proLékaře.cz | 19.4.2024

Apixaban u pacientov s diabetes mellitus a fibriláciou predsiení

Apixaban in patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation

Matej Samoš, Tomáš Bolek, Martin Jozef Péč, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ **doc. MUDr. Matej Samoš, PhD.** | matej.samos@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie | Received 10. 3. 2022
Prijaté po recenzii | Accepted 19. 4. 2022

Abstrakt
Apixaban je novogeneračný, perorálny, vysoko selektívny, priamy a reverzibilný inhibítor aktivovaného koagulačného faktora X (FXa), patriaci do skupiny priamych (direktných) perorálnych antikoagulancií (DOAK). Fibrilácia predsiení (FiP) je u pacientov s diabetes mellitus (DM) spojená s vyšším rizikom embolických príhod a dlhodobá antikoagulačná liečba je v prevencii týchto príhod indikovaná u väčšiny pacientov s DM a FiP. Podľa súčasne platných odporúčaní majú byť v rámci prevencie embolických príhod u pacientov s FiP preferované práve lieky zo skupiny DOAK. Otázkou zostáva, či je v súčasnosti dostupné dostatočné množstvo údajov o účinnosti a bezpečnosti liečby apixabanom u pacientov s DM a či prítomnosť DM ovplyvňuje plazmatické koncentrácie apixabanu a klinický efekt liečby apixabanom. Tento článok sumarizuje súčasne dostupné údaje o liečbe apixabanom u pacientov s DM a FiP.

Kľúčové slová: apixaban – diabetes mellitus – fibrilácia predsiení – perorálne priame inhibítory faktora Xa

Abstract
Apixaban is a new generation, oral, highly selective, direct and reversible inhibitor of activated coagulation factor X (FXa) which belongs to the group of direct oral anticoagulants (DOAC). Atrial fibrillation (AFib) is in patients with diabetes mellitus (DM) associated with higher risk of embolic events and long-term anticoagulation therapy is needed in majority of patients with DM and AFib to prevent these events. According to current recommendations, DOAC should be preferred for prevention of embolic events in patients with AFib. The question is whether there are currently sufficient data available regarding the efficacy and safety of apixaban therapy in patients with DM, and whether the presence of DM affects apixaban plasma levels and clinical effect of apixaban therapy. This article summarizes currently available data about the apixaban therapy in patients with DM and AFib.

Key words: apixaban – atrial fibrillation – diabetes mellitus – oral direct factor Xa inhibitors

Úvod

Apixaban [1] je moderným perorálnym antikoagulanciom zo skupiny priamych (direktných) perorálnych antikoagulancií (DOAK); apixaban je novogeneračný, perorálny, vysoko selektívny, priamy a reverzibilný inhibítor aktivovaného koagulačného faktora X (FXa). Apixaban inhibuje tak voľný FXa, ako aj FXa-viazaný na koagulum, a pôsobí tiež ako inhibítor aktivity protrombinázy. K výhodám liečby apixabanom, v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K (VKA), patrí rýchly nástup a odznenie antikoagulačnej aktivity, predpokladateľný antikoagulačný efekt bez nutnosti jeho rutinného laboratórneho monitorovania, relatívne nízky renálny klírens a málo relevantných liekových interakcií.

Diabetes mellitus (DM) je nezávislý rizikový faktor embolickej cievnej mozgovej príhody (CMP) a systémovej embolizácie (SE) u pacientov s fibriláciou predsiení (FiP); navyše priebeh a prognóza embolických príhod je u diabetikov s FiP horšia než u jedincov bez tohto metabolického ochorenia [2]. Dlhodobá antikoagulačná liečba je v prevencii týchto príhod indikovaná u väčšiny pacientov s DM a FiP aj vzhľadom k skutočnosti, že prevalencia artériovej hypertenzie a cievnych (aterosklerotických) ochorení (ďalšie rizikové faktory embolických príhod pri FiP)

prednáška.sz | 19.4.2024

je u pacientov s DM vysoká. Podľa súčasne platných odporúčaní [3] majú byť v indikácii dlhodobej prevencie embolických príhod u pacientov s FiP preferované práve lieky zo skupiny DOAK, pričom apixaban môže mať niekoľko teoretických výhod, ktoré by mohli viesť k jeho preferenčnej voľbe u pacientov s DM. Otázkou zostáva, či je v súčasnosti dostupné dostatočné množstvo údajov o účinnosti a bezpečnosti liečby apixabanom u pacientov s DM, a či prítomnosť DM ovplyvňuje plazmatické koncentrácie apixabanu a klinický efekt liečby apixabanom. Tento článok sumarizuje súčasne dostupné údaje o liečbe apixabanom u pacientov s DM a FiP.

Apixaban

Farmakologické vlastnosti

Apixaban sa po perorálnom podaní rýchlo uvoľňuje, rozpúšťa (minimálne 80 % lieku je rozpustených za 30 minút) a vykazuje pH-nezávislú rozpustnosť vo vode. Apixaban má lineárnu farmakokinetiku, dobrú biologickú dostupnosť, pričom maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) apixabanu je možné dosiahnuť približne za 3–4 hodiny po podaní u zdravých dospelých jedincov. Priemerný eliminačný polčas apixabanu je približne 12 hodín (rozmedzie 8–15 hodín). Medián času, za ktorý môže byť C_{max} meraná, sa pohybuje v rozmedzí 1,5–3,3 hodiny po perorálnom podaní. Priemerný dosiahnutý terminálny polčas sa pohybuje v intervale 3,6–6,8 hodiny po podaní dávky ≤ 2,5 mg a v rozpätí 11,1–26,8 hodiny pre dávky ≥ 5 mg. Relatívne krátky polčas apixabanu prispieva k rapídnemu poklesu jeho antikoagulačného účinku, ak sa podanie vynechá; apixaban má teda rýchly nástup, ale aj rýchle odznenie svojho účinku. Farmakologické vlastnosti apixabanu nie sú klinicky relevantne ovplyvnené vekom a pohlavím pacienta. V dôsledku malého distribučného objemu má apixaban výhodné farmakologické (farmakokinetické a farmakodynamické) vlastnosti [1,4].

Apixaban je absorbovaný predovšetkým v hornej časti gastrointestinálneho traktu – v žalúdku a tenkom čreve a väčšina absorpcie nastáva v distálnej časti tenkého čreva a ascendentnej časti hrubého čreva, čo môže byť dôležité u pacientov podstupujúcich resekciu úseku tráviacej trubice. Pri dávkach ≥ 25 mg je absorpcia závislá od rozpustenia a biologická dostupnosť lieku je redukovaná. Podanie celej tablety s vysokokalorickým jedlom znížilo maximálnu koncentráciu apixabanu o 14,9 % a oblasť pod krivkou (AUC – Area Under Curve) o 20,1 %; čo sa nepovažuje za klinicky relevantné. Apixaban môže byť teda podávaný nalačno alebo s jedlom. Tablety môžu byť podané pomliaždené alebo aj celé, čo umožňuje jeho podávanie u pacientov s ťažkosťami pri prehĺtaní. Apixaban má malý distribučný objem (0,3 l/kg). Tento liek je metabolizovaný cez cytochróm P450 (CYP) 3A4 a v menšej miere pomocou CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2. Je aj substrátom pre P-glykoproteín (P-gp) a proteíny inhibujúce vznik rakoviny prsníka. Apixaban sa viaže na plazmatické bielkoviny v rozsahu asi 87 %, takže hemodialýzou sa môže odstrániť len limitované množstvo lieku. Eliminácia apixabanu sa uskutočňuje prostredníctvom jeho metabolizmu, obličkového vylučovania nemodifikovanej molekuly a exkréciou gastrointestinálnym traktom. Pomer nerenálneho/renálneho klírensu apixabanu je 73/27 %. Približne 12–29 % podanej dávky sa vylúči obličkami [1,4].

Klinické interakcie

Farmakologické vlastnosti apixabanu nie sú významnejšie ovplyvnené hepatálnym poškodením/zlyhávaním hepatálnych funkcií. Apixaban sa môže podávať s opatrnosťou u pacientov s ľahkým (Child-Pugh A) alebo stredne ťažkým (Child-Pugh B) poškodením pečeňových funkcií alebo u osôb s 2- a viacnásobne zvýšenou aktivitou alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy. Nie je však odporúčaný u pacientov so závažným hepatálnym poškodením a je kontraindikovaný u pacientov s manifestnou koagulopatiou a klinicky signifikantne zvýšeným rizikom krvácania. Samotné poškodenie obličkových funkcií neovplyvnilo významne farmakokinetické vlastnosti apixabanu, naopak u pacientov užívajúcich apixaban sa zaznamenal nižší počet významných krvácavých epizód vo všetkých kategóriách glomerulovej filtrácie (GFR). Toto pozorovanie poukazuje na skutočnosť, že v skupine pacientov s chronickým ochorením obličiek (CHOO – pacienti s GFR 25–50 ml/min/1,73 m^2) by apixaban mohol byť výhodnejšou alternatívou v porovnaní s liečbou warfarínom, ale aj ostatnými DOAK. Poškodenie obličkových funkcií pri hodnote GFR 15 ml/min neovplyvnilo C_{max} alebo vzťah medzi koncentráciou apixabanu a jeho antikoagulačným účinkom (anti-Xa aktivitu). Apixaban bol na základe výsledkov farmakokinetických a farmakodynamických štúdií schválený Úradom pre kontrolu potravín a liekov Spojených štátov amerických (U.S. FDA – Food and Drug Administration) aj u pacientov zaradených do dialyzačného programu. Samotné zníženie GFR bez ďalších dvoch charakteristík (vek ≥ 80 rokov a telesná hmotnosť ≤ 60 kg) nevyžaduje redukciu dávky apixabanu [1,4].

Apixaban je metabolizovaný predovšetkým cez CYP 3A4/5 a v menšej miere cez CYP 1A2 a 2J2. Vplyv cytochrómov CYP2C8, 2C9 a 2C19 na metabolizmus apixabanu je menej významný. Apixaban je aj substrátom pre efluxné transportné proteíny P-gp a proteíny inhibujúce vznik rakoviny prsníka. Silné induktory a inhibítory (najmä pri ich súčasnom podávaní) môžu teoreticky ovplyvniť farmakokinetiku, a tým aj antikoagulačný účinok apixabanu [1,4]. V našich predchádzajúcich prácach sme však preukázali, že súčasné podanie inhibítorov protónovej pumpy a atorvastatínu (stredne silný inhibítor CYP 3A4) neovplyvnilo anti-Xa aktivitu apixabanu [5,6].

Terapeutické indikácie a dávkovanie

Apixaban je indikovaný v prevencii CMP a SE u dospelých pacientov s (nevalvulovou) FiP s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako je prekonaná CMP alebo tranzitórny ichemický atak, vek ≥ 75 rokov, artériová hyperten-

proLékaře.cz | 19.4.2024

zia, DM a symptomatické srdcové zlyhávanie. Ďalšou indikáciou na liečbu apixabanom je liečba hlbokej venóznej trombózy a pľúcnej embólie a prevencia rekurencie venóznej tromboembolickej choroby (VTECH) u dospelých. V prevencii CMP a SE je u pacientov s FiP odporúčané podávať apixaban v dávke 5 mg 2-krát denne. Zníženie dávky na dávku 2,5 mg 2-krát denne je odporúčané u jedincov, ktorí majú minimálne 2 nasledujúce charakteristiky: vek ≥ 80 rokov, telesnú hmotnosť ≤ 60 kg alebo koncentrácie sérového kreatinínu ≥ 133 µmol/l. V liečbe akútnych foriem VTECH (hlboká venózna trombóza, pľúcna embólia) je odporúčaná dávka 10 mg 2-krát denne počas prvých 7 dní, po ktorých nasleduje liečba dávkou 5 mg 2-krát denne. Dĺžka trvania liečby (minimálne 3 mesiace) sa stanoví na základe prítomnosti dočasných (chirurgický zákrok v nedávnom predchorobí, trauma, imobilizácia) a trvalých (rekurencia VTECH v minulosti, vrodený/získaný trombofilný stav, atď) rizikových faktorov rekurencie VTECH. Odporúčaná dávka apixabanu na prevenciu rekurencie VTECH je 2,5 mg 2-krát denne, táto dávka sa má začať podávať po ukončení 6-mesačnej liečby apixabanom dávkou 5 mg 2-krát denne (alebo iným alternatívnym antikoagulačným liekom) [7].

Apixaban u pacientov s diabetes mellitus a fibriláciou predsiení

Ako už bolo spomenuté, liečba apixabanom môže mať u pacientov s DM niekoľko teoretických výhod, ako je relatívne nízky klírens lieku obličkami, možnosť podávania s jedlom (u pacientov s DM liečených inzulínom) a relatívne krátky polčas lieku (s relatívne rýchlym odznením antikoagulačného účinku v prípade krvácania, či potreby urgentného chirurgického/intervenčného výkonu). Otázkou zostáva, či je v súčasnosti dostupné dostatočné množstvo dát z klinických štúdií ohľadom účinnosti a bezpečnosti liečby apixabanom u pacientov s DM a či DM u pacientov s FiP ovplyvňuje terapeutické koncentrácie/aktivitu apixabanu.

Na druhú z týchto otázok sme sa pokúšali odpovedať v našej nedávnej pilotnej prospektívnej štúdii [8]. Do tejto štúdie sme zaradili 17 pacientov liečených apixabanom, z nich 6 pacientov malo DM. Prítomnosť DM v našej štúdii neovplyvnila bazálnu (96,0 ± 54,5 vs 63,9 ± 36,8 ng/ml; p = 0,24) ani maximálnu (151,0 ± 78,3 vs 151,7 ± 59,1 ng/ml; p = 0,98) anti-Xa aktivitu apixabanu. Z uvedenej skutočnosti vyplýva, že DM pravdepodobne neovplyvňuje terapeutické koncentrácie apixabanu a že apixaban môže byť podávaný pacientom s DM bez rizika interakcie vedúcej k neoptimálnym terapeutickým koncentráciám apixabanu.

Na prvú z uvedených otázok sa pokúšala zodpovedať subanalýza pacientov s DM zaradených do štúdie ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [9], ktorá zavádzala liečbu apixabanom do klinickej praxe. Do tejto štúdie bolo zaradených 24,9 % pacientov s DM (4 547 pacientov z celkového počtu 18 201 pacientov zaradených do štúdie), pričom pacienti s DM boli celkovo mladší (69 vs 70 rokov), mali častejší výskyt koronárnej choroby srdca (39 vs 31 %) a vyššie riziko embolických príhod hodnotené CHADS2-skóre (2,9 vs 1,9). Subanalýza tejto štúdie preukázala, že pacienti s DM liečení apixabanom mali v porovnaní s pacientmi s DM liečenými VKA nižší výskyt embolických príhod, nižšiu celkovú a kardiovaskulárnu mortalitu a nižší výskyt klinicky významného a mozgového krvácania. Porovnanie pacientov s a bez DM preukázalo podobnú účinnosť a bezpečnosť apixabanu v oboch skupinách pacientov. V ďalšej z dostupných prác, Lip et al [10] analyzovali súbor 154 324 pacientov s DM a FiP zaradených do 6 vtedy dostupných štúdií. Z týchto pacientov bolo 35 269 liečených apixabanom. Táto metaanalýza preukázala, že liečba apixabanom (a rivaroxabanom) bola v porovnaní s liečbou VKA u pacientov s DM a FiP spojená s nižším rizikom embolickej CMP a SE (relatívne riziko = hazard ratio [HR] 0,67; 95% interval spoľahlivosti [CI]: 0,57–0,77) a súčasne bola asociovaná s nižším rizikom klinicky významného krvácania (HR 0,60; 95% CI 0,56–0,65). Dietelzweig et al [11] zas analyzovali účinnosť a bezpečnosť liečby apixabanu (v porovnaní s VKA) v populácii 26 522 obéznych pacientov s FiP (z nich 13 604 bolo liečených apixabanom), pričom preukázali, že liečba apixabanom bola noninferiórna z hľadiska rizika vzniku embolickej CMP a SE, bola však spojená so signifikantne nižším rizikom vzniku klinicky významného krvácania (HR 0,62; 95% CI 0,54–0,70). Uvedené výsledky podporujú dobrý bezpečnostný profil apixabanu aj u pacientov s DM, najmä ak si uvedomíme, že obezita je hlavný rizikový faktor vzniku budúceho DM a že značná časť pacientov s DM a FiP trpí obezitou. Nakoniec, len nedávno publikovaná kohortová štúdia priamo porovnala účinnosť a bezpečnosť apixabanu (11 561 pacientov) a rivaroxabanu (8 265 pacientov) u pacientov s DM a FiP [12]. Liečba apixabanom bola u pacientov s DM a FiP v tejto analýze asociovaná s podobným rizikom vzniku embolickej CMP ako liečba rivaroxabanom (HR 0,99; 95% CI 0,79–1,23), v porovnaní s liečbou rivaroxabanom však bola spojená s 32% redukciou rizika klinicky významného krvácania (HR 0,68; 95% CI 0,59–0,78). Všetky uvedené štúdie teda potvrdili dobrú účinnosť a veľmi výhodný bezpečnostný profil liečby apixabanom u pacientov s DM a FiP.

Doteraz nevyriešené klinické problémy liečby apixabanom u pacientov s diabetes mellitus a fibriláciou predsiení

Napriek skutočnosti, že liečba apixabanom bola v dostupných prácach u pacientov s DM a FiP spojená s významne nižším rizikom klinicky významného a mozgového krvácania, na Slovensku stále nie je dostupné liekovo špecifické antidotum antikoagulačného účinku FXaI (andexanet α). Navyše účinnosť tohto lieku nebola špeciálne overovaná u pacientov s DM liečených apixabanom. V prípade potreby zvrátiť antikoagulačný efekt apixabanu je v súčasnosti nutné použiť liekovo nešpecifické preparáty (koncentrát faktorov protrombínového komplexu, koncentrát aktivovaného rekombinovaného koagulač-

prolekaře.cz | 19.4.2024

ného faktora VII alebo koncentrát koagulačných faktorov FEIBA) [13].

Farmakologický profil apixabanu síce umožňuje jeho podávanie pacientom s terminálnym štádiom chronického ochorenia obličiek vyžadujúcich pravidelnú hemodialyzačnú liečbu, pričom použitie apixabanu bolo v tejto skupine pacientov schválené liekovou regulačnou agentúrou v Spojených štátoch, na Slovensku (a ani v ostatných štátoch Európskej únie) v súčasnosti nie je možné apixaban indikovať u pacientov s GFR < 15 ml/min/1,73 m^2 alebo u pacientov liečených hemodialýzou. Navyše účinnosť a bezpečnosť liečby apixabanom nebola priamo overovaná u pacientov podstupujúcich hemodialýzu v dôsledku diabetického ochorenia obličiek.

Dávkovanie lieku každých 12 hodín môže byť výhodné z hľadiska rýchlejšieho odznenia účinku v prípade potreby prerušenia liečby, u pacientov liečených DOAK však môže byť uvedený dávkovací režim spojený s vyšším rizikom ne/zlej kompliancie (non/mal compliance) k liečbe [14,15].

Záver

Apixaban je perorálnym priamym FXaI s výhodným farmakologickým profilom, ktorého použitie je u pacientov s DM spojené (v porovnaní s liečbou VKA) s benefitom tak z hľadiska účinnosti, ako aj bezpečnosti. Podľa dostupných dát DM u pacientov s FiP neovplyvňuje ani klinický efekt liečby, ani plazmatické koncentrácie apixabanu. Dlhodobá liečba apixabanom môže byť výhodná u pacientov s DM, ktorí majú vyššie riziko krvácania pri antitrombotickej liečbe alebo u pacientov s DM a diabetickým ochorením obličiek. Pri indikácii liečby je však potrebné zohľadniť niektoré doteraz nevyriešené problémy, ako je nedostupnosť liekovo špecifického antidota, nemožnosť použitia lieku u pacientov podstupujúcich dialýzu a vyššie riziko horšej kompliancie k liečbe (podobne ako pri iných liekoch zo skupiny DOAK vyžadujúcich dávkovanie 2-krát denne).

Literatúra

1. Kubisz P, Stanciakova L, Dobrotova M et al. Apixaban – Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. Curr Drug Metab 2017; 18(7): 609–621. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1389200218666170424151551>.

2. Prídavková D, Samoš M, Bolek T et al. Type 2 Diabetes, Atrial Fibrillation, and Direct Oral Anticoagulation. J Diabetes Res 2019; 2019: 5158308. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/5158308>.

3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. [ESC Scientific Document Group]. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37(38): 2893–2962. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.

4. Kubisz P, Stančiaková L, Dobrotová M et al. Farmakologické vlastnosti apixabanu. Vask Med 2019; 11(1): 13–18.

5. Bolek T, Samoš M, Škorňová I et al. Does proton pump inhibition change the on-treatment anti-Xa activity in xabans-treated patients with atrial fibrillation? A pilot study. J Thromb Thrombolysis 2019; 47(1): 140–145. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239–018–1748–5>.

6. Škorňová I, Samoš M, Bolek T et al. Does atorvastatin therapy change the anti-Xa activity in xabans-treated patients with atrial fibrillation? Pharmacol Res Perspect 2021; 9(3): e00730. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/prp2.730>.

7. Apixaban (Eliquis®). Súhrn charakteristických vlastností lieku (Summary of Product Characteristics – SPC). Bristol – Myers Squibb/Pfizer EEIG 2021. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_sk.pdf>.

8. Samoš M, Bolek T, Stančiaková L et al. Does type 2 diabetes affect the on-treatment levels of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation? Diabetes Res Clin Pract 2018; 135: 172–177. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.11.024>.

9. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2015; 1(2): 86–94. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvu024>.

10. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. Mayo Clin Proc 2020; 95(5): 929–943. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.05.032>.

11. Deitelzweig S, Sah J, Kang A et al. Effectiveness and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Obese Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Enrolled in Medicare and Veteran Affairs. Am J Cardiol 2022; 163: 43–49. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.09.047>.

12. Roy Chowdhury K, Michaud J, Yu OH et al. Effectiveness and safety of apixaban vs. rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus. Thromb Haemost 2022. Online ahead of print. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/a-1798–2116>.

13. Samoš M, Stančiaková L, Škorňová I et al. Review of the Pharmacology of the Emerging Possibilities of the Direct Oral Anticoagulants' Reversal. Curr Drug Metab 2017; 18(7): 643–650. <http://dx.doi.org/10.2174/1389200218666170413155351>.

14. Barcellona D, Mameli A, Cornacchini S et al. Patients' adherence to oral anticoagulants therapy: Comparison between vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. Int J Cardiol 2021; 333: 162–166. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.03.003>.

15. Brízido C, Ferreira AM, Lopes P et al. Medication adherence to direct anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. A real world analysis. Rev Port Cardiol (Engl Ed) 2021; 40(9): 669–675. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repce.2021.07.002>.