

# Динамика функции почек у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий, получающих дабигатран

Новикова Н.А., Салпагарова З.К.\*, Чашкина М.И., Быкова А.А., Алимова З.А., Ядыкина А.С., Меситская Д.Ф., Бабакова Н.А., Андреев Д.А.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Для профилактики тромботических событий при фибрилляции предсердий (ФП) рекомендуется назначение антикоагулянтов. По данным рандомизированных клинических исследований высокая эффективность антикоагулянтных препаратов не всегда может быть реализована в реальной клинической практике. В настоящее время в нашей стране недостаточно исследований по применению прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек.

**Цель.** Изучить динамику скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек (СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) у пациентов, принимающих дабигатран.

**Материал и методы.** Проведен субанализ одноцентрового проспективного исследования по оптимизации антикоагулянтной терапии в амбулаторной практике. Исходно включено 133 пациента, принимающих дабигатран, в окончательный анализ включено 79 пациентов. Конечные точки – изменение СКФ по формуле СКД-EPI на момент включения и через 6, 12, 24 и 60 мес наблюдения. Под изменением функции почек принимали уменьшение или увеличение СКФ на ≥5 мл/мин.

**Результаты.** Средний срок наблюдения за пациентами составил 1785±218 дней. У 116 (87,2%) пациентов СКФ составила >45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отмечалась у 17 (12,8%) пациентов. Средний балл по шкале HAS-BLED составил 1,8, по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc – 3,8. За время наблюдения у пациентов отмечено 3 больших и 133 малых кровотечения. Большие (p=0,025) и малые (p=0,012) кровотечения отмечались статистически значимо чаще среди пациентов с СКФ <45 мл/мин. У 66 (49,6%) пациентов в течение 5 лет наблюдения СКФ снизилась в среднем на 3,32 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год. Среди пациентов с исходно сниженной СКФ (<45 мл/мин) статистически значимого изменения СКФ на фоне приема дабигатрана не выявлено. Смертность в этой группе за время наблюдения составила 61,5%.

**Заключение.** У 49,6% пациентов в течение 5 лет наблюдения СКФ снизилась в среднем на 3,32 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год, что не превышает показатели, характерные для пациентов с сердечно-сосудистыми событиями и ХБП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, хроническая болезнь почек, кровотечения, скорость клубочковой фильтрации.

**Для цитирования:** Новикова Н.А., Салпагарова З.К., Чашкина М.И., Быкова А.А., Алимова З.А., Ядыкина А.С., Меситская Д.Ф., Бабакова Н.А., Андреев Д.А. Динамика функции почек у пациентов с ХБП и ФП, получающих дабигатран. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):186-192. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-04.

## Dynamics of Kidney Function in Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation Who Receive Dabigatran

Novikova N.A., Salpagarova Z.K.\*, Chashkina M.I., Bykova A.A., Alimova Z.A., Yadykina A.S., Mesitskaya D.F., Babakova N.A., Andreev D.A. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent type of supraventricular arrhythmias. The anticoagulant therapy should be prescribed to prevent thromboembolic events. According to randomized clinical trials, anticoagulants do not always prove their high efficiency in the real clinical practice. It is a complicated issue for any doctor to prescribe the anticoagulant therapy for patients with AF and CKD. 30 % of patients with atrial fibrillation are known to have chronic kidney disease, while 10–15% of patients with chronic kidney disease are diagnosed with atrial fibrillation. Currently, there are scarce studies into the use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease (in case of Glomerular Filtration Rate (GFR) below 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

**Aim.** To determine the dynamics of GFR in patients with AF and CKD (in case of GFR below 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

**Material and Methods.** The sub-analysis was carried out to examine a single-centre prospective study into the optimization of the anticoagulant therapy in the outpatient practice. Initially, 133 dabigatran taking patients were enrolled in the study, and 79 patients were included in the final analysis. Endpoints were changes in Glomerular Filtration Rate (CKD-EPI) formulae as of the inclusion date, in 6, 12, 24 and 60 months after the inclusion. Changes in the renal function shall mean a decrease or increase in GFR by ≥5 ml/min.

**Results.** The average follow-up period for patients was 1785 ± 218 days. A GFR >45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> occurred in 116 (87.2%) patients, and a GFR <45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> was found in 17 (12.8%) patients. The average HAS-BLED score was 1.8, and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score – 3.8. During the observation period, there were 3 cases of major bleeding and 133 cases of minor bleeding. Both major (p=0.025) and minor (p=0.012) bleeding were statistically significant more frequent in patients with GFR below 45 ml/min. During 5 years of follow-up, 66 (49.6%) patients had an average decrease in GFR of 3.32 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per year. Patients with the initially declined GFR (below 45 ml/min) did not demonstrate a significant dynamic of the renal function during the dabigatran therapy. The mortality rate in this group during the observation period was 61.5%.

**Conclusion.** In 49.6% of patients during 5 years of follow-up, GFR decreased by an average of 3.32 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per year, which does not exceed the indicators typical for patients with cardiovascular events and CKD.

**Key words:** atrial fibrillation, chronic kidney disease, anticoagulants, warfarin, bleeding.

**For citation:** Novikova N.A., Salpagarova Z.K.\*, Chashkina M.I., Bykova A.A., Alimova Z.A., Yadykina A.S., Mesitskaya D.F., Babakova N.A., Andreev D.A. Dynamics of Kidney Function in Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation Who Receive Dabigatran. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):186-192. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-04.

Received/Поступила: 25.03.2021

Accepted/Принята в печать: 29.03.2021

\* Corresponding author (Автор, ответственный за переписку):  
salpagarova\_z\_k@staff.sechenov.ru

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная разновидность наджелудочковых нарушений ритма сердца – 1-2% в общей популяции [1,2]. По данным отечественных регистров частота ФП составляет 2,3% наблюдений при анализе данных региональной поликлиники [2], 4,2% от всех случаев госпитализации за год в многопрофильный стационар [3] и 21-31% от всех госпитализированных за год в кардиологическое отделение [4,7]. ФП является одним из основных патогенетических факторов развития ишемического инсульта, который в настоящее время становится одной из ведущих причин смертности и инвалидизации взрослого населения в развитых странах [1,6].

Для профилактики тромботических событий рекомендуется поведение антикоагулянтной терапии (АКТ). По данным рандомизированных клинических исследований высокая эффективность антикоагулянтных препаратов не всегда может быть реализована в реальной клинической практике, при этом данные о приверженности пациентов к АКТ после выписки из стационара ограничены. По данным выборки пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и ФП из регистра РЕКОРД-3 [7] после выписки из стационара АКТ назначается 1/3 больных, а приверженность к лечению через 6-12 мес снижается с 28% до 18%. Для улучшения данных показателей в настоящее время широко распространены кабинеты контроля антитромботической терапии.

В практике врача сложной клинической задачей является назначение АКТ пациентам с ФП и сопутствующими заболеваниями. Высокий риск тромботических осложнений, исходно характерный для пациентов с ФП, возрастает при сочетании с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями и хронической болезнью почек (ХБП) [5,8]. Одной из сложных задач для врача является назначение АКТ пациентам с ФП и ХБП. Известно, что у 30% населения с ФП диагностируется ХБП, и у 10-15% пациентов с ХБП встречается ФП [9]. Сочетание у пациентов ХБП и ФП заставляет задуматься об изменениях фармакокинетики и фармакодинамики назначаемых лекарственных препаратов, а значит – и об эффективности и безопасности проводимой терапии. Для кардиолога это имеет особое значение при назначении АКТ в качестве тромбопрофилактики у пациентов с ФП и ХБП [9,10]. В настоящее время у пациентов с ФП рекомендуется использовать прямые оральные антикоагулянты (ПОАК: апиксабан, ривароксабан и дабигатран) [11,12]. Отметим, что назначение дабигатрана ограничено пациентам со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, а применение ингибито-

ров фактора Ха (апиксабана и ривароксабана) противопоказано лицам с СКФ < 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [13,14].

В настоящее время в нашей стране недостаточно исследований по применению ПОАК у пациентов с ФП и ХБП (при СКФ < 45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). Имеется несколько исследований по применению апиксабана и ривароксабана у пациентов с поздними стадиями ХБП, однако нет результатов использования дабигатрана у пациентов с СКФ < 45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Цель исследования: изучить динамику СКФ у пациентов с ФП и ХБП (СКФ < 45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), принимающих дабигатран.

## Материал и методы

Проведен субанализ одноцентрового проспективного исследования по оптимизации АКТ в амбулаторной практике. В основное исследование включались пациенты старше 18 лет с ФП и показаниями для назначения АКТ, наблюдавшиеся в кабинете контроля антикоагулянтной терапии на базе кардиологического отделения УКБ №1 Сеченовского Университета с 2013 по 2015 гг. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике. Все пациенты подписали информированное согласие.

Критерии включения в субанализ: СКФ при включении в исследование < 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, прием дабигатрана.

Информация собиралась в течение первой и последующих консультаций. Всем больным оценивался риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, риск кровотечений по шкале HAS-BLED.

Конечные точки – изменение СКФ СКD-EPI на момент включения, через 6, 12, 24 и 60 мес после включения. Под изменением функции почек понималось уменьшение или увеличение СКФ на ≥ 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Всем пациентам, включенным в исследование, оценивались риски сердечно-сосудистых осложнений по шкале MACE, количество больших и малых кровотечений по шкале TIMI, системных тромбоэмболий, смертность. Также оценивались сывороточный креатинин и СКФ через 3-5 лет.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 23.0. Для оценки нормальности распределения данных был проведен тест Колмогорова-Смирнова. Для переменных с нормальным распределением данные представлены как среднее и стандартное отклонение (M±SD), для переменных с непараметрическим распределением – в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (25%; 75%). Основные характеристики групп сравнивались с использованием критерия χ<sup>2</sup> и точного критерия Фишера для порядковых переменных, критерия Крускала-Уоллиса для независимых выборок для непрерывных переменных с рас-

пределением отличным, от нормального. Динамика показателей оценивалась с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок. Анализ выживаемости проводился с помощью регрессионного анализа Кокса. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

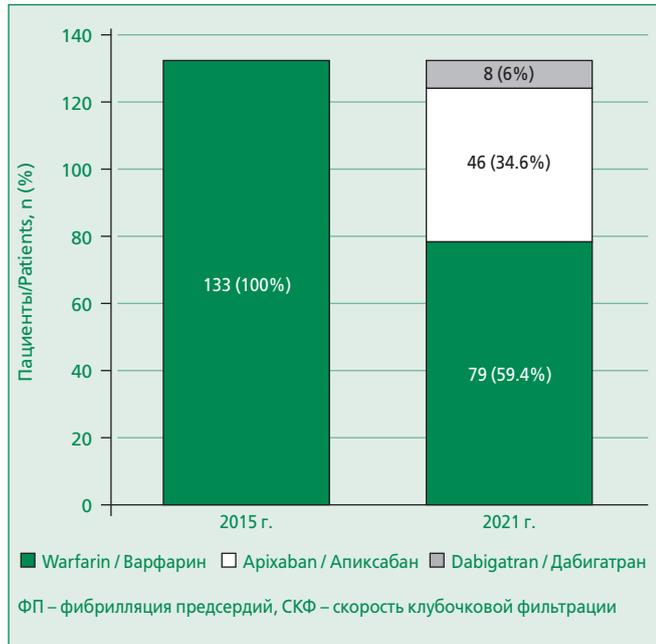


Figure 1. Anticoagulants prescribed by the doctor for patients with atrial fibrillation and decreased glomerular filtration rate at the beginning of the study and after 5 years of follow-up (n=133)

Рисунок 1. Антикоагулянты, назначенные пациентам с ФП и снижением СКФ по решению лечащего врача, в начале исследования и через 5 лет наблюдения (n=133)

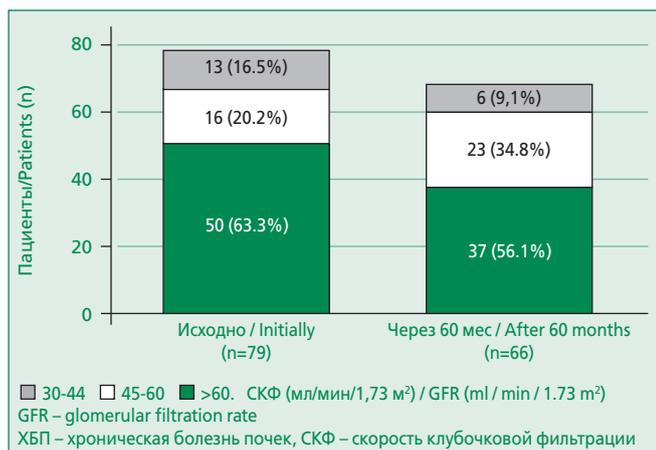


Figure 2. Distribution of stages of chronic kidney disease at baseline and after 60 months of follow-up in patients included in the subanalysis

Рисунок 2. Распределение стадий ХБП исходно и через 60 мес наблюдения у пациентов, включенных в субанализ

## Результаты

Из 782 пациентов с ФП и показаниями к АКТ 137 больных принимали дабигатран. Критериям включения в субанализ в начале исследования соответствовало 133 пациента, часть из которых в течение времени наблюдения сменили антикоагулянт по различным причинам (рис. 1). Если конечная точка наступала у пациента раньше 2021 г., и он продолжал прием дабигатрана, то этот пациент включался в окончательный анализ, если проводилась замена препарата, то больной исключался из исследования. В окончательный анализ включено 79 пациентов (59,4%), принимавших дабигатран, с СКФ при включении в исследование  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Клинико-демографическая характеристика представлена в табл. 1.

У 66 пациентов (83,5%) пациентов СКФ составила  $\geq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, СКФ  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отмечалась у 13 (16,5%) пациентов (рис. 2).

Риск кровотечений и тромбоземболических событий представлен на рис. 3. Средний балл по шкале HAS-BLED составил 1,8, по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc – 3,8.

Средний срок наблюдения за пациентами составил  $1785 \pm 218$  дней (минимально 679 дней, максимально 1849 дней).

Функция почек у пациентов с ФП с СКФ  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> статистически значимо снизилась

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients included in the analysis (n=79)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в анализ (n=79)

Параметр	Значение
Возраст, лет	64±11
Мужчины, n (%)	29 (36,7)
Сопутствующие заболевания	
Гипертоническая болезнь, n (%)	51 (64,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	21 (26,6)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	14 (17,7)
Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	49 (62)
Сахарный диабет, n (%)	15 (19)
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	68 (54; 78)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc, баллы	3,8±1,6
HAS-BLED, баллы	1,8±0,8
Фармакотерапия	
Бета-адреноблокаторы, n (%)	79 (100)
иАПФ, n (%)	53 (67,1)
Диуретики, n (%)	31 (39,2)
Дигоксин, n (%)	13 (16,5)
АСК, n (%)	20 (25,3)
Статины, n (%)	64 (81)
Данные представлены в виде M±SD или Me (25%; 75%), если не указано иное	
ТИА – транзиторная ишемическая атака, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АСК – ацетилсалициловая кислота	

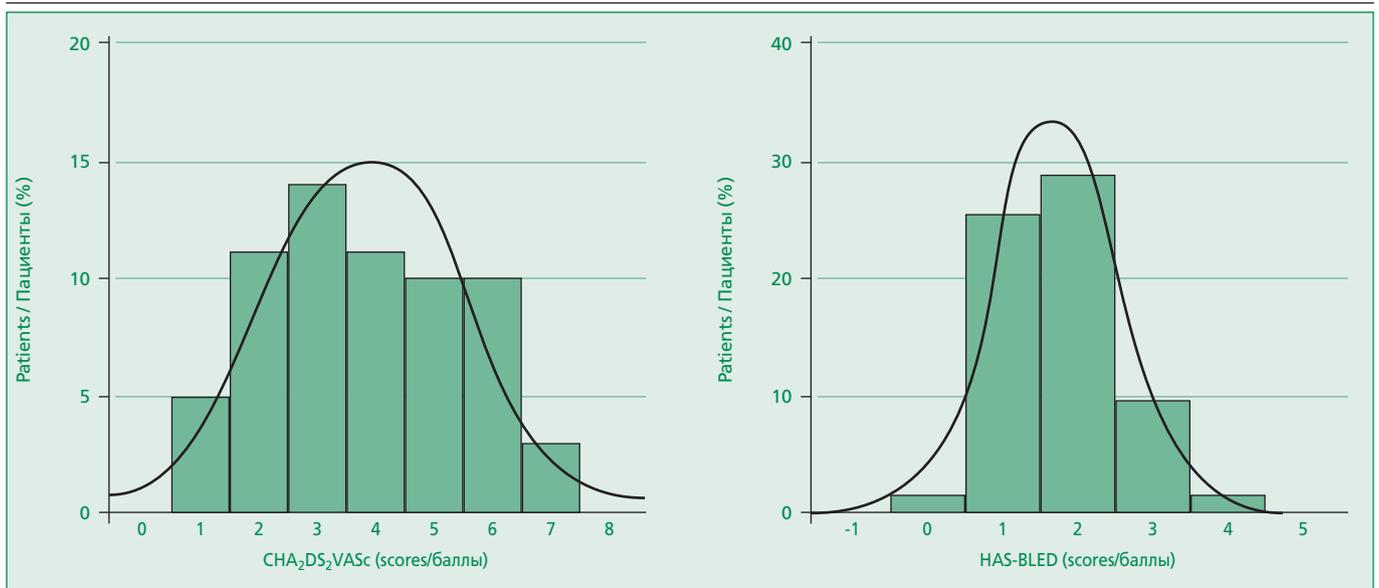


Figure 3. Risks of thromboembolic events (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc) and bleeding (HAS-BLED) in patients included in the subanalysis  
Рисунок 3. Риски тромбоемболических событий (по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc) и кровотечений (по шкале HAS-BLED) у пациентов, включенных в субанализ

