

Fibrilácia predsiení a diabetes mellitus

Atrial fibrillation and diabetes mellitus

Anna Vachulová

Oddelenie arytmií a kardiostimulácie, Klinika kardiológie a angiológie, NÚSCH a.s., Bratislava

✉ MUDr. Anna Vachulová, PhD. | anna.vachulova@nusch.sk | www.nusch.sk

Kľúčové slová

diabetes mellitus
fibrilácia predsiení
mozgová príhoda
NOAK
nonantagonista vitamínu K

Key words

atrial fibrillation
diabetes mellitus
stroke
NOACs
non- vitamin K Antagonists

Doručené do redakcie/

Received 1. 9. 2017

Prijaté po recenzii/

Accepted 19. 9. 2017

Abstrakt

Fibrilácia predsiení (FP) a diabetes mellitus (DM) sú ochorenia s vysokou prevalenciou a závažným dopadom na zdravotný stav obyvateľstva. Pacienti s DM majú vyššie riziko vzniku cievnej mozgovej príhody pri súčasnej komorbidite fibrilácií predsiení. Súčasne diabetes mellitus je jedným z rizikových faktorov cievnej mozgovej príhody u pacientov s FP.

Abstract

Atrial fibrillation and diabetes mellitus are both highly prevalent and global public health issues. Importantly patients with diabetes mellitus are at increased risk for stroke when atrial fibrillation is present, and diabetes is thus part of stroke risk prediction tools.

Úvod

Fibrilácia predsiení (FP) a diabetes mellitus (DM) sú pandémiami 21. storočia. Klinické i experimentálne práce jasne dokázali spojitost medzi oboma diagnózami. Obe diagnózy DM a FP majú narastajúcu incidenciu v celosvetovej populácii, zvyšujú kardiovaskulárnu mortalitu, sú závažným prediktorom pre cievnu mozgovú príhodu.

Fibrilácia predsiení

FP je najčastejšou arytmiou v každodennej klinickej praxi. Spája sa so zvýšenou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou a so závažným rizikom tromboembolizmu. Práve preto FP predstavuje v súčasnosti významný nielen medicínsky ale i celospoločenský problém. FP sa v bežnej populácii vyskytuje u 1–2 % obyvateľstva, v Európe má FP viac ako 6 miliónov pacientov. FP má dramaticky rastúci trend a v roku 2050 sa počet pacientov s FP odhaduje na 25–30 miliónov. Pacienti s FP sú obvyčajne starší, majú významné komorbidity a vysoké riziko kardiovaskulárnych príhod. FP spôsobuje 20–30 % všetkých cievnych mozgových príhod (CMP). Každoročne je hospitalizovaných 10–40 % pacientov s FP [1].

Diabetes mellitus

Medzinárodná diabetologická federácia (International Diabetes Federation – IDF) uviedla výskyt DM v roku 2011 u 52 miliónov pacientov vo veku 20–79 rokov v Európe a súčasne sa očakáva nárast prevalence DM na 64 miliónov pacientov v roku 2030. Celosvetovo v roku 2011 zomrelo v dôsledku DM 281 miliónov mužov a 317 miliónov žien, najčastejšie v dôsledku kardiovaskulárnych ochorení [2]. Zvýšená mortalita je dokázaná nielen u pacientov s diabetes mellitus, ale i u pacientov s poruchou glukózovej tolerancie.

Patofyziologické mechanizmy u pacientov s diabetes mellitus a fibriláciou predsiení

Klinické a demografické parametre, ktoré sú dôležité u pacientov s DM a rizikom vzniku FP, sú [3]:

- starnutie (vek)
- pohlavie (ženské)
- rasa (biela)
- obezita
- artériová hypertenzia
- hyperurikémia
- non alkoholová steatóza pečene
- pulzný tlak

- variabilita pulzovej frekvencie
- srdcové zlyhanie

Patomechanizmy vzniku FP a DM sú rôznorodé, predkladané podklady bude potrebné overiť vo veľkých klinických randomizovaných štúdiách. Jedným z možných patomechanizmov vzniku FP u pacientov s DM je subklinický zápal. V atriálnych biopsiách pacientov s „lone“ FP bol potvrdený nález zvýšeného hsCRP, IL6 a zápalové infiltráty [4]. Hyperglykémia a inzulínová rezistencia môžu priamo poškodzovať myokard predsieni a komôr – čo do veľkosti a štruktúry, a tak vyvolať FP. Dáta z prospektívnych štúdií ukázali, že existuje priamy vzťah medzi veľkosťou ľavej predsieni a vznikom FP, taktiež i medzi masou ľavej komory a vznikom FP. Niektoré observačné štúdie potvrdili spolupodiel autonómnej neuropatie na vzniku FP [4].

Stanovenie kardiovaskulárneho rizika u pacienta s diabetes mellitus

Na základe Odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre kardiovaskulárnu (KV) prevenciu z roku 2016 majú pacienti s DM bez postihnutia cieľových orgánov vysoké kardiovaskulárne riziko. Pacienti s DM s postihnutím cieľových orgánov (napr. proteinúria) alebo s významným rizikovým faktorom (fajčenie, hypercholesterolémia, artériová hypertenzia) majú veľmi vysoké KV-riziko [5]. Na základe stanovenia dostupných biomarkerov predstavuje albuminúria u pacientov s DM2T závažný rizikový faktor KV príhod. Silným prediktorom KV-mortality u tejto skupiny pacientov je pozitivita NTproBNP. Zo zobrazovacích metodík je nápomocné kalciové skóre. Nápomocné môže byť i stanovenie členkovo-ramenného indexu, pomer intima/media v karotickom riečisku, arteriálna tuhosť – vyšetrenie pulznou vlnou. Pred zrealizovaním uvedených metodík je najviac nápomocné v skríningu KV-príhod systematické natáčanie 12-zvodového EKG [2]. Z hľadiska prínosu diagnostiky FP u pacientov s DM je 12-zvodové EKG jednou z kľúčových diagnostických metód. V bežnej klinickej praxi býva zhotovenie 12-zvodového EKG u pacientov s DM často opome-

nuté. Dôležitá je dynamika EKG nálezov, nielen jednorazové natočenie EKG. Práve pacienti s DM majú zvýšené riziko FP.

Diabetes mellitus ako rizikový faktor pre fibriláciu predsieni a vznik cievnej mozgovej príhody

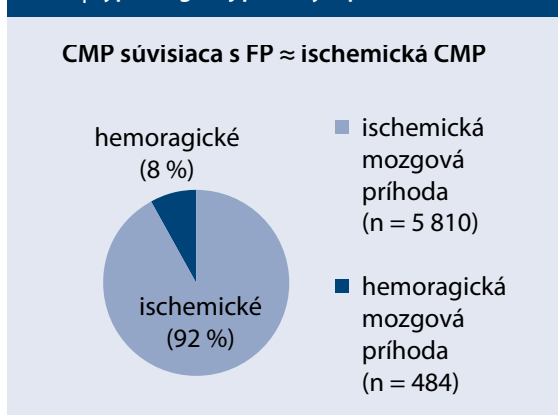
V klinických štúdiách bolo verifikované, že pacienti s farmakologickou liečbu DM majú o 40 % vyššie riziko vzniku DM ako pacienti bez DM [6]. Pacienti s FP majú zvýšené riziko CMP a 2-krát vyššiu kardiovaskulárnu mortalitu. Prierezové štúdie ukázali, že diabetes mellitus je častou komorbiditou pacientov s FP, výskyt FP je u viac ako 13 % u pacientov s DM. [2]. Viaceré multicentrické štúdie potvrdili, že vzájomná koexistencia DM a FP má za dôsledok vyššiu mortalitu v dôsledku KV-úmrta, alebo cievnej mozgovej príhody alebo srdcového zlyhanie. Nedávne metaanalýzy potvrdili, že predchádzajúca cievna mozgová príhoda (transient ischemic attack – TIA) a tromboembolizmus spolu s rizikovými faktormi (DM, vek, hypertenzia a štrukturálne ochorenie srdca) sú závažnými rizikovými faktormi CMP [2]. Najčastejší typ CMP, ktorá vznikne v dôsledku FP, je ischemická CMP (graf 1) [7].

Čas prežitia po ischemickej CMP je horší pri FP. V prvom roku po ischemickej CMP zomrú dve tretiny pacientov s FP v porovnaní s jednou tretinou pacientov bez FP. Ischemická CMP pri FP má významnú rekurenciu. Dôležitým faktorom však je, že riziko CMP je pri asymptomatickej alebo paroxyzmálnej FP porovnateľné s rizikom pri permanentnej FP. Pacienti s DM majú zvýšené riziko CMP a tiež závažnejšie dôsledky CMP pri FP [8].

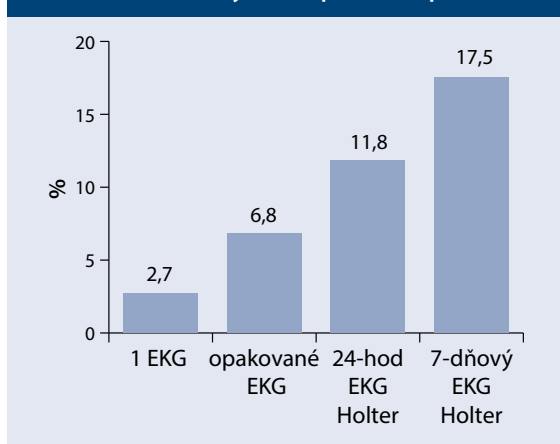
Detekcia fibrilácie predsieni

Základným diagnostickým problémom je stanovenie diagnózy FP, ktoré však nie je vždy jednoduché. FP je často prítomná bez symptómov, niekedy je spojená iba s minimálnou symptomatológiou, ktorá nie vždy musí korelovať s nástupom arytmie. Najčastejšie symptómy

Graf 1 | Typ mozgovej príhody u pacientov s FP



Graf 2 | S dĺžkou sledovania EKG stúpa pravdepodobnosť záchytu FP u pacientov po CMP



môžu byť: palpitácie, tachykardia, dýchavica, stenokardia, závrat, polyúria. [9]. Práve preto sa často FP po prvýkrát detekuje až ako závažné ochorenie – CMP, rozvoj srdcového zlyhania. Priemerné oneskorenie určenia diagnózy FP od objavenia sa príznakov sa odhaduje na 2,6 rokov. Pre diagnózu FP je potrebné jej dokumentovanie na 12-zvodovom EKG, čo však nie je vôbec jednoduché najmä pri paroxyzmálnej FP. S dĺžkou sledovania EKG stúpa pravdepodobnosť záchytu FP u pacientov po CMP (graf 2), preto majú pacienti realizované opakované záznamy EKG, 24-hod EKG-Holter, 7-dňový EKG-Holter, využívajú sa i externé rekordéry ale i implantovateľné EKG-záznamníky (obr).

I v podmienkach Slovenskej republiky je u pacientov po prekonaní kryptogénnej CMP/TIA indikovaná implantácia EKG-rekordéra, ktorá umožní monitorovanie pacienta po dobu minimálne 3 rokov. Podľa odporúčaní ESC pre manažment FP z roku 2016 je u pacientov po CMP, resp. TIA odporučené natočenie 12-zvodového EKG-záznamu a následne kontinuálne minimálne 72-hodinové monitorovanie EKG. V ambulatnej praxi je odporučený frekventný EKG-skríning FP u pacientov vo veku nad 65 rokov, systematický EKG-skríning u pacientov vo veku nad 75 rokov a tiež u pacientov s vysokým rizikom CMP [1]. Diagnostika FP u pacientov, ktorí majú implantovaný kardiostimulátor (KS), je v rukách arytmológa, ktorý vykonáva kontrolu KS. Pri kontrole KS vieme presne určiť, či pacient má FP, aký typ, a koľko percent času je vo FP – aký má tzv. „AF burden“. Je preto potrebné sledovať odporúčenia arytmológa, ktorý vykonáva kontrolu KS.

Diabetes mellitus, fibrilácia predsieni a stratifikačná schéma CHA₂DS₂-VASc skóre

Po stanovení diagnózy FP je dôležitá stratifikácia pacienta podľa CHA₂DS₂-VASc skóre (tab. 1) [1].

Pravdepodobnosť CMP u pacientov s FP je možné stanoviť podľa rizika CHA₂DS₂-VASc skóre. Uvedené skóre sa ukázalo ako špecifické – pacienti s CHA₂DS₂-VASc skóre 0, majú skutočne nízke riziko vzniku ischemickej CMP – ročné riziko CMP je < 1 %. Medicína dôkazov indikuje antikoagulačnú liečbu u pacientov s DM v koexistencii s ďalšími rizikovými faktormi tromboembolizmu.

Obr | Implantovateľné slučkové rekordéry EKG



Až 94,8 % pacientov je indikovaných na perorálnu antikoagulačnú liečbu. Antikoagulačnou sú nevyhnutné pre zníženie rizika CMP súvisiacej s FP. V súčasnosti platné odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment FP jednoznačne odporúčajú antikoagulačnú liečbu (nonantagonisti vitamínu K, antagonisti vitamínu K) u pacientov s CHA₂DS₂-VASc skóre > 2 (muži), > 3 (ženy) (úroveň dôkazov IA). V prevencii CMP nie je odporučená antiagregačná liečba ani liečba nízkomolekulárnymi heparínmi [1].

Prevencia CMP u pacientov s FP a DM musí byť komplexná a musí zahŕňať jednak nefarmakologickú liečbu, úpravu životného štýlu, najmä redukciu telesnej hmotnosti, a jednak medikamentóznú liečbu s dôrazom na antihypertenzívnu liečbu, liečbu statínmi, liečbu DM a antikoagulačnú liečbu [2].

Antitrombotická liečba u pacientov s fibriláciou predsieni

Antikoagulačnou sú nevyhnutné pre zníženie rizika ischemickej CMP súvisiacej s FP. Ciele antikoagulačnej liečby pacientov s FP sú:

- prevencia ischemickej CMP
- minimalizovanie hemoragických CMP (minimalizovať riziko intrakraniálnej hemorágie)

Metaanalýza 16 klinických randomizovaných štúdií ukázala, že antikoagulačná liečba warfarínom je efektívna v primárnej i sekundárnej prevencii CMP – 62% redukcia relatívneho rizika (95% CI 48–72) [10]. Antikoagulačná liečba je indikovaná u všetkých pacientov s FP podľa odporúčaní ESC z roku 2016, pokiaľ nie je táto kontraindikovaná. Štandardne pri antikoagulačnej liečbe warfarínom je potrebné udržiavať hodnoty INR v rozmedzí 2,0–3,0, potrebné sú pravidelné kontroly INR s úpravou dávkovania warfarínu. Warfarín bol po niekoľko desaťročí základným pilierom antikoagulačnej liečby. Jeho klinické použitie je však limitované mnohými liekovými interakciami aj s interakciami s jedlom. Prítomnosť DM je jeden z klinických faktorov limitujúcich kvalitnú antikoagulačnú liečbu ako bolo výsledkom klinickej štúdie, ktorá hodnotila účinnosť antikoagulačnej liečby warfarínom podľa objektívneho parametra – čas v terapeutickom rozmedzí (TTR – time in therapeutic range) [11].

Tab. 2 | CHA₂DS₂-VASc skóre

| CHA ₂ DS ₂ -VASc kritériá | body |
|---|------|
| kongestívne SZ | 1 |
| artériová hypertenzia | 1 |
| vek ≥ 75 rokov | 2 |
| diabetes mellitus | 1 |
| predchádzajúca CMP, TIA alebo tromboembólia | 2 |
| vaskulárne ochorenie: predchádzajúci IM, periférne artériové ochorenie alebo prítomnosť plakov v aorte | 1 |
| vek 65–74 rokov | 1 |
| pohlavie (ženské) | 1 |

V antikoagulačnej liečbe sme boli svedkami inovácie – príchodu nových (per)orálnych antikoagulancií tzv. nonantagonistov vitamínu K (NOAK). NOAK poskytujú názorný príklad, ako boli inovácie aplikované do dizajnu lieku tak, aby sa vyhovelo potrebám špecifických populácií pacientov. Celkovo NOAK v porovnaní s antagonistami vitamínu K znamenajú lepšiu ