

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

В.А. Сулимов, Д.А. Напалков*, А.А. Соколова

Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Проводится не прямое статистическое сравнение представителей класса новых пероральных антикоагулянтов с особым акцентом на их безопасности. Пероральный ингибитор Ха фактора апиксабан на данный момент может рассматриваться как препарат с очень хорошим профилем безопасности как по результатам крупных рандомизированных исследований, так и по данным не прямых сравнений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, профилактика инсульта, геморрагические осложнения, апиксабан, дабигатран, ривароксабан.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):433-438

Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants

V.A. Sulimov, D.A. Napalkov*, A.A. Sokolova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991, Russia

Indirect comparisons of new oral anticoagulants are performed with focus on their safety. Apixaban, an oral inhibitor of Xa factor, nowadays can be considered as a drug with very good safety profile according to randomized trials results and performed indirect comparisons.

Key words: atrial fibrillation, stroke prevention, hemorrhagic complications, apixaban, dabigatran, rivaroxaban.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):433-438

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dminap@mail.ru

Введение

Отечественные и зарубежные кардиологи разделяют мнение о том, что без адекватной антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) невозможно снизить частоту такого тяжелейшего и потенциально фатального осложнения, как кардиоэмболический инсульт.

Вне зависимости от формы ФП (пароксизмальная, персистирующая, постоянная) при наличии 1 и более факторов риска, включенных в шкалу CHA₂DS₂-VASc, пациентам с ФП необходима неопределенно долгая терапия либо антагонистами витамина К (АВК), либо новыми пероральными антикоагулянтами (НПА). Только в случае категорического нежелания пациентов принимать вышеуказанные препараты можно рассмотреть вопрос о назначении комбинации аспирина+клопидогрел, либо, что гораздо менее эффективно, о монотерапии аспирином [1, 2].

Новые пероральные антикоагулянты

Довольно много публикаций в последнее время было посвящено вопросам эффективности терапии НПА. К числу зарегистрированных и рекомендованных для профилактики инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП неклапанной этиологии из группы НПА, являющихся реальной альтернативой вар-

фарину, сейчас относятся прямой ингибитор тромбина дабигатран (RE-LY), а также пероральные ингибиторы Ха фактора ривароксабан (ROCKET-AF) и апиксабан (ARISTOTLE, AVERROES) [3-5]. К числу их основных преимуществ следует отнести как минимум не меньшую, а для некоторых препаратов и большую эффективность при аналогичной или лучшей безопасности в сравнении со стандартной терапией варфарином. Этот аспект представляется особенно важным, поскольку, по данным литературы, около 40-60% пациентов не получают антикоагулянтной терапии из-за страха развития тяжелых геморрагических осложнений на фоне приема варфарина — либо пациентов, либо их лечащих врачей. В то же время, медицинское сообщество выглядит довольно растерянным, когда задается вопросом: какой из НПА лучше? В отсутствие возможности получить результаты исследований с прямым сравнением данных препаратов (пожалуй, за исключением данных регистров, но их интерпретацию также следует проводить с осторожностью), мы можем оперировать только статистическими выкладками в результате не прямых сравнений [6]. Не всегда такой подход можно признать адекватным хотя бы потому, что в вышеупомянутые исследования включались пациенты с различным сердечно-сосудистым риском, трактовка конечных точек также была неодинаковой. Тем не менее, тем, что допускает хотя бы саму возможность подобных сравнений, является факт, что во всех исследованиях в качестве препарата сравнения выступал варфарин.

Перед проведением сопоставления скажем несколько слов о представителях класса новых пероральных антикоагулянтов и исследованиях, в которых они изучались.

Сведения об авторах:

Сулимов Виталий Андреевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Напалков Дмитрий Александрович — д.м.н., профессор той же кафедры

Соколова Анастасия Андреевна — врач-терапевт лечебно-диагностического отделения университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Дабигатран — прямой ингибитор тромбина, первый из новых пероральных антикоагулянтов, появившихся на фармацевтическом рынке. Конкурентно ингибируя тромбин, дабигатран препятствует превращению фибриногена в фибрин, таким образом предотвращая образование тромба. Он ингибирует как свободный, так и находящийся в составе тромба тромбин, а также индуцируемую тромбином агрегацию тромбоцитов. При приеме внутрь всасывается быстро и полностью, гидролизуюсь в активную форму. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 0,5-2 ч после приема, однако прием вместе с пищей замедляет достижение пика концентрации. Биодоступность препарата — 3-7%, он на 35% связывается с белками плазмы. Большая часть дабигатрана (~85%) выводится с мочой в неизмененном виде; период полувыведения составляет 12-17 ч.

В клиническом исследовании RE-LY проводилось изучение эффективности и безопасности дабигатрана у 18113 пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий [3]. Все больные были рандомизированы в группы дабигатрана (110 мг или 150 мг два р/д двойным слепым методом) или варфарина (целевой уровень МНО — 2,0-3,0), применявшихся открытым способом в течение 2 лет. Первичная конечная точка (инсульт или системная тромбоэмболия) регистрировалась с частотой 1,69% в год при лечении варфарином, 1,53% в год — дабигатраном в дозе 110 мг 2 р/сут и 1,11% в год — дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут. Снижение риска тромбоэмболических событий на дабигатране в дозе 110 мг произошло на 10% ($p < 0,001$ для гипотезы не меньшей эффективности), а на дабигатране в дозе 150 мг — на 35% ($p < 0,001$ для гипотезы преимущества дабигатрана) в сравнении с варфарином. Частота больших кровотечений составила 3,36% в год в группе варфарина, 2,71% — дабигатрана 110 мг (снижение риска на 20%, $p = 0,003$) и 3,11% — дабигатрана 150 мг (снижение риска на 7%, $p = 0,32$). Суммарная частота инсульта, системной тромбоэмболии, эмболии легочной артерии, инфаркта миокарда, смерти или большого кровотечения оказалась 7,64% в год при лечении варфарином, 7,09% в год — дабигатраном 110 мг и 6,91% в год — дабигатраном 150 мг. У пациентов, получавших дабигатран, регистрировалось больше кровотечений из желудочно-кишечного тракта, в два раза повышалась вероятность диспепсии.

Ривароксабан — пероральный ингибитор Ха фактора, характеризующийся быстрым началом действия, высокой биодоступностью при пероральном приеме и предсказуемой фармакокинетикой. По механизму действия это прямой специфический высокоселективный ингибитор Ха фактора, фермента, выступающего в коагуляционном каскаде в качестве ключевой точки.

Фармакокинетические свойства: быстро абсорбируется, что обеспечивает быстрое начало действия, с достижением максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) через 2-4 ч после применения внутрь. Обладает высокой абсолютной биодоступностью при приеме в дозе 10 мг (80-100%). Период полувыведения составляет в среднем 7-11 ч. Препарат принимается 1 раз в сутки.

В двойном слепом исследовании ROCKET-AF [4] 14264 пациентов с ФП были рандомизированы для приема ривароксабана в дозе 20 мг один р/д (15 мг один р/д при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) или варфарина (МНО 2,0-3,0), контролируя результаты терапии в среднем на уровне 2,6 в течение 1,9 года. Основной показатель эффективности (инсульт плюс системная тромбоэмболия) составлял 2,2% в год у лечившихся варфарином и 1,7% в год — на фоне терапии ривароксабаном (снижение риска на 12% в сравнении с варфарином, $p < 0,001$ для не меньшей эффективности). Частота больших кровотечений была 3,4% в год в группе варфарина против 3,6% в группе ривароксабана ($p = 0,58$). При терапии ривароксабаном отмечалось значительно меньше внутричерепных, но больше желудочно-кишечных кровотечений. Частота инфаркта миокарда оказалась 1,12% в год при приеме варфарина против 0,91% в год — ривароксабана (различия незначимы). Общего клинического превосходства перед варфарином по сумме всех неблагоприятных исходов, как и дабигатран в дозе 110 мг в RE-LY, новый антикоагулянт не получил. Носовые кровотечения и гематурия значительно чаще встречались у лечившихся ривароксабаном.

Апиксабан — мощный прямой ингибитор Ха фактора, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Для реализации антитромботического эффекта апиксабана не требуется наличие анти-тромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный фактор Ха, а также активность протромбиназы. Апиксабан не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности фактора Ха апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов. Следует отметить, что ингибирование Ха фактора позволяет «нейтрализовать» около 10 молекул тромбина. Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из ЖКТ, C_{max} достигается в течение 3-4 ч после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание препарата. Связывание с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87%. Около 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов, боль-

шая часть — через кишечник. Почечная экскреция аписабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса. $T_{1/2}$ — около 12 ч. Нарушение функции почек не оказывает влияния на C_{max} аписабана.

В двойном слепом исследовании ARISTOTLE [5] 18201 пациент с ФП был рандомизирован для приема аписабана по 5 мг два раза в день (доза 2,5 мг 2 раза в день назначалась при наличии двух нижеперечисленных критериев из трех: возраст 80 лет и старше, вес 60 кг и менее, креатинин плазмы 133 мкмоль/л и более) или варфарина (МНО 2,0-3,0) в среднем в течение 1,8 года. Частота основных исходов (инсульт или системная тромбоэмболия) составляла 1,6% в год в группе варфарина против 1,27% в год — аписабана (снижение риска на 21% в сравнении с варфарином; $p < 0,001$ для не меньшей эффективности, $p = 0,01$ - для преимущества). Частота больших кровотечений была 3,09% в год на фоне лечения варфарином и 2,13% — аписабаном [снижение относительного риска (ОР) на 31% в сравнении с варфарином; $p < 0,001$] со статистически значимым снижением внутримозговых ($p < 0,001$) кровотечений на новом пероральном антикоагулянте. Суммарная частота инсульта, системных тромбоэмболий и больших кровотечений оказалась 4,11% в год на варфарине против 3,17% в год на аписабане ($p < 0,001$), а общая смертность — 3,94% против 3,52%, соответственно ($p = 0,047$). Инфаркт миокарда регистрировался с частотой 0,61% в год у получавших варфарин против 0,53% в год у получавших аписабан.

Сопоставимость популяций в исследованиях по новым пероральным антикоагулянтам

В первую очередь следует отметить, что в исследования RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE включались пациенты, не всегда сопоставимые по своим характеристикам (табл. 1).

Несмотря на то, что по возрастному и половому составу популяции были сопоставимы, можно отметить следующие существенные различия в характеристиках пациентов:

- Пациенты с ФП в исследовании ROCKET-AF (ривароксабан) были более тяжелыми с клинической точки зрения: они имели больший риск инсульта и системных эмболий (средний балл по шкале CHADS₂ — 3,5), поскольку чаще имели в анамнезе перенесенный инсульт, сердечную недостаточность и сахарный диабет
- В исследовании RE-LY было наибольшее число пациентов с пароксизмальной формой ФП (хотя необходимо вновь отметить, что риск инсульта зависит не от формы ФП, а от набора факторов риска инсульта).

Новые пероральные антикоагулянты обладают характеристиками, представленными в табл. 2.

Непрямое сравнение эффективности новых пероральных антикоагулянтов (общие популяции исследований RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE)

При непрямом сравнении эффективности НПА между собой было отмечено, что на фоне терапии да-

Таблица 1. Сопоставление основных характеристик у пациентов в исследованиях RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE [6]

Основные характеристики	RE-LY (n=18113)	ROCKET-AF (n=14264)	ARISTOTLE (n=18201)
Возраст, лет	71,5±8,7	73 [65–78]	70 [63–76]
Женщины, %	36,4	39,7	35,2
Число баллов по шкале CHADS ₂ , в среднем	2,2	3,5	2,1
Число пациентов с 3 и более баллами по шкале CHADS ₂ , %	32,5	87,0	30,2
Пароксизмальная ФП, %	32,8	17,6	15,3
Инсульт, ТИА или системная эмболия в анамнезе, %	20,0	54,8	19,4
Сердечная недостаточность, %	32,0	62,5	35,4
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	16,6	17,3	14,2
Сахарный диабет, %	23,3	40,0	25,0
Артериальная гипертензия, %	78,9	90,5	87,5
Прием аспирина до начала исследования, %	39,8	36,5	30,9
Прием варфарина до начала исследования, %	49,6	62,4	57,2

ФП – фибрилляция предсердий; ТИА – транзиторная ишемическая атака. Возраст представлен в виде $M \pm SD$ или $Me [25Q-75Q]$

Таблица 2. Эффективность и безопасность дабигатрана, ривароксабана и апиксабана в сравнении с варфарином по данным исследований RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE

Исходы по сравнению с варфарином	Дабигатран 110 мг	Дабигатран 150 мг	Ривароксабан	Апиксабан
Эффективность				
Снижение риска инсульта/системных эмболий	=	Лучше	=	Лучше
Снижение риска инсульта	Нет	Да	Нет	Да
Снижение риска ишемического/неуточненного инсульта	Нет	Да	Нет	Нет
Снижение риска геморрагического инсульта	Да	Да	Да	Да
Снижение риска инвалидизирующего/фатального инсульта	Нет	Да	Нет	Да
Снижение сосудистой смертности	Нет	Да	Нет	Нет
Снижение общей смертности	Нет	Нет	Нет	Да
Безопасность				
Снижение риска крупных кровотечений	Да	Нет	Нет	Да
Снижение риска внутричерепных кровоизлияний	Да	Да	Да	Да
Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений	Нет	Да	Да	Нет

Таблица 3. Непрямое сравнение новых пероральных антикоагулянтов между собой по конечным точкам безопасности [6]

Конечные точки безопасности	Апиксабан против дабигатрана 110	Апиксабан против дабигатрана 150	Апиксабан против ривароксабана	Дабигатран 110 против ривароксабана	Дабигатран 150 против ривароксабана
Крупные кровотечения	0,86 (0,7–1,06)	0,74 (0,61–0,91)	0,66 (0,54–0,81)	0,77 (0,63–0,94)	0,89 (0,73–1,09)
Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения	Данные для сравнения отсутствуют	Данные для сравнения отсутствуют	0,66 (0,58–0,75)	Данные для сравнения отсутствуют	Данные для сравнения отсутствуют
Жизнеугрожающие кровотечения	Данные для сравнения отсутствуют	Данные для сравнения отсутствуют	Данные для сравнения отсутствуют	1,36 (0,82–2,27)	1,62 (0,97–2,70)
Внутричерепные кровотечения	1,35 (0,79–2,32)	1,05 (0,63–1,76)	0,63 (0,39–1,01)	0,46 (0,27–0,80)	0,60 (0,35–1,01)
Желудочно-кишечные кровотечения	0,81(0,57–1,15)	0,59 (0,42–0,83)	Данные для сравнения отсутствуют	Данные для сравнения отсутствуют	Данные для сравнения отсутствуют
Экстракраниальные и неклассифицируемые кровотечения	0,84 (0,67–1,05)	0,74 (0,59–0,92)	Данные для сравнения отсутствуют	Данные для сравнения отсутствуют	Данные для сравнения отсутствуют

Если отношение рисков менее 1,0, это означает, что первый препарат имеет преимущество перед вторым; если отношение рисков более 1,0, это означает, что второй препарат имеет преимущество перед первым. Сравнение, опосредованное через препарат сравнения – варфарин

бигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут число инсультов и системных эмболий было на 26% меньше, чем на фоне лечения ривароксабаном. Также на дабигатране 150 мг 2 р/сут достоверно реже, чем на ривароксабана, возникали геморрагические и инвалидизирующие инсульты (на 56%, $p=0,039$ и на 40%, $p=0,038$, соответственно). Не было выявлено статистически значимых различий по снижению частоты инсультов и системных эмболий при сравнении апиксабана, обеих доз дабигатрана и ривароксабана. Точно так же не было выявлено

достоверных различий между препаратами по снижению числа ишемических инсультов [6].

Непрямое сравнение безопасности новых пероральных антикоагулянтов (общие популяции исследований RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE)

Результаты непрямого сравнения безопасности НПА в 3 ключевых исследованиях представлены в табл. 3. Обращает на себя внимание тот факт, что на фоне терапии апиксабаном число крупных кровотечений было

Таблица 4. Первичные конечные точки эффективности и безопасности в ключевых исследованиях по новым пероральным антикоагулянтам у пациентов, имеющих 3 и более баллов по шкале CHADS₂ [7]

	НПА			Варфарин			ОШ (95% ДИ)
	Пациенты	События	Число событий на 100 пациенто-лет	Пациенты	События	Число событий на 100 пациенто-лет (95% ДИ)	
Первичная конечная точка эффективности: инсульт или системные эмболии							
Апиксабан (ARISTOTLE)	2758	94	1,9	2744	132	2,8 (2,35–3,31)	0,68 (0,52–0,88)
Дабигатран 110 (RE-LY)	1968	82	2,12	1933	101	2,68 (2,19–3,24)	0,79 (0,59–1,05)
Дабигатран 150 (RE-LY)	1981	74	1,88	1933	101	2,68 (2,19–3,24)	0,70 (0,52–0,95)
Ривароксабан (ROCKET-AF)	6156	239	2,25	6155	270	2,56 (2,27–2,88)	0,88 (0,74–1,05)
Крупные кровотечения							
Апиксабан (ARISTOTLE)	Не указано	126	2,9	Не указано	173	4,2 (3,61–4,86)	0,69 (0,55–0,87)
Дабигатран 110 (RE-LY)	1966	147	3,80	1931	172	4,61 (3,96–5,34)	0,82 (0,66–1,03)
Дабигатран 150 (RE-LY)	1979	188	4,86	1931	172	4,61 (3,96–5,34)	1,05 (0,86–1,30)
Ривароксабан (ROCKET-AF)	6187	337	3,64	6191	337	3,60 (3,23–4,00)	1,01 (0,87–1,18)

Частота событий в исследовании ARISTOTLE публиковалась с точностью до десятой, а не до сотой. Анализ по исследованию RE-LY не включал дополнительные данные, опубликованные Connolly et al. в N Engl J Med 2010; кроме того, в группе варфарина данные по числу событий не были представлены, поэтому авторам пришлось умножить средний период наблюдения на число событий на 100 пациенто-лет (этот показатель приводился в литературе). Для исследования ROCKET-AF в расчет приняты данные публикации повторного анализа. НПА – новый пероральный антикоагулянт; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

достоверно меньшим, чем на дабигатране 150 мг 2 р/сут и на ривароксабане (на 26%, $p=0,003$ и на 34%, $p<0,001$, соответственно), но достоверно не отличалось от числа крупных кровотечений на меньшей дозе дабигатрана (110 мг 2 р/сут). Число желудочно-кишечных и внечерепных кровотечений было также достоверно меньше на апиксабане по сравнению с максимальной дозой дабигатрана (на 41%, $p=0,003$ и на 26%, $p=0,007$, соответственно). Достоверных различий по конечным точкам безопасности при непрямом сравнении апиксабана и меньшей дозы дабигатрана (110 мг 2 р/сут) выявлено не было.

Также следует отметить, что частота крупных и клинически значимых кровотечений была достоверно меньше на апиксабане в сравнении с ривароксабаном (на 34%, $p<0,001$). По сравнению с тем же ривароксабаном на фоне лечения дабигатраном в дозе 110 мг 2 р/сут было отмечено достоверно меньшее число крупных кровотечений (на 23%, $p=0,011$) и внутричерепных кровоизлияний (на 54%, $p=0,006$).

В отсутствие прямых сравнительных исследований подобный подход для сравнения, по крайней мере, дает возможность представить относительно сопоставимое влияние новых пероральных антикоагулянтов на конечные точки эффективности и, что порой даже более важно, безопасности. Совершенно логично, что в исследовании ROCKET-AF популяция пациентов, имевшая большее число факторов риска инсульта, по

умолчанию имела и больший риск геморрагических осложнений.

Непрямое сравнение эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов (пациенты, имеющие 3 и более баллов по шкале CHADS₂, в исследованиях RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE)

Для того чтобы «уравнять» не вполне сопоставимые популяции, в одном из не прямых анализов Schneeweiss S et al. [7] решили сравнить только тех пациентов, которые имели 3 и более баллов по шкале CHADS₂ в исследованиях RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE (табл. 4).

Сравнение НПА по эффективности у пациентов, имеющих 3 и более баллов по шкале CHADS₂, позволило выявить значимо большую эффективность апиксабана и дабигатрана (150 мг/сут), по сравнению с ривароксабаном и меньшей дозой дабигатрана (110 мг/сут). С точки зрения безопасности лидером оказался апиксабан, на фоне приема которого было отмечено достоверно меньшее число крупных кровотечений, по сравнению с другими НПА [7].

Заключение

В заключение следует еще раз сказать о том, что в нашем обзоре приведены лишь данные *непрямых* сравнений новых пероральных антикоагулянтов. Тем не менее, при сопоставимой эффективности новых пероральных

антикоагулянтов у апиксабана есть все шансы, чтобы в будущем рассматриваться в качестве *наиболее безопасного* (по частоте геморрагических осложнений) из зарегистрированных в настоящее время препаратов данной группы. Интересно, что в исследовании ARISTOTLE эффективность и безопасность апиксабана не зависели от возраста пациентов и от степени снижения функции почек (скорости клубочковой фильтрации), что также является его крайне важной клинической характеристикой.

Литература

1. Camm AG, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47.
2. Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko EP, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation, 2012. RCS, RSSA and ACVS Recommendations. Issue 2. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/Recommendations_fibrillyacia_predserdii_2012.pdf. Date of access: 28.06.2013. Russian (Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий 2012. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Выпуск 2. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/Recommendations_fibrillyacia_predserdii_2012.pdf. Дата доступа: 28.06.2013).
3. Connolly SJ, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al., for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–51.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–91.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981–92.
6. Lip GYH, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2012; 60 (8): 738–46.
7. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, Choudkhry NK, Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5 (4): 480–86.

Поступила: 25.06.2013

Принята в печать: 27.06.2013

СООБЩЕНИЕ ОБ ОПЕЧАТКАХ

В **РФК 2013, №3** допущена опечатка в статье «Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии», авторы В.А. Сулимов, А.В. Родионов, А.А. Светанкова, И.Э. Денека

На странице 278 (раздел «Конфликт интересов», последний абзац) напечатано:

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Следует читать:

Сулимов В.А. - лекции и исследовательская работа для компаний Medtronic, Bayer, Sanofi-Aventis, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb. Родионов А.В. - лекции и исследовательская работа для компаний Medtronic, Pfizer, Berlin-Chemie/Menarini. Остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.