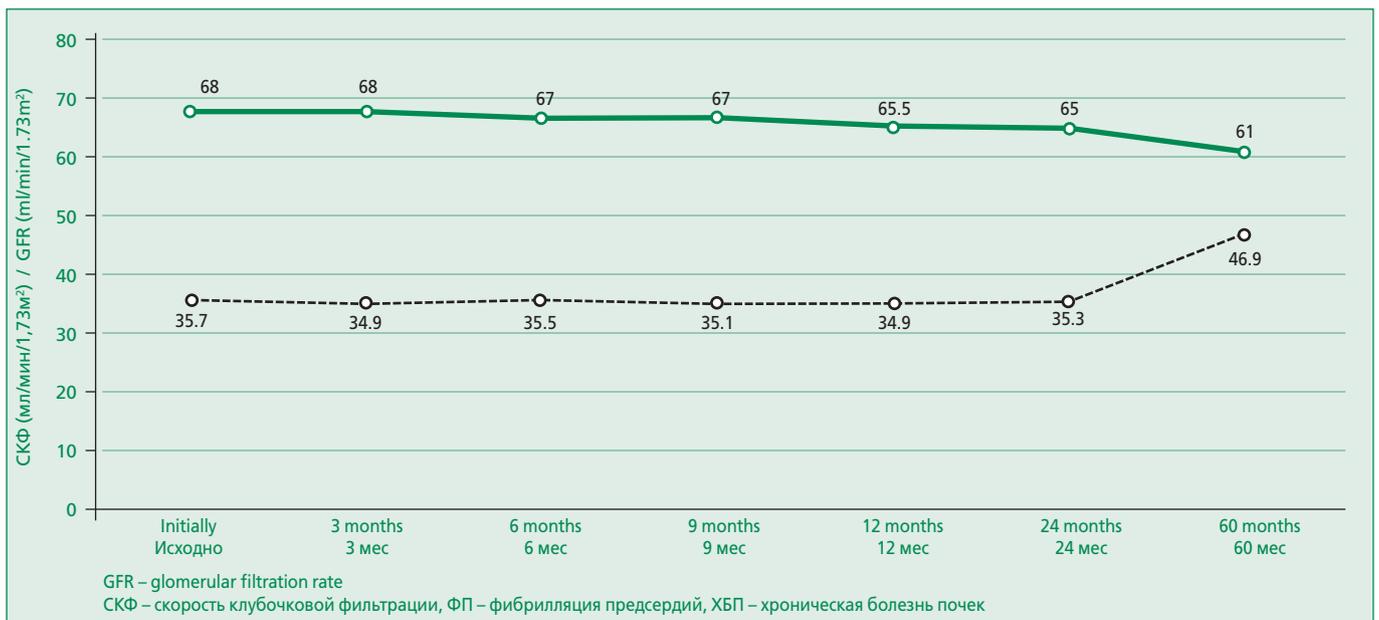


Figure 4. Changes in glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease included in the study  
Рисунок 4. Динамика СКФ у пациентов с ФП и ХБП, включенных в исследование

с 68 (54; 78) мл/мин до 61 (54,8; 74,4) мл/мин в течение 5 лет наблюдения ( $p < 0,0001$ ; рис 4). В среднем снижение СКФ составило 4,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В течение времени наблюдения у 50% (n=33) пациентов СКФ снизилась более чем на 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. У 24,2% (n=16) СКФ повысилась более чем на 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и у 25,8% (n=17) СКФ не изменилась.

При сравнении пациентов с ухудшившейся СКФ в течение времени наблюдения с остальными больными (СКФ стабильна или повысилась) статистически значи-

мых различий по клинко-демографическим характеристикам не выявлено.

Изменение СКФ среди пациентов, у которых зафиксировано снижение почечной функции, составило  $16,6 \pm 7,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $-3,32$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год). Все пациенты, у которых зарегистрировано снижение почечной функции, были среди больных с исходной СКФ  $\geq 45$  мл/мин (рис. 5).

Следует отметить, что среди пациентов с исходно сниженной СКФ ( $< 45$  мл/мин) статистически значимого снижения функции почек не выявлено (рис. 4).

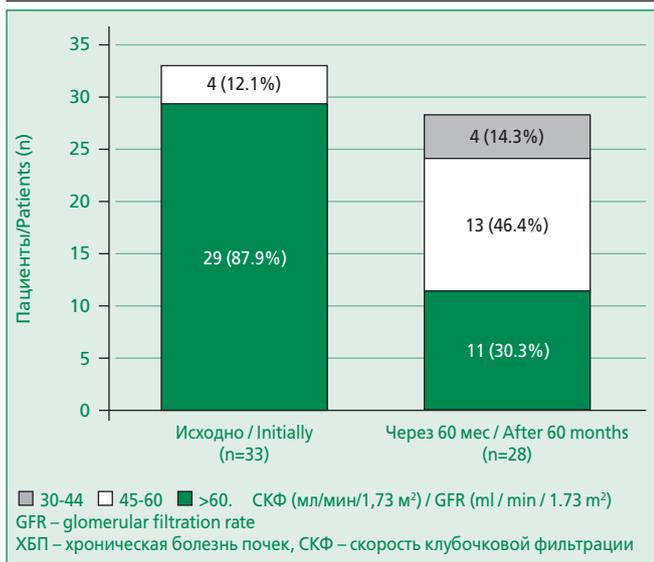


Figure 5. Distribution of stages of chronic kidney disease in patients with a decrease in glomerular filtration rate during the observation period

Рисунок 5. Распределение стадий ХБП у пациентов со снижением СКФ за время наблюдения

Обращает на себя внимание факт повышения средней СКФ с 35,7 до 46,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у данной группы пациентов через 5 лет наблюдения. Это связано с тем, что из 13 пациентов с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, включенных в исследование, за время наблюдения 8 человек умерли от разных причин. Оставшиеся 5 пациентов были с исходно более высокой СКФ, у которых за время наблюдения СКФ не снизилась.

За время наблюдения у пациентов случилось 3 больших и 133 малых кровотечения. И большие (p=0,025), и малые (p=0,012) кровотечения наблю-

дались статистически значимо чаще среди пациентов с СКФ < 45 мл/мин.

В течение 5 лет наблюдения скончались 13 пациентов (табл. 2).

При выполнении регрессионного анализа Кокса выявлено, что риск смерти больше у пациентов с более выраженным снижением СКФ при включении (рис. 6).

Учитывая небольшой характер выборки, оценить, является ли снижение СКФ независимым предиктором плохого прогноза у пациентов с ФП и ХБП, оказалось невозможным.

## Обсуждение

Эффективность и безопасность дабигатрана для профилактики тромботических осложнений при ФП доказана в крупном многоцентровом слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании RE-LY [16], в которое было включено 18 113 пациентов с клапанной ФП и показаниями к приему АКТ. 20% пациентов, включенных в исследование, имели клиренс креатинина 30-49 мл/мин, пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин не включали в исследование. Несмотря на то, что 80% дабигатрана выводится из организма с помощью почечной экскреции, профиль эффективности обеих доз сохранялся независимо от функции почек, а относительный риск больших кровотечений был ниже или сопоставим с варфарином в зависимости от функции почек в исследовании [16].

В проспективном исследовании IDEA [17] у пациентов, принимавших дабигатран, оценивалась частота нефропатии и изучалась возможная корреляция

Table 2. Causes of death among patients included in the study

Таблица 2. Причины смерти среди пациентов, включенных в исследование

Причина смерти	Количество
Ишемические события, n (%) из них	7 (8,9)
• ОНМК	3 (3,8)
• ИМ	2 (2,5)
• ТЭЛА	2 (2,5)
Онкологическое заболевание, n (%)	2 (2,5)
Грипп, n (%)	1 (1,3)
COVID-19, n (%)	1 (1,3)
ДТП, n (%)	1 (1,3)
Причина неизвестна, n (%)	1 (1,3)
Общая смертность – 3,3% в год	
Смертность от сердечно-сосудистых причин – 1,8% в год	
Смертность от инфаркта миокарда – 0,5% в год	
Смертность от тромбоэмболических событий (ОНМК и ТЭЛА) – 1,01% в год	
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ – инфаркт миокарда, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ДТП – дорожно-транспортное происшествие	

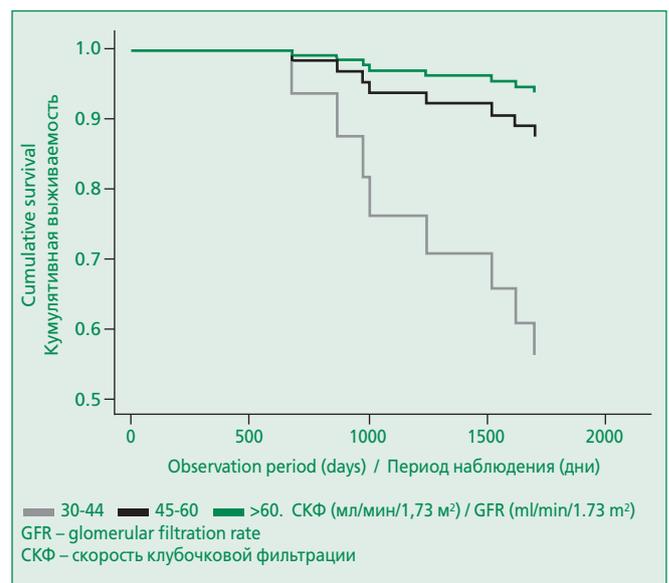


Figure 6. Survival of patients included in the study (n=79)  
Рисунок 6. Выживаемость пациентов, включенных в исследование (n=79)

между концентрацией дабигатрана в плазме и ухудшением функции почек. Исследователи пришли к выводу, что отсутствует какое-либо стойкое негативное воздействие дабигатрана этексилата на функцию почек, а также связь между его высокой концентрацией и повреждением почек.

Также известно, что СКФ снижается с возрастом, в среднем на 0,4 мл/мин в год [18]. У пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями снижение СКФ более выраженное и составляет, по данным некоторых авторов, 1,83 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год [19]. У пациентов с ХБП 3а-5 стадиями снижение СКФ составляет 2,65 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год [19].

В исследование Y. Xiaoxi и соавт. [20] было включено 9769 пациентов с неклапанной ФП, которым были впервые назначены антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан или варфарин). Авторы анализировали частоту наступления почечных конечных точек ( $\geq 30\%$  снижения СКФ, удвоение уровня креатинина, острая почечная недостаточность, наступление ХБП). Суммарный двухлетний риск этих событий для дабигатрана составил 4%. По сравнению с варфарином прием дабигатрана был ассоциирован со снижением риска удвоения креатинина и острой почечной недостаточности.

Особенностью нашего исследования было включение в анализ только пациентов со сниженной СКФ (<90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и длительный срок наблюдения (5 лет). У 50% пациентов в течение 5 лет наблюдения СКФ снизилась в среднем на 3,32 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год, что не превышает показатели, характерные для пациентов с сердечно-сосудистыми событиями и ХБП. Также к особенностям исследования сле-

дует отнести отсутствие динамики СКФ среди пациентов с исходно сниженной СКФ (<45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), что, вероятно, связано с небольшой выборкой пациентов.

В исследовании также подтверждены данные об увеличении частоты кровотечений и смертности среди пациентов с ХБП (<45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). При анализе смертности получены данные, сопоставимые с большими исследования RE-LY и RELY-ABLE.

Основным ограничением исследования является малый объем выборки, что может оказать влияние на точность полученных результатов.

## **Закключение.**

У 50% пациентов в течение 5 лет наблюдения СКФ снижалась в среднем на 3,32 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год, что не превышает показатели, характерные для пациентов с сердечно-сосудистыми событиями и ХБП. Через 5 лет наблюдения у пациентов с исходной СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отмечено повышение средней СКФ с 35,7 до 46,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Это связано с тем, что из 13 пациентов с СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, включенных в исследование, за время наблюдения 8 умерло от разных причин, у остальных пациентов снижения СКФ не отмечалось.

**Отношения и Деятельность:** публикация статьи поддержана компанией Берингер Ингельхайм, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Relationships and Activities:** The publication of the article is supported by Boehringer Ingelheim, but it did not affect his own opinion of the authors.

## **References / Литература**

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
2. Yakusevich VV, Pozdnyakova EM, Yakusevich VV, et al. Atrial fibrillation outpatient: basic characteristics. The first data of the register REKVAZA FP-YAROSLAVL. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):149-52 (In Russ.) [Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Якусевич В.В., и др. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП-ЯРОСЛАВЛЬ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(2):149-52]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-2-149-152.
3. Valiakhmetov MN, Gomova TA, Lukyanov MM, et al. Patients with atrial fibrillation in a multidisciplinary hospital: hospitalization structure, concomitant cardiovascular diseases and drug therapy (data from the REKVAZA FP-TULA register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):495-505 (In Russ.) [Валиахметов М.Н., Гомова Т.А., Лукьянов М.М., и др. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-ТУЛА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(4):495-505]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-4-495-505.
4. Tuchkov AA, Gogolashvili NG, Yaskeyan RA. Assessment of the dynamics of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation during 2015-2017. According to the register of the clinic of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):43-8 (In Russ.) [Тучков А.А., Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А. Оценка динамики антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение 2015-2017 гг. по данным регистра клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера г. Красноярск. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(1):43-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-43-48.
5. Chashkina MI, Kozlovskaya NL, Andreev DA, et al. Prevalence of Advanced Chronic Kidney Disease in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Hospitalized in Cardiology Departments. *Kardiologiya*. 2020;60(2):41-6 (In Russ.) [Чашкина М.И., Козловская Н.Л., Андреев Д.А., и др. Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения. Кардиология. 2020;60(2):41-6]. DOI:10.18087/cardio.2020.2.n823.
6. Patino MI, Kraus P, Bishop MA. Implementation of patient education software in an anticoagulation clinic to decrease visit times for new patient appointments. *Patient Educ Couns*. 2019;102(5):961-7. DOI:10.1016/j.pec.2018.12.023.
7. Haut ER, Aboagye JK, Shaffer DL, et al. Effect of Real-time Patient-Centered Education Bundle on Administration of Venous Thromboembolism Prevention in Hospitalized Patients. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e184741. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2018.4741.
8. Reinecke H, nabauer M, Gerth A, et al. Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Kidney International*. 2015;87(1):200-9. DOI:10.1038/ki.2014.195.
9. Albrecht D, Turakhia M, Ries D, et al. Pharmacokinetics of Tecfarin and Warfarin in Patients with Severe Chronic Kidney Disease. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(11):2026-33. DOI:10.1160/TH16-10-0815.
10. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, et al. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13(7):1085-95. DOI:10.2215/CJN.00340118.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JVV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.

13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
14. 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. *European Heart Journal*. 2012;33(22):2821-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehs274.
15. 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;39:1330-93. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136.
16. Molteni M, Crippa M, Orenti A, et al. Investigation on Dabigatran Etxilate and Worsening of Renal Function in Patients with Atrial fibrillation: The IDEA Study. *Clin Drug Investig*. 2019;39(4):355-362. DOI:10.1007/s40261-018-0742-1.
17. Keller C, Katz R, Sarnak MJ, et al. Inflammatory biomarkers and decline in kidney function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:119-24. DOI:10.1093/ndt/gfp429.
18. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1-S115. DOI:10.1016/j.kint.2020.06.019.
19. Yao X., Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal Outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *JACC*. 2017;70:2621-32. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.

*About the Authors / Сведения об авторах:*

**Новикова Нина Александровна** [Nina A. Novikova]  
eLibrary SPIN 7876-8609 ORCID0000-0002-1645-781X.  
**Салпагарова Зухра Казбековна** [Zukhra K. Salpagarova]  
eLibrary SPIN 7769-9637 ORCID 0000-0002-3279-7566.  
**Чашкина Мария Игоревна** [Maria I. Chashkina]  
eLibrary SPIN 3318-4979 ORCID0000-0002-9593-6148.  
**Быкова Александра Александровна** [Aleksandra A. Bykova]  
eLibrary SPIN 8234-0523 ORCID 0000-0002-2035-2340.  
**Алимова Зульфия Амраховна** [Zulfiya A. Alimova]  
eLibrary SPIN 7188-8274 ORCID0000-0003-3735-6281.

**Ядыкина Анастасия Сергеевна** [Anastasia S. Yadykina]  
eLibrary SPIN 2758-3152 ORCID 0000-0003-3541-6041.  
**Меситская Динара Фератовна** [Dinara F. Mesitskaya]  
eLibrary SPIN 2758-3152 ORCID 0000-0003-3541-6041  
**Бабакова Надежда Алексеевна** [Nadezhda A. Babakova]  
ORCID 0000-0002-5874-4008  
**Андреев Денис Анатольевич** [Denis A. Andreev]  
eLibrary SPIN 8790-8834 ORCID0000-0002-0276-7374.