

Dabigatran u pacientov s diabetes mellitus a fibriláciou predsiení

Dabigatran in patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation

Jakub Benko, Veronika Mikušová, Martin Jozef Péč, Tomáš Bolek, Matej Samoš, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ MUDr. Jakub Benko, PhD. | benko36@uniba.sk | www.unm.sk

Doručené do redakcie | Received 28. 2. 2022

Prijaté po recenzii | Accepted 11. 4. 2022

Abstrakt

Diabetes mellitus je asociovaný s vyššou celkovou mortalitou i morbiditou pacientov zároveň trpiacich fibriláciou predsiení a srdcovým zlyhávaním. Jedným z faktorov je vyššie riziko náhlej cievej mozgovej príhody a systémového embolizmu. Preto je dôsledné stanovenie rizika a následná účinná antikoagulačná liečba u týchto pacientov kľúčová. Za posledné desaťročie sa do popredia dostali priame perorálne antikoagulanty, ktoré postupne vytlačujú z bežnej praxe warfarín. V našom článku sumarizujeme doterajšie informácie o použití dabigatranu špecificky u pacientov s diabetom. Zameriavame sa na najdôležitejšie charakteristiky tohto liečiva a zároveň zdôrazňujeme niektoré špecifiká v rámci ostatných liečiv zo skupiny nových antikoagulantov – antidotum idarucizumab, liekové interakcie a jeho použitie u pacientov s pokročilou chronickou chorobou obličiek.

Kľúčové slova: antikoagulačná liečba – cievná mozgová príhoda – tromboembólia

Abstract

Diabetes mellitus is associated with higher overall mortality and morbidity in patients with both atrial fibrillation and heart failure. One factor is the higher risk of stroke and systemic embolism. Therefore, consistent risk assessment and subsequent effective anticoagulant therapy in these patients is crucial. In the last decade, direct oral anticoagulants have come to the fore, which are gradually displacing warfarin from common practice. In our article, we summarize the existing information on the use of dabigatran specifically in patients with diabetes. We focus on the most important characteristics of this drug and emphasize some specifics within other drugs from the group of new anticoagulants – antidote idarucizumab, drug interactions and its use in patients with advanced chronic kidney disease.

Key words: anticoagulation therapy – stroke – thromboembolism

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je asociovaný s vyšším výskytom fibrilácie predsiení (FiP), čo preukazuje viacero štúdií z minulosti [1,2], ale aj recentná štúdia z regionálne veľmi blízkeho Poľska [3]. Na druhej strane, vyššie riziko vzniku FiP u pacientov s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) bolo len nedávno odhalené a je významne vyššie u ženského pohlavia. Takisto sa zvyšuje s rozvojom obličkových komplikácií diabetu a pri jeho zlej kompenzácii [4]. FiP ohrozuje pacientov s diabetom dvojakým spôsobom. Jedným je zvýšenie morbidity a mortality pacientov s prítomným srdcovým zlyhávaním, ktorého koincidencia s FiP rastie s jeho závažnosťou podľa klasifikácie NYHA [5]. Druhé predstavuje riziko vzniku trom-

boembolickej náhlej cievej mozgovej príhody (CMP), ktoré je zvýšené aj u paroxyzmálnej formy tejto arytmie [6]. Práve preto je jedným z pilierov manažmentu FiP dôsledné zhodnotenie tromboembolickeho rizika a následné rozhodnutie ohľadom indikácie a dávkovania antikoagulačnej liečby. Dostupnosťou nových priamych perorálnych antikoagulantov (DOAK) sa táto liečba stala jednoduchšou a dostupnejšou z pohľadu pacienta i indikujúceho lekára. V rámci nášho prehľadu sumarizujeme doterajšie poznatky o liečbe priamym inhibítorom koagulačného faktora II dabigatranom u pacientov s diabetes mellitus.

Porovnanie liečby dabigatranom a warfarínom

Prvotnou štúdiou porovnávajúcou liečbu dabigatranom a warfarínom z hľadiska prevencie tromboembolizmu u pacientov s nevalvulárnou FiP a výskytu nežiaducich účinkov, najmä krvácajúcich prejavov, je multicentrická noninferitná štúdia RE-LY. Priemerný vek zaradených probandov bol 71 rokov, 63,6 % tvorili muži a priemerné CHADS₂ skóre bolo 2,1. Probandi boli rozdelení na 3 skupiny. V jednej bola dávka dabigatranu nižšia, a to 110 mg 2-krát denne. V druhej vyššia, teda 150 mg 2-krát denne. Tretia skupina bola liečená warfarínom s úpravou dávkovania k dosiahnutiu cieľových hodnôt INR 2,0 až 3,0, ktoré boli merané minimálne 1-krát mesačne. Priemerným časom sledovania probandov boli 2 roky a celkovo bolo sledovaných 99 % z 18 113 zaradených probandov. Primárnym cieľom štúdie bol výskyt náhlej CMP alebo systémového embolizmu. Výsledky štúdie preukázali noninferitu liečby dabigatranom v dávke 110 mg 2-krát denne z hľadiska výskytu embolických príhod a zároveň s nižším výskytom závažných krvácajúcich komplikácií v porovnaní s warfarínom. Dávka 150 mg dabigatranu 2-krát denne bola superiorna z hľadiska prevencie embolických príhod a mala porovnateľný výskyt závažných krvácajúcich komplikácií s liečbou warfarínom [7]. Na základe tejto štúdie začal byť dabigatran používaný v rutinej klinickej praxi ako prvý z liečiv DOAK.

Subanalýza štúdie RE-LY skúmajúca 4 221 pacientov s diabetes mellitus z celkovo zaradených probandov preukázala, že absolútna redukcia rizika embolických príhod liečbou dabigatranom je vyššia u pacientov s DM2T a zá-

roveň výskyt závažných krvácajúcich komplikácií je porovnateľný s liečbou warfarínom. Na druhej strane, pacienti s DM2T mali toto riziko celkovo vyššie ako ostatní zaradení probandi. Takisto mali vyššiu mortalitu i vyšší výskyt závažných krvácajúcich komplikácií. Teda pacienti s DM2T mali vyššie riziko tromboembólie i krvácajúcich komplikácií, ale zároveň mali väčší benefit z liečby dabigatranom oproti ostatným probandom [8].

Ďalším zdrojom informácií o porovnaní liečby dabigatranom a warfarínom je štúdia analyzujúca pacientov s DM2T a FiP liečených antikoagulačnou liečbou v národnom diabeticom programe v Taiwane. Porovnávala informácie z národných registrov o 322 pacientoch liečených dabigatranom, z ktorých väčšina mala dávku 110 mg 2-krát denne (88,5 %) a zvyšok 150 mg 2-krát denne (11,5 %), a 1 899 pacientoch liečených warfarínom. Štatistickou analýzou boli skonštruované 2 rovnako zastúpené skupiny o 305 pacientoch. Riziko tromboembolizmu u jednotlivých pacientov bolo odhadované skórovacím systémom CHA₂DS₂-VASc. Priemerný čas sledovania probandov činil 1,7 roka. Táto štúdia preukázala nižšiu celkovú mortalitu pacientov liečených dabigatranom oproti pacientom liečených warfarínom. Takisto preukázala nižší výskyt krvácajúcich komplikácií z gastrointestinálneho systému. Výskyt embolických príhod, intrakraniálneho krvácania a hematúrie bol porovnateľný [9].

Veľká retrospektívna štúdia sledujúca pacientov s diabetes mellitus a nevalvulárnou FiP bola realizovaná v Spojených štátoch a bolo do nej zaradených celkovo 167 815 probandov s následnou štatistickou analýzou 12 954 párovaných pacientov s liečbou dabigatranom, resp. warfarínom. Priemerný čas sledovania pacientov bol 6–8 me-

Tab. 1 | Sumarizácia štúdií porovnávajúcich liečbu dabigatranom a warfarínom u pacientov s diabetes mellitus

	subanalýza štúdie RE-LY [8]	národný diabetologický program v Taiwane [9]	retrospektívna štúdia v Spojených štátoch [10]
celkovo porovnaných probandov (n)	4 221	305	12 954
priemerný vek (roky)	70,9 ± 8,0	75,1 ± 9,1	73,7 ± 9,1
muži/ženy (%)	65,8/34,2	56,4/43,6	57,6/42,4
zastúpenie pacientov s DM1T (%)	neuvedené	len pacienti s DM2T	14,8 %
výskyt CMP a systémového embolizmu	150 mg BID HR = 0,61 110 mg BID HR = 0,74	HR = 0,904 (p = 0,6204)	150 mg BID HR = 0,97 (p = 0,83) 75 mg BID HR = 0,89 (p = 0,52)
závažné krvácanie	150 mg BID HR = 0,91 110 mg BID HR = 0,93	HR = 0,665 (p = 0,0641)	150 mg BID HR = 0,75 (p < 0,01) 75 mg BID HR = 0,70 (p = 0,04)
intrakraniálne krvácanie	150 mg BID HR = 0,26 110 mg BID HR = 0,58	HR = 0,518 (p = 0,0183)	HR = 0,58 (p < 0,01)
celková mortalita	150 mg BID HR = 0,85 110 mg BID HR = 0,93	HR = 0,271 (p = 0,0019)	neuvedené

BID – 2-krát denne/po latinsky bis in die CMP – cievná mozgová príhoda HR – Hazard Ratio/pomer rizík DM1T – diabetes mellitus 1. typu DM2T – diabetes mellitus 2. typu

siačov. U sledovaných pacientov prevažovali pacienti so schémou vyššieho dávkovania dabigatranu 150 mg 2-krát denne (81,1 %). Ako nižšia dávkovacia schéma bola uvedená dávka 75 mg 2-krát denne (18,9 %). Liečba dabigatranom bola asociovaná s podobným rizikom náhleho CMP a systémového embolizmu ako liečba warfarínom. Výskyt závažného krvácania bol u liečby dabigatranom nižší [10]. Vyššie spomenuté štúdie a ich bližšie výsledky sumarizuje tab. 1.

Z hľadiska rizika vzniku DM2T s FiP bola realizovaná štúdia v Hong Kongu, ktorá na základe predpokladaného vplyvu príjmu vitamínu K na rozvoj metabolického syndrómu a inzulínovej rezistencie [11,12] skúmala výskyt novo diagnostikovaného diabetu u pacientov antikoagulovaných warfarínom a jednotlivými liečivami zo skupiny DOAK. Celkovo bolo sledovaných 13 688 probandov z centrálnych registrov s dĺžkou sledovania v priemere 339 dní. Porovnávaní boli pacienti užívajúci warfarín, apixaban, rivaroxaban a dabigatran. Najvyšší výskyt novo zachyteného diabetu bol v skupine užívajúcej warfarín. V tejto skupine takisto vznikol diabetes najskôr. Naopak, skupina probandov liečených dabigatranom mala najnižšie riziko vzniku diabetu a pri jeho vzniku bol čas najdlhší od začiatku sledovaného obdobia [13].

Podobná štúdia bola vykonaná aj použitím národných registrov v Taiwane. Zaradených bolo 10 746 pacientov s priemernou dĺžkou sledovania 2,3 roka. Po štatistickej analýze vznikli 4 skupiny pacientov po 2 465 probandoch, ktoré boli ďalej porovnávané. V štúdiu bolo zaznamenané nižšie riziko vzniku diabetu u všetkých vyšetovaných liečiv zo skupiny DOAK – dabigatran, rivaroxaban a apixaban, oproti skupine liečenej warfarínom. Tento efekt bol prítomný u pacientov starších ako 65 rokov a u pacientov s dobrou komplianciou k medikamentózne liečbe [14].

Na základe vyššie uvedeného možno konštatovať, že dabigatran poskytuje minimálne rovnakú, ak nie vyššiu efektivitu prevencie tromboembolických príhod oproti warfarínu, a zároveň nezvyšuje riziko závažných krvácaných komplikácií. Naopak, z dostupných dát je možné usudzovať, že dabigatran spôsobuje menšie množstvo krvácaných komplikácií v porovnaní s warfarínom. Ako možný benefit použitia dabigatranu u pacientov s FiP môže byť aj nižší výskyt novo vzniknutého diabetu.

Laboratórne meranie účinnosti dabigatranu

Výhodou dabigatranu sú jeho štandardizované dávkovacie schémy, ktoré za bežných okolností nevyžadujú kontrolu účinnosti laboratórnymi vyšetreniami, keďže tieto

neboli použité ani pri klinickej štúdiu III. fázy jeho výskumu [7]. Napriek tomu, je možné aktivitu dabigatranu vyšetovať viacerými metodikami. Rozsahy účinných koncentrácií dabigatranu boli odvodené zo štúdie RE-LY. Dávka 150 mg 2-krát denne i dávka 110 mg 2-krát denne boli asociované s viac než 5-násobnou variáciou v plazmatických koncentráciách, čo naznačuje široké terapeutické okno dabigatranu. Hlavnou charakteristikou ovplyvňujúcou koncentráciu dabigatranu bola odhadovaná glomerulárna filtrácia (GFR). Nebol ozrejmený žiaden jeden terapeutický rozsah, ktorý by poskytoval optimálny pomer benefitu a rizika u všetkých pacientov [15]. S koncentráciou dabigatranu v plazme majú lineárny vzťah dilučný trombínový čas a ekarínový zrážací čas. Normálne trvanie trombínového času vylučuje prítomnosť dabigatranu v plazme. Z bežne dostupných koagulačných testov je výhodné meranie aktivovaného protrombínového času, keďže jeho normálne trvanie vylučuje supratherapeutické koncentrácie dabigatranu [16]. Doteraz žiadne štúdie neskúmali, či kontrola účinnosti dabigatranu primárne celkový benefit z hľadiska jeho používania. Napriek tomu, laboratórne vyšetovacie metódy môžu byť nápomocné v špecifických situáciách, ako napr. závažné krvácanie, urgentné a niektoré elektívne chirurgické výkony, predávkovanie, náhla cievná mozgová príhoda, závažná obezita a podvýživa, závažne znížená funkcia obličiek, či pri sledovaní špecifických interakcií liečiv. Porovnanie koncentrácie dabigatranu u pacientov s diabetom a bez diabetu realizované na malej vzorke pacientov nepreukázalo významné zmeny [17]. Ovplyvnenie výsledkov laboratórných metód dabigatranom sumarizuje tab. 2 [18].

Antidotum idarucizumab

Idarucizumab je fragment ľudského imunoglobulínu, ktorý sa špecificky viaže na molekulu dabigatranu, a tým ho deaktivuje. V štúdiu RE-VERSE-AD bol idarucizumab použitý u pacientov na liečbe dabigatranom so závažným krvácaním alebo s nutným emergentným chirurgickým zákrokom. U takmer všetkých pacientov došlo k reverzii antikoagulačného efektu dabigatranu už po pár minútach od podania liečiva [19]. Tieto dáta boli potvrdené v observačnom registri REVECTO [20]. Výhodou tohto antidota je aj možnosť skoršej reiniciácie liečby dabigatranom už po 24 hodinách od podania idarucizumabu. V prípade, že toto antidotum nie je dostupné, je možné pristúpiť k dialyzačnej liečbe ako eliminačnej metóde [21]. Pozorovanie účinnosti idarucizumabu u pacientov s diabetom nebolo doteraz realizované.

Tab. 2 | Rozsahy účinných koncentrácií dabigatranu a zhrnutie ovplyvnenia koagulačných testov jeho pôsobením. Upravené podľa [17]

vrcholové koncentrácie dabigatranu	58–383 ng/ml	protrombínový čas (PT)	výrazne zvýšený pri supratherapeutických koncentráciách
zbytkové koncentrácie dabigatranu	28–215 ng/ml	aktivovaný protrombínový čas (aPTT)	normálne hodnoty vylučujú supratherapeutické koncentrácie
trombínový čas (TT)	výrazne zvýšený normálne hodnoty vylučujú prítomnosť dabigatranu	aktivovaný zrážací čas (ACT)	rovnaký efekt ako pri aPTT

Liekové interakcie s dabigatranom

Väčšina liekových interakcií je sprostredkovaná gastrointestinálnou resekciou cestou transportéra P-glykoproteín. Eliminácia cestou CYP3A4 cytochrómom P-450 sa u dabigatranu neuplatňuje. Typickými liečivami silno interagujúcimi s dabigatranom sú amiodaron, dronedaron, verapamil a ketokonazol. Z tyrozín-kinázových inhibítorov je rizikové podávanie imatinibu. Z imunomodulačných liečiv sú to takrolimus a cyklosporín [22]. Interakcie s antidiabetikami sa vo všeobecnosti neočakávajú.

Obličkové funkcie

Jedným z problémov liečby dabigatranom u pacientov s diabetom je jeho exkrécia obličkami, ktorá je zo všetkých DOAK najvýznamnejšia, keďže až 80 % dabigatranu sa vylučuje práve obličkami. Chronická choroba obličiek je rozoznanou komplikáciou diabetu a postihuje až 40 % všetkých pacientov trpiacich diabetom. Diabetická nefropatia je hlavnou etiológiou chronickej choroby obličiek celosvetovo [23]. Na druhej strane, ani pre warfarín neexistujú randomizované klinické štúdie, ktoré by preukazovali jeho účinnosť a bezpečnosť u pacientov s pokročilou chronickou chorobou obličiek. Žiadne z liečiv DOAK okrem apixabanu nebolo v štúdiách sledované u pacientov s odhadovanou GFR < 30 ml/min/1,73 m² [24]. V Spojených štátoch (ale nie v Európe) je dabigatran schválený na základe farmakokinetických simulácií v dávke 75 mg 2-krát denne u pacientov s odhadovanou GFR 15–29 ml/min/1,73 m². Ako alternatívu ponúka Európska kardiologická spoločnosť použitie inhibítorov aktivovaného koagulačného faktora X s opatrnosťou pri tejto skupine pacientov. Pri odhadovanej glomerulárnej filtrácii 30–50 ml/min/1,73 m² sa odporúča zväziť podávanie redukovanej dávky dabigatranu 110 mg 2-krát denne [25].

Záver

Liečba dabigatranom sa preukázala výhodná u pacientov s diabetom v porovnaní s warfarínom, keďže má porovnateľnú účinnosť z hľadiska prevencie tromboembolických príhod a zároveň nižší výskyt závažných krvácajúcich komplikácií. Takisto je možný ochranný efekt dabigatranu z hľadiska vzniku diabetu. Dostupnosť antidota idarucizumabu a jeho rýchle a efektívne zvrátenie antikoagulačného efektu dabigatranu poskytuje významné uľahčenie manažmentu pacientov so závažnými krvácami a pacientov vyžadujúcich urgentný chirurgický zákrok. Na druhej strane, liečbu dabigatranom komplikujú liekové interakcie a nedostatok dát u pacientov s pokročilou chronickou chorobou obličiek, čo čiastočne znemožňuje použitie tohto liečiva u pomerne početnej skupiny pacientov s diabetom.

Práca bola podporená projektom v rámci operačného programu „Výskum a inovácie Európskeho fondu regionálneho rozvoja“ ITMS2014+:313011V344 „Dlhodobý strategický výskum prevencie, intervencie a mechanizmov obezity a jej komorbidít“.

Literatúra

1. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271(11): 840–844.
2. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98(5): 476–484. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80348-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80348-9)>.
3. Gumprecht J, Lip GYH, Sokal A et al. Relationship between diabetes mellitus and atrial fibrillation prevalence in the Polish population: a report from the Non-invasive Monitoring for Early Detection of Atrial Fibrillation (NOMED-AF) prospective cross-sectional observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-021-01318-2>>.
4. Dahlqvist S, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir et al. Risk of atrial fibrillation in people with type 1 diabetes compared with matched controls from the general population: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(10): 799–807. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30262-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30262-0)>.
5. Lee Park K, Anter E. Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Review of the Intersection of Two Cardiac Epidemics *J Atr Fibrillation* 2013; 6(1): 751. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4022/jafib.751>>.
6. Flint AC, Banki NM, Ren X et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. *Stroke* 2012; 43(10): 2788–2790. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665844>>.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [published correction appears in *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1877]. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–1151. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>>.
8. Brambatti M, Darius H, Oldgren J et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol* 2015; 196: 127–131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.141>>.
9. Hsu CC, Hsu PF, Sung SH et al. Is There a Preferred Stroke Prevention Strategy for Diabetic Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation? Comparing Warfarin, Dabigatran and Rivaroxaban. *Thromb Haemost* 2018; 118(1): 72–81. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1160/TH17-02-0095>>.
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. Dam V, Dalmeijer GW, Vermeer C et al. Association Between Vitamin K and the Metabolic Syndrome: A 10-Year Follow-Up Study in Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2472–2479. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-4449>>.
12. Yoshida M, Jacques PF, Meigs JB et al. Effect of vitamin K supplementation on insulin resistance in older men and women. *Diabetes Care* 2008; 31(11): 2092–2096. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1204>>.
13. Cheung CL, Sing CW, Lau WCY et al. Treatment with direct oral anticoagulants or warfarin and the risk for incident diabetes among patients with atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 71. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-021-01263-0>>.
14. Huang HK, Liu PP, Lin SM et al. Risk of developing diabetes in patients with atrial fibrillation taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or warfarin: A nationwide cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(2): 499–507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.14243>>.
15. Reilly PA, Lehr T, Haertter S et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(4): 321–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.104>>.

16. Salmonson T, Dogné JM, Janssen H et al. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: Views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3(1): 42–47. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw032>>.
17. 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>>.
18. Steffel J, Collins R, Antz M et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021; 23(10): 1612–1676. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/europace/euab065>>. Erratum in Corrigendum to: 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021; 23(10): 1676. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/europace/euab157>>.
19. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377(5): 431–441. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>>.
20. Fanikos J, Murwin D, Gruenenfelder F et al. Global Use of Idarucizumab in Clinical Practice: Outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program. *Thromb Haemost* 2020; 120(1): 27–35. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1695771>>.
21. Stangier J, Rathgen K, Stähle H et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(4): 259–268. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/11318170-000000000-00000>>.
22. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36(2): 386–399. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1124/dmd.107.019083>>.
23. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(12): 2032–2045. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11491116>>.
24. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2020; 141(17): 1384–1392. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059>>.
25. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>>. Erratum in Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021; 42(5): 507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa798>>.