и ривароксабан (46,5%), хотя апиксабан зарегистрирован позже и его нужно принимать дважды в день. Более того, кардиологи в США уже с 2015 г. назначают апиксабан чаще, чем другие НОАК [61].

В 2016 г. был выполнен мета-анализ, суммировавший результаты этих исследований (n=2100). Было показано, что частота тромбэмболических осложнений и кровотечений после абляции одинакова у принимающих апиксабан и варфарин [62]. Так, в 2016 г. были опубликованы результаты исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности однократного приема апиксабана в дозе 5 мг у 8 больных с терминальной ХБП (клиренс креатинина менее 15 мл/мин), которым на постоянной основе выполняется гемодиализ. Исследование показало, что основные параметры фармакокинетики и фармакодинамики принципиально не отличались от таковых у здоровых волонтеров [63].

На основании результатов этого исследования FDA (Food and Drug Administration) одобрило применение апиксабана в полной дозе 5 мг 2 р/сут у пациентов с терминальной ХБП при условии регулярного проведения гемодиализа (дозу следует снижать до 2,5 мг 2 р/сут у пациентов 80 лет и старше либо имеющих массу тела менее 60 кг). При ФП у лиц ХБП С1-С4 градациями коррекция дозы апиксабана не требуется. Хотя в Европе и РФ прием апиксабана больным с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин не рекомендован. На сегодняшний день апиксабан является единственным ПОАК, применение которого по результатам РКИ III фазы ассоциируется со снижением частоты как инсультов, так и больших кровотечений [64]. Так, апиксабан эффективнее варфарина предотвращает инсульт независимо от почечной функции, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин преимущества апиксабана по снижению частоты больших кровотечений выражены в наибольшей степени [65].

За время наблюдения в рамках исследования ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) почечная функция в среднем снизилась в одинаковой степени как у принимающих варфарин, так и у принимающих апиксабан больных. При этом преимущества апиксабана не зависели от степени снижения почечной функции [66]. Частота использования ПОАК, особенно апиксабана и ривароксабана, у лиц с ФП, тромбозом глубоких вен и легочной эмболией становится все выше. Это значит, что мы чаще будем сталкиваться со случаями «больших» кровотечений на

фоне ПОАК, хотя их профиль безопасности по сравнению с антагонистами витамина К выглядит более предпочтительным [67].

В известном исследовании AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy) показано, что апиксабан обеспечивает высокую безопасность лечения венозной тромбоземболии, в том числе у наиболее уязвимых категорий лиц (в возрасте 75 лет и старше, со сниженной функцией почек, с низкой массой тела [68]).

В субанализе исследования ARISTOTLE [69] было показано, что у больных с ФП и сопутствующей ишемической болезни сердца апиксабан эффективнее предотвращает инсульты, снижает общую смертность и частоту больших кровотечений в сравнении с варфарином. Ингибитор Ха-фактора апиксабан, эффективность которого уже продемонстрирована для профилактики венозных тромбозов и эмболий [47, 70].

На снижение общей смертности влияло не только уменьшение числа ишемических событий, но и снижение частоты значимых кровотечений, особенно внутримозговых кровоизлияний. Так, ривароксабан снижает частоту внутримозговых кровоизлияний на 40%, апиксабан — на 49%, дабигатран 110 мг — на 69%, а дабигатран 150 мг — на 74% [71].

В 2017 г. была опубликована работа [72], выполненная на животной модели (свиньи, которым был имплантирован механический протез аортального клапана), продемонстрировавшая, что объем тромботической массы на клапане по данным аутопсии у животных, которым проводилась инфузия апиксабана в течение 14 суток (61,1 мг), ниже, чем у животных, получавших стандартную терапию варфарином (247,1 мг),  $p < 0,05$ . В отличие от получавших варфарин животных, у получавших апиксабан не было зарегистрировано геморрагических осложнений. Авторы исследования заключили, что дальнейшие исследования применения апиксабана у пациентов с клапанной ФП достаточно перспективны [72]. К тому же есть основание полагать, что более широкому применению апиксабана возможно, способствует ее стоимость на рынке.

Так, в недавно опубликованном фармакоэкономическом исследовании [73] применения лекарственного препарата апиксабана в рамках программы обеспечения необходимыми лекарственными препаратами (ОНЛП) в РФ установлено, что средняя стоимость одного года терапии ПОАК в полной дозе составляет при использовании апиксабана 29 843,58 руб., что на 36,5% ниже, чем при использовании дабигатрана (46 979,44 руб.) и на 30,1% ниже, чем при использовании ривароксабана (42 678,88 руб.). В случае применения сниженных доз затраты на апиксабан составят 29 909,58 руб., что тоже существенно ниже, чем затраты на дабигатран и ривароксабан – на 38,0% и 29,3%, соответственно [73].

Включение апиксабана в перечень ОНЛП и последующее увеличение частоты его назначения позволит за 3 года сократить бремя дополнительных расходов программы государственных гарантий с 54,4% до 20,6% (на 33,8%), при этом суммарные годовые прямые расходы сократятся с 2 201,9 млн руб. до 1719,0 млн руб. (на 21,9%). Итоги анализа чувствительности показали устойчивость результатов моделирования к изменению входных параметров модели. И так, в завершении настоящего обзора хотелось бы нам еще раз отметить, что в клинической практике различает полную и сниженную дозу апиксабана, 5 мг 2 раза в сутки и 2,5 мг 2 раза в сутки, соответственно [73].

Полученные данные указывают на то, что в сравнении с антагонистами витамина К использование апиксабана в качестве антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий при хронической болезни почек высокоэффективно и ассоциируется со снижением риска церебральных осложнений без увеличения риска геморрагических

осложнений. При этом терапия апиксабаном представляется более безопасной, нежели варфарином. Эффективный пероральный антикоагулянт с улучшенным профилем безопасности расширяет возможности в лечении венозных тромбозов при ХБП. Возможно использование как лечебной, так и профилактической доз апиксабана, что позволяет назначать препарат более широкому контингенту больных, в том числе цереброваскулярными заболеваниями.

Внедрение апиксабана в повседневную клиническую практику, надо полагать, будет способствовать улучшению исходов общей и почечной выживаемости при фибрилляции предсердий ассоциированной почечной дисфункцией.

*Список литературы:*

1. Carlsen R. K., Khatir D. S., Jensen D., Birn H., Buus N. H. Prediction of CKD progression and cardiovascular events using albuminuria and pulse wave velocity // *Kidney & Blood Pressure Research*. 2023. <https://doi.org/10.1159/000530887>
2. Yamada S., Nakano T. Role of Chronic Kidney Disease (CKD)–Mineral and Bone Disorder (MBD) in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease in CKD // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2023. P. RV22006. <https://doi.org/10.5551/jat.RV22006>
3. Levin A., Stevens P. E., Bilous R. W., Coresh J., De Francisco A. L., De Jong P. E., Winarls C. G. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney international supplements*. 2013. V. 3. №1. P. 1-150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
4. Муркамилов И. Т., Сабиров И. С., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Айтбаев К. А., Райимжанов З. Р. Оценка нефроцеребрального риска с использованием цистатина С у больных хронической болезнью почек // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. 2018. Т. 118. №9. С. 10-16. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811809110>
5. Муркамилов И. Т. и др. Хроническая болезнь почек и цереброваскулярные расстройства: роль цистатина С // *Клиническая нефрология*. 2017. №3. С. 60-67. EDN: ZQQRX
6. Reinecke H., Engelbertz C., Schäbitz W. R. Preventing stroke in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: benefit and risks of old and new oral anticoagulants // *Stroke*. – 2013. V. 44. №10. P. 2935-2941. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001701>
7. Gawalko M., Linz D. Atrial fibrillation detection and management in hypertension // *Hypertension*. 2023. V. 80. №3. P. 523-533. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19459>
8. Татарский Б. А., Напалков Д. А. Фибрилляция предсердий: маркер или фактор риска развития инсульта // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2023. Т. 19. №1. С. 83-88. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-01-06>
9. Escudero-Martínez I., Morales-Caba L., Segura T. Atrial fibrillation and stroke: a review and new insights // *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.12.001>
10. Даабуль И. С., Соколова А. А., Напалков Д. А. Возможности современной антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной этиологией фибрилляции предсердий и хронической болезнью почек // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016. Т. 12. №5. С. 595-602. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-5-595-602>
11. Chambless L. E. et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *American journal of epidemiology*. 2000. V. 151. №5. P. 478-487. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010233>

12. Nakamura A., Kuroda J., Ago T., Hata J., Matsuo R., Arakawa S. Causes of ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Cerebrovascular Diseases*. 2016. V. 42. №3-4. P. 196-204. <https://doi.org/10.1159/000445723>
13. Olesen J. B., Lip G. Y., Hansen M. L., Hansen P. R., Tolstrup J. S., Lindhardsen J., Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study // *Bmj*. 2011. V. 342. <https://doi.org/10.1136/bmj.d124>
14. Kaarisalo M. M. et al. Atrial fibrillation and stroke: mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke // *Stroke*. 1997. V. 28. №2. P. 311-315. <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.2.311>
15. Healey J. S., Connolly S. J., Gold M. R., Israel C. W., Van Gelder I. C., Capucci A., Hohnloser S. H. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke // *New England journal of medicine*. 2012. V. 366. №2. P. 120-129. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105575>
16. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation // *European heart journal*. 2010. V. 31. №8. P. 967-975. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn599>
17. Marini C., De Santis F., Sacco S., Russo T., Olivieri L., Totaro R., Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study // *Stroke*. 2005. V. 36. №6. P. 1115-1119. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a>
18. Albers G. W., Amarencu P., Easton J. D., Sacco R. L., Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke // *Chest*. 2001. V. 119. №1. P. 300S-320S. [https://doi.org/10.1378/chest.119.1\\_suppl.300S](https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.300S)
19. Hart R. G., Pearce L. A., Rothbart R. M., McAnulty J. H., Asinger R. W., Halperin J. L., Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy // *Journal of the American College of Cardiology*. 2000. V. 35. №1. P. 183-187.
20. Bunch T. J., Weiss J. P., Crandall B. G., May H. T., Bair T. L., Osborn J. S., Day J. D. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia // *Heart rhythm*. 2010. V. 7. №4. P. 433-437. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.12.004>
21. Knecht S., Oelschläger C., Duning T., Lohmann H., Albers J., Stehling C., Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy // *European heart journal*. 2008. V. 29. №17. P. 2125-2132. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn341>
22. Ou-Yang C., Handaruputri T. L., Wang H. C., Chen C. Investigating the association between chronic kidney disease and ischaemic stroke from a health examination database // *Scientific Reports*. 2018. V. 8. №1. P. 10903. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29161-8>
23. De La Mata N. L., Alfaro-Ramirez M., Kelly P. J., Masson P., Salman R. A. S., Webster A. C. Absolute risk and risk factors for stroke mortality in patients with end-stage kidney disease (ESKD): population-based cohort study using data linkage // *BMJ open*. 2019. V. 9. №2. P. e026263.
24. Чугунова С. А., Эверстова Т. Е., Николаева Т. Я. Факторы риска ишемического кардиоэмболического инсульта в Якутии // *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки*. 2019. №1(14). С. 51-55. [https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.1\(14\).27477](https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.1(14).27477) EDN: IYSEMB
25. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Донаканян С. А., Биниашвили М. Б., Меликулов А. Х., Базарсадаева Т. С., Филатов А. Г. Оценка влияния интервенционного и хирургического

- лечения идиопатической фибрилляции предсердий на церебральный кровоток и микроциркуляцию // *Анналы аритмологии*. 2013. Т. 10. №3. С. 154-161. EDN: RQDICN
26. Dittrich H. C., Pearce L. A., Asinger R. W., McBride R., Webel R., Zabalgaitia M., Hart R. G. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: an echocardiographic study // *American heart journal*. 1999. V. 137. №3. P. 494-499. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(99\)70498-9](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(99)70498-9)
27. Schotten U., Neuberger H. R., Allessie M. A. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation // *Progress in biophysics and molecular biology*. 2003. V. 82. №1-3. P. 151-162. [https://doi.org/10.1016/S0079-6107\(03\)00012-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6107(03)00012-9)
28. Dorian P., Koster R., Chapman F., Schmitt P. A prospective randomized comparison of mono- and biphasic shocks for external CV of atrial fibrillation: shock efficacy and post-procedure pain // *Eur Heart J*. 2001. V. 22. P. 132.
29. Аракелян М. С., Потешкина Н. Г., Могутова П. А. Корректируемые и некорректируемые факторы риска в прогнозировании рецидивирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией // *Российский кардиологический журнал*. 2012. №6. С. 34-38. EDN: PJOHZZ
30. Кушаковский М. С. Аритмии сердца: Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. 2004. EDN: ZWCBOF
31. Cochet H., Mouries A., Nivet H., Sacher F., Derval N., Denis A., Jais P. Age, atrial fibrillation, and structural heart disease are the main determinants of left atrial fibrosis detected by delayed-enhanced magnetic resonance imaging in a general cardiology population // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2015. V. 26. №5. P. 484-492. <https://doi.org/10.1111/jce.12651>
32. Zipes D. P. Atrial fibrillation: a tachycardia-induced atrial cardiomyopathy // *Circulation*. 1997. V. 95. №3. P. 562-564. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.95.3.562>
33. Sata N., Hamada N., Horinouchi T., Amitani S., Yamashita T., Moriyama Y., Miyahara K. C-reactive Protein and Atrial Fibrillation Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? // *Japanese heart journal*. 2004. V. 45. №3. P. 441-445. <https://doi.org/10.1536/jhj.45.441>
34. Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Райимжанов З. Р., Юсупов Ф. А., Айдаров З. А. Воспаление при хронической болезни почек: источники, последствия и противовоспалительная терапия // *Клиническая медицина*. 2018. Т. 96. №4. С. 314-320. EDN UZKXDC <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-314-320>
35. Тарасова О. А. Показатели воспаления при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией, их связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Российский кардиологический журнал*. 2007. №3. С. 18-22. EDN: IJVHDL
36. Watanabe T., Takeishi Y., Hirono O., Itoh M., Matsui M., Nakamura K., Kubota I. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation // *Heart and vessels*. 2005. V. 20. P. 45-49. <https://doi.org/10.1007/s00380-004-0800-x>
37. Fabbian F., Casetta I., Giorgi A. D., Pala M., Tiseo R., Portaluppi F., Manfredini R. Stroke and renal dysfunction: are we always conscious of this relationship? // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012. V. 18. №3. P. 305-311. <https://doi.org/10.1177/10760296114233>
38. Муркамилов И. Т., Сабиров И. С., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Сабирова А. И., Айтбаев К. А., Юсупов Ф. А. Клиническое значение суточного монитрования ЭКГ по Холтеру при хроническом гломерулонефрите на додиализной стадии заболевания // *Архивь внутренней медицины*. 2019. Т. 9. №1 (45). С. 44-51. EDN: YWHYNV <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-44-51>

39. Hobbs F. R., Fitzmaurice D. A., Mant J., Murray E., Jowett S., Bryan S., Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. 2005. <https://doi.org/10.17863/CAM.22692>
40. Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С., Марцевич С. Ю., Воробьев А. Н., Загребельный А. В., Кудряшов Е. Н. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. №4. С. 366-377. EDN: SNKFPX
41. Hart R. G., Pearce L. A., Aguilar M. I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Annals of internal medicine*. 2007. V. 146. №12. P. 857-867. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>
42. Camm A. J., Lip G. Y., De Caterina R., Savelieva I., Atar, D., Verheugt F. W. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *European heart journal*. 2012. V. 33. №21. P. 2719-2747. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>
43. Bembenek J. P., Karliński M., Kobayashi A., Członkowska A. The prestroke use of vitamin K antagonists for atrial fibrillation—trends over 15 years // *International Journal of Clinical Practice*. 2015. V. 69. №2. P. 180-185. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12486>
44. Сычев Д. А., Синицина И. И., Захарова Г. Ю., Савельева М. И., Рябова А. В., Крюков А. В., Юровский А. Ю. Практические аспекты применения апиксабана в клинической практике: взгляд клинического фармаколога // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т. 11. №2. С. 209-216. EDN: TQTHXP
45. Fihn S. D., McDonell M., Martin D., Henikoff J., Vermes D., Kent D. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study // *Annals of internal medicine*. 1993. V. 118. №7. P. 511-520. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00005>
46. Gulløv A. L., Koefoed B. G., Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study // *Archives of internal medicine*. 1999. V. 159. №12. P. 1322-1328. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.12.1322>
47. Palareti G., Leali N., Coccheri S., Poggi M., Manotti C., D'Angelo A., Musolesi S. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT) // *The Lancet*. 1996. V. 348. №9025. P. 423-428. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)01109-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)01109-9)
48. JW G. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia. Patterns and risk factors // *Neurology*. 1999. V. 53. P. 1319-1327.
49. Böhm M., Ezekowitz M. D., Connolly S. J., Eikelboom J. W., Hohnloser S. H., Reilly P. A., Wallentin L. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial // *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. V. 65. №23. P. 2481-2493. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.577>
50. Brodsky S. V., Nadasdy T., Rovin B. H., Satoskar A. A., Nadasdy G. M., Wu H. M., Hebert L. A. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate // *Kidney international*. 2011. V. 80. №2. P. 181-189. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.44>
51. Brodsky S. V., Hebert L. A. Anticoagulant-related nephropathy: is an AKI elephant hiding

in plain view? // Journal of the American College of Cardiology. 2016. V. 68. №21. P. 2284-2286.

52. Chatrou M. L., Winckers K., Hackeng T. M., Reutelingsperger C. P., Schurgers L. J. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists // Blood reviews. 2012. V. 26. №4. P. 155-166. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.03.002>

53. Ryan M., Ware K., Qamri Z., Satoskar A., Wu H., Nadasdy G., Brodsky S. V. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats // Nephrology Dialysis Transplantation. 2014. V. 29. №12. P. 2228-2234. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft380>

54. Wheeler D. S., Giugliano R. P., Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016. V. 14. №3. P. 461-467. <https://doi.org/10.1111/jth.13229>

55. Кропачева Е. С., Землянская О. А., Добровольский А. Б., Панченко Е. П. Эффективность длительной терапии варфарином: влияние на частоту ишемических нарушений мозгового кровообращения и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 10-летнего наблюдения) // Атеротромбоз. 2017. №2. С. 115-130. EDN: ZWSKIL <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2017-2-115-130>

56. January C. T., Wann L. S., Alpert J. S., Calkins H., Cigarroa J. E., Cleveland Jr J. C., Yancy C. W. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society // Circulation. 2014. V. 130. №23. P. 2071-2104. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040>

57. Huisman M. V., Lip G. Y., Diener H. C., Dubner S. J., Halperin J. L., Ma C. S., Bartels D. B. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation // American heart journal. 2014. V. 167. №3. P. 329-334. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.12.006>

58. Kakkar A. K., Mueller I., Bassand J. P., Fitzmaurice D. A., Goldhaber S. Z., Goto S. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry // PloS one. 2013. V. 8. №5. P. e63479. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063479>

59. Perreault S., Dragomir A., Cote R., Lenglet A., De Denus S., Dorais M., Tardif J. C. (Comparative effectiveness and safety of low-dose oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Frontiers in pharmacology. 2022. V. 12. P. 812018. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.812018>

60. Сулимов В. А., Напалков Д. А., Соколова А. А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 9. №4. С. 433-438. EDN: RBVZOL <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-4-433-438>

61. Шахматова О. О., Панченко Е. П. Апиксабан в лечении фибрилляции предсердий: рандомизированные исследования и повседневная клиническая практика // Атеротромбоз. 2017. №1. С. 67-77. EDN: YUPLSB <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2017-1-67-77>

62. Ukaigwe A., Shrestha P., Karmacharya P., Hussain S. K., Samii S., Gonzalez M. D., Naccarrelli G. V. Meta-analysis of efficacy and safety of apixaban and uninterrupted apixaban therapy compared to vitamin K antagonists in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation // Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. 2017. V. 48. P. 223-233. <https://doi.org/10.1007/s10840-016-0195-5>

63. Wang X., Tirucherai G., Marbury T. C., Wang J., Chang M., Zhang D., Frost C. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis // *The journal of clinical Pharmacology*. 2016. V. 56. №5. P. 628-636. <https://doi.org/10.1002/jcph.628>
64. Канорский С. Г., Гиляревский С. Р., Тарасов А. В., Жук В. С., Явелов И. С. Новые рекомендации ЕНРА по антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий: комментарии российских экспертов // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018. Т. 6. №19. С. 44-56. EDN VVWSEG
65. Hohnloser S. H., Hijazi Z., Thomas L., Alexander J. H., Amerena J., Hanna M., Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial // *European heart journal*. 2012. V. 33. №22. P. 2821-2830. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs274>
66. Hijazi Z., Hohnloser S. H., Andersson U., Alexander J. H., Hanna M., Keltai M., Wallentin L. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial // *JAMA cardiology*. 2016. V. 1. №4. P. 451-460. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1170>
67. Эрлих А. Д. Возможности подавления действия антикоагулянтов, ингибирующих Ха-фактор // *Атеротромбоз*. 2019. №1. С. 72-81. EDN: RYJYGI <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-72-81>
68. Явелов И. С. К вопросу о безопасности прямых пероральных антикоагулянтов: результаты сопоставления апиксабана и варфарина // *Атеротромбоз*. 2018. №2. С. 54-67. EDN: YRINOX <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-54-67>
69. Bahit M. C., Lopes R. D., Wojdyla D. M., Hohnloser S. H., Alexander J. H., Lewis B. S., Wallentin L. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial // *International Journal of Cardiology*. 2013. V. 170. №2. P. 215-220. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.10.062>
70. Моисеев С. В. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016. Т. 12. №2. С. 220-226. EDN: WANHQV <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-220-226>
71. Новикова Н. А., Воловченко А. Н. Снижение риска сердечно-сосудистой смертности и инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Атеротромбоз*. 2016. №2. С. 81-88. EDN: ZDIGFH <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2016-2-81-88>
72. Lester P. A., Coleman D. M., Diaz J. A., Jackson T. O., Hawley A. E., Mathues A. R., Myers Jr D. D. Apixaban versus warfarin for mechanical heart valve thromboprophylaxis in a swine aortic heterotopic valve model // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017. V. 37. №5. P. 942-948. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308649>
73. Деркач Е. В., Боярская Т. В. Фармакоэкономическое исследование применения лекарственного препарата Эликвис (апиксабан) в рамках программы ОНЛП в Российской Федерации // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018. №2 (32). С. 94-101. EDN: XTLVLV <https://doi.org/10.31556/2219-0678.2018.32.2.094-102>

#### References:

1. Carlsen, R. K., Khatir, D. S., Jensen, D., Birn, H., & Buus, N. H. (2023). Prediction of CKD progression and cardiovascular events using albuminuria and pulse wave velocity. *Kidney & Blood Pressure Research*. <https://doi.org/10.1159/000530887>

2. Yamada, S., & Nakano, T. (2023). Role of Chronic Kidney Disease (CKD)–Mineral and Bone Disorder (MBD) in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease in CKD. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, RV22006. <https://doi.org/10.5551/jat.RV22006>
3. Levin, A., Stevens, P. E., Bilous, R. W., Coresh, J., De Francisco, A. L., De Jong, P. E., ... & Winearls, C. G. (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements*, 3(1), 1-150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
4. Murkamilov, I. T., Sabirov, I. S., Fomin, V. V., Murkamilova, Zh. A., Aitbaev, K. A., & Raiimzhanov, Z. R. (2018). Otsenka nefrotserebral'nogo riska s ispol'zovaniem tsistatina S u bol'nykh khronicheskoi bolezniyu pochek. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. CC Korsakova*, 118(9), 10-16. (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811809110>
5. Murkamilov, I. T., Fomin, V. V., Aitbaev, K. A., Raiimzhanov, Z. R., Redzhapova, N. A., Yusupov, F. A., & Aidarov, Z. A. (2017). Khronicheskaya bolezni' pochek i tserebrovaskulyarnye rasstroistva: rol' tsistatina S. *Klinicheskaya nefrologiya*, (3), 60-67. EDN: ZQQCRX (in Russian).
6. Reinecke, H., Engelbertz, C., & Schäbitz, W. R. (2013). Preventing stroke in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: benefit and risks of old and new oral anticoagulants. *Stroke*, 44(10), 2935-2941. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001701>
7. Gawalko, M., & Linz, D. (2023). Atrial fibrillation detection and management in hypertension. *Hypertension*, 80(3), 523-533. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19459>
8. Tatarskii, B. A., & Napalkov, D. A. (2023). Fibrillyatsiya predserdii: marker ili faktor riska razvitiya insul'ta. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 19(1), 83-88. (in Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-01-06>
9. Escudero-Martínez, I., Morales-Caba, L., & Segura, T. (2021). Atrial fibrillation and stroke: a review and new insights. *Trends in Cardiovascular Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.12.001>
10. Daabul', I. S., Sokolova, A. A., & Napalkov, D. A. (2016). Vozmozhnosti sovremennoi antikoagulyantnoi terapii u patsientov s neklapannoi etiologiei fibrillyatsii predserdii i khronicheskoi bolezniyu pochek. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 12(5), 595-602. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-5-595-602>
11. Chambless, L. E., Folsom, A. R., Clegg, L. X., Sharrett, A. R., Shahar, E., Nieto, F. J., ... & Evans, G. (2000). Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American journal of epidemiology*, 151(5), 478-487. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010233>
12. Nakamura, A., Kuroda, J., Ago, T., Hata, J., Matsuo, R., Arakawa, S., ... & Fukuoka Stroke Registry Investigators. (2016). Causes of ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Cerebrovascular Diseases*, 42(3-4), 196-204. <https://doi.org/10.1159/000445723>
13. Olesen, J. B., Lip, G. Y., Hansen, M. L., Hansen, P. R., Tolstrup, J. S., Lindhardsen, J., ... & Torp-Pedersen, C. (2011). Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Bmj*, 342. <https://doi.org/10.1136/bmj.d124>
14. Kaarisalo, M. M., Immonen-Räihä, P., Marttila, R. J., Salomaa, V., Kaarsalo, E., Salmi, K., ... & Tuomilehto, J. (1997). Atrial fibrillation and stroke: mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. *Stroke*, 28(2), 311-315. <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.2.311>
15. Healey, J. S., Connolly, S. J., Gold, M. R., Israel, C. W., Van Gelder, I. C., Capucci, A., ...

& Hohnloser, S. H. (2012). Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *New England journal of medicine*, 366(2), 120-129. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105575>

16. Friberg, L., Hammar, N., & Rosenqvist, M. (2010). Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *European heart journal*, 31(8), 967-975. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn599>

17. Marini, C., De Santis, F., Sacco, S., Russo, T., Olivieri, L., Totaro, R., & Carolei, A. (2005). Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*, 36(6), 1115-1119. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a>

18. Albers, G. W., Amarenco, P., Easton, J. D., Sacco, R. L., & Teal, P. (2001). Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest*, 119(1), 300S-320S. [https://doi.org/10.1378/chest.119.1\\_suppl.300S](https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.300S)

19. Hart, R. G., Pearce, L. A., Rothbart, R. M., McAnulty, J. H., Asinger, R. W., Halperin, J. L., & Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. (2000). Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(1), 183-187. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.12.004>

20. Bunch, T. J., Weiss, J. P., Crandall, B. G., May, H. T., Bair, T. L., Osborn, J. S., ... & Day, J. D. (2010). Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart rhythm*, 7(4), 433-437.

21. Knecht, S., Oelschläger, C., Duning, T., Lohmann, H., Albers, J., Stehling, C., ... & Wersching, H. (2008). Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *European heart journal*, 29(17), 2125-2132. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn341>

22. Ou-Yang, C., Handaruputri, T. L., Wang, H. C., & Chen, C. (2018). Investigating the association between chronic kidney disease and ischaemic stroke from a health examination database. *Scientific Reports*, 8(1), 10903. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29161-8>

23. De La Mata, N. L., Alfaro-Ramirez, M., Kelly, P. J., Masson, P., Salman, R. A. S., & Webster, A. C. (2019). Absolute risk and risk factors for stroke mortality in patients with end-stage kidney disease (ESKD): population-based cohort study using data linkage. *BMJ open*, 9(2), e026263.

24. Chugunova, S. A., Everstova, T. E., & Nikolaeva, T. Ya. (2019). Faktory riska ishemičeskogo kardioemboličeskogo insul'ta v Yakutii. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. MK Ammosova. Seriya: Meditsinskie nauki*, (1 (14)), 51-55. [https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.1\(14\).27477](https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.1(14).27477)

25. Bokeriya, L. A., Bokeriya, O. L., Donakanyan, S. A., Biniashvili, M. B., Melikulov, A. Kh., Bazarsadaeva, T. S., ... & Filatov, A. G. (2013). Otsenka vliyaniya interventsionnogo i khirurgičeskogo lecheniya idiopatičeskoi fibrillyatsii predserdii na tserebral'nyi krovotok i mikrotsirkulyatsiyu. *Annaly aritmologii*, 10 (3), 154-161.

26. Dittrich, H. C., Pearce, L. A., Asinger, R. W., McBride, R., Webel, R., Zabalgaitia, M., ... & Hart, R. G. (1999). Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: an echocardiographic study. *American heart journal*, 137(3), 494-499. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(99\)70498-9](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(99)70498-9)

27. Schotten, U., Neuberger, H. R., & Allessie, M. A. (2003). The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. *Progress in biophysics and molecular biology*, 82(1-3), 151-162. [https://doi.org/10.1016/S0079-6107\(03\)00012-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6107(03)00012-9)

28. Dorian, P., Koster, R., Chapman, F., & Schmitt, P. (2001). A prospective randomized comparison of mono- and biphasic shocks for external CV of atrial fibrillation: shock efficacy and

post-procedure pain. *Eur Heart J*, 22, 132.

29. Arakelyan, M. S., Poteshkina, N. G., & Mogutova, P. A. (2012). Korrigiruemye i nekorrigiruemye faktory riska v prognozirovanii retsidivirovaniya fibrillyatsii predserdii u bol'nykh arterial'noi gipertenziei. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, (6), 34-38. EDN: PJOHZJ (in Russian).

30. Kushakovskii, M. S. (2004). Aritmii serdtsa: Rasstroistva serdechnogo ritma i narusheniya provodimosti. EDN: ZWCBOF (in Russian).

31. Cochet, H., Mouries, A., Nivet, H., Sacher, F., Derval, N., Denis, A., ... & Jais, P. (2015). Age, atrial fibrillation, and structural heart disease are the main determinants of left atrial fibrosis detected by delayed-enhanced magnetic resonance imaging in a general cardiology population. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 26(5), 484-492. <https://doi.org/10.1111/jce.12651>

32. Zipes, D. P. (1997). Atrial fibrillation: a tachycardia-induced atrial cardiomyopathy. *Circulation*, 95(3), 562-564. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.95.3.562>

33. Sata, N., Hamada, N., Horinouchi, T., Amitani, S., Yamashita, T., Moriyama, Y., & Miyahara, K. (2004). C-reactive Protein and Atrial Fibrillation Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? *Japanese heart journal*, 45(3), 441-445. <https://doi.org/10.1536/jhj.45.441>

34. Aitbaev, K. A., Murkamilov, I. T., Fomin, V. V., Murkamilova, Zh. A., Raiimzhanov, Z. R., Yusupov, F. A., & Aidarov, Z. A. (2018). Vospalenie pri khronicheskoi bolezni pochek: istochniki, posledstviya i protivovospalitel'naya terapiya. *Klinicheskaya meditsina*, 96(4), 314-320. (in Russian). <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-314-320>

35. Tarasova, O. A. (2007). Pokazateli vospaleniya pri fibrillyatsii predserdii u patsientov s arterial'noi gipertoniei, ikh svyaz' s faktorami riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, (3), 18-22. (in Russian).

36. Watanabe, T., Takeishi, Y., Hirono, O., Itoh, M., Matsui, M., Nakamura, K., ... & Kubota, I. (2005). C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart and vessels*, 20, 45-49. <https://doi.org/10.1007/s00380-004-0800-x>

37. Fabbian, F., Casetta, I., Giorgi, A. D., Pala, M., Tiseo, R., Portaluppi, F., & Manfredini, R. (2012). Stroke and renal dysfunction: are we always conscious of this relationship?. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 18(3), 305-311. <https://doi.org/10.1177/10760296114233>

38. Murkamilov, I. T., Sabirov, I. S., Fomin, V. V., Murkamilova, Zh. A., Sabirova, A. I., Aitbaev, K. A., ... & Yusupov, F. A. (2019). Klinicheskoe znachenie sutochnogo monitori-rovaniya EKG po Kholteru pri khronicheskom glomerulonefrite na dodializnoi stadii zabolevaniya. *Arkhiv" vnutrennei meditsiny*, 9(1 (45)), 44-51. (in Russian). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-44-51>

39. Hobbs, F. R., Fitzmaurice, D. A., Mant, J., Murray, E., Jowett, S., Bryan, S., ... & Lip, G. (2005). A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. *The SAFE study*. <https://doi.org/10.17863/CAM.22692>

40. Luk'yanov, M. M., Boitsov, S. A., Yakushin, S. S., Martsevich, S. Yu., Vorob'ev, A. N., Zagrebel'nyi, A. V., ... & Kudryashov, E. N. (2014). Diagnostika, lechenie, sochetannaya serdechno-sosudistaya patologiya i sopushtvuyushchie zabolevaniya u bol'nykh s diagnozom «fibrillyatsiya predserdii» v usloviyakh real'noi ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki (po dannym registra kardiovaskulyarnykh zabolevaniy REKVAZA). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 10(4), 366-377. (in Russian).

41. Hart, R. G., Pearce, L. A., & Aguilar, M. I. (2007). Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*, 146(12), 857-867. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>
42. Camm, A. J., Lip, G. Y., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., ... & Verheugt, F. W. (2012). 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European heart journal*, 33(21), 2719-2747. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>
43. Bembenek, J. P., Karliński, M., Kobayashi, A., & Członkowska, A. (2015). The prestroke use of vitamin K antagonists for atrial fibrillation—trends over 15 years. *International Journal of Clinical Practice*, 69(2), 180-185. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12486>
44. Sychev, D. A., Sinitsina, I. I., Zakharova, G. Yu., Savel'eva, M. I., Ryabova, A. V., Kryukov, A. V., & Yurovskii, A. Yu. (2015). Prakticheskie aspekty primeneniya apiksabana v klinicheskoi praktike: vzglyad klinicheskogo farmakologa. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 11(2), 209-216. (in Russian).
45. Fihn, S. D., McDonell, M., Martin, D., Henikoff, J., Vermes, D., Kent, D., ... & Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group\*. (1993). Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study. *Annals of internal medicine*, 118(7), 511-520. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00005>
46. Gulløv, A. L., Koefoed, B. G., & Petersen, P. (1999). Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Archives of internal medicine*, 159(12), 1322-1328. (in Russian). <https://doi.org/10.1001/archinte.159.12.1322>
47. Palareti, G., Leali, N., Coccheri, S., Poggi, M., Manotti, C., D'Angelo, A., ... & Musolesi, S. (1996). Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *The Lancet*, 348(9025), 423-428. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)01109-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)01109-9)
48. JW, G. (1999). Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia. Patterns and risk factors. *Neurology*, 53, 1319-1327.
49. Böhm, M., Ezekowitz, M. D., Connolly, S. J., Eikelboom, J. W., Hohnloser, S. H., Reilly, P. A., ... & Wallentin, L. (2015). Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(23), 2481-2493. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.577>
50. Brodsky, S. V., Nadasdy, T., Rovin, B. H., Satoskar, A. A., Nadasdy, G. M., Wu, H. M., ... & Hebert, L. A. (2011). Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney international*, 80(2), 181-189. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.44>
51. Brodsky, S. V., & Hebert, L. A. (2016). Anticoagulant-related nephropathy: is an AKI elephant hiding in plain view? *Journal of the American College of Cardiology*, 68(21), 2284-2286.
52. Chatrou, M. L., Winckers, K., Hackeng, T. M., Reutelingsperger, C. P., & Schurgers, L. J. (2012). Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood reviews*, 26(4), 155-166. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.03.002>
53. Ryan, M., Ware, K., Qamri, Z., Satoskar, A., Wu, H., Nadasdy, G., ... & Brodsky, S. V. (2014). Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(12), 2228-2234. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft380>
54. Wheeler, D. S., Giugliano, R. P., & Rangaswami, J. (2016). Anticoagulation-related

nephropathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(3), 461-467.  
<https://doi.org/10.1111/jth.13229>

55. Kropacheva, E. S., Zemlyanskaya, O. A., Dobrovol'skii, A. B., & Panchenko, E. P. (2017). Effektivnost' dlitel'noi terapii varfarinom: vliyanie na chastotu ishemicheskikh narushenii mozgovogo krovoobrashcheniya i klinicheskie prediktory ikh razvitiya (rezul'taty prospektivnogo 10-letnego nablyudeniya). *Aterotromboz*, (2), 115-130. (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2017-2-115-130>

56. January, C. T., Wann, L. S., Alpert, J. S., Calkins, H., Cigarroa, J. E., Cleveland Jr, J. C., ... & Yancy, C. W. (2014). 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 130(23), 2071-2104. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040>

57. Huisman, M. V., Lip, G. Y., Diener, H. C., Dubner, S. J., Halperin, J. L., Ma, C. S., ... & Bartels, D. B. (2014). Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. *American heart journal*, 167(3), 329-334. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.12.006>

58. Kakkar, A. K., Mueller, I., Bassand, J. P., Fitzmaurice, D. A., Goldhaber, S. Z., Goto, S., ... & GARFIELD Registry Investigators. (2013). Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PloS one*, 8(5), e63479. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063479>

59. Perreault, S., Dragomir, A., Cote, R., Lenglet, A., De Denus, S., Dorais, M., ... & Tardif, J. C. (2022). Comparative effectiveness and safety of low-dose oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Frontiers in pharmacology*, 12, 812018. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.812018>

60. Sulimov, V. A., Napalkov, D. A., & Sokolova, A. A. (2013). Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' novykh peroral'nykh antikoagulyantov. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 9(4), 433-438. (in Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-4-433-438>

61. Shakhmatova, O. O., & Panchenko, E. P. (2017). Apiksaban v lechenii fibrillyatsii predserdii: randomizirovannye issledovaniya i povsednevnyaya klinicheskaya praktika. *Aterotromboz*, (1), 67-77. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2017-1-67-77>

62. Ukaigwe, A., Shrestha, P., Karmacharya, P., Hussain, S. K., Samii, S., Gonzalez, M. D., ... & Naccarrelli, G. V. (2017). Meta-analysis of efficacy and safety of apixaban and uninterrupted apixaban therapy compared to vitamin K antagonists in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 48, 223-233. <https://doi.org/10.1007/s10840-016-0195-5>

63. Wang, X., Tirucherai, G., Marbury, T. C., Wang, J., Chang, M., Zhang, D., ... & Frost, C. (2016). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *The journal of clinical Pharmacology*, 56(5), 628-636. <https://doi.org/10.1002/jcph.628>

64. Kanorskii, S. G., Gilyarevskii, S. R., Tarasov, A. V., Zhuk, V. S., & Yavelov, I. S. (2018). Novye rekomendatsii EHRA po antikoagulyantnoi terapii u bol'nykh s fibrillyatsiei predserdii: kommentarii rossiiskikh ekspertov. *Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevanii*, 6 (19), 44-56. (in Russian).

65. Hohnloser, S. H., Hijazi, Z., Thomas, L., Alexander, J. H., Amerena, J., Hanna, M., ... &

Wallentin, L. (2012). Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European heart journal*, 33(22), 2821-2830. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs274>

66. Hijazi, Z., Hohnloser, S. H., Andersson, U., Alexander, J. H., Hanna, M., Keltai, M., ... & Wallentin, L. (2016). Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA cardiology*, 1(4), 451-460. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1170>

67. Erlikh, A. D. (2019). Vozmozhnosti podavleniya deistviya antikoagulyantov, ingibiruyushchikh Kha-faktor. *Aterotromboz*, (1), 72-81. (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-72-81>

68. Yavelov, I. S. (2018). K voprosu o bezopasnosti pryamykh peroral'nykh antikoagulyantov: rezul'taty sopostavleniya apiksabana i varfarina. *Aterotromboz*, (2), 54-67. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-54-67>

69. Bahit, M. C., Lopes, R. D., Wojdyla, D. M., Hohnloser, S. H., Alexander, J. H., Lewis, B. S., ... & Wallentin, L. (2013). Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *International Journal of Cardiology*, 170(2), 215-220. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.10.062>

70. Moiseev, S. V. (2016). Effektivnost' i bezopasnost' novykh peroral'nykh antikoagulyantov u bol'nykh s fibrillyatsiei predserdii v klinicheskoi praktike. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 12(2), 220-226. (in Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-220-226>

71. Novikova, N. A., & Volovchenko, A. N. (2016). Snizhenie riska serdechno-sosudistoi smertnosti i insul'ta u patsientov s fibrillyatsiei predserdii. *Aterotromboz*, (2), 81-88. (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2016-2-81-88>

72. Lester, P. A., Coleman, D. M., Diaz, J. A., Jackson, T. O., Hawley, A. E., Mathues, A. R., ... & Myers Jr, D. D. (2017). Apixaban versus warfarin for mechanical heart valve thromboprophylaxis in a swine aortic heterotopic valve model. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 37(5), 942-948. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308649>

73. Derkach, E. V., & Boyarskaya, T. V. (2018). Farmakoekonomicheskoe issledovanie primeneniya lekarstvennogo preparata Elikvis (apiksaban) v ramkakh programmy ONLP v Rossiiskoi Federatsii. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*, (2 (32)), 94-101. (in Russian). <https://doi.org/10.31556/2219-0678.2018.32.2.094-102>

Работа поступила  
в редакцию 10.12.2023 г.

Принята к публикации  
18.12.2023 г.

Ссылка для цитирования:

Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Райимжанов З. Р., Юсупова З. Ф., Юсупова Т. Ф., Закиров О. Т., Юсупов Ф. А. Терапевтические возможности применения апиксабана у больных с фибрилляцией предсердий и снижение риска цереброваскулярных осложнений при хронической болезни почек // Бюллетень науки и практики. 2024. Т. 10. №1. С. 189-208. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/98/23>

Cite as (APA):

Murkamilov, I., Aitbaev, K., Raimzhanov, Z., Yusupova, Z., Yusupova, T., Zakirov, O., & Yusupov, F. (2024). Therapeutic Opportunities of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation and Reducing the Risk of Cerebrovascular Complications in Chronic Kidney Disease. *Bulletin of Science and Practice*, 10(1), 189-208. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/98/23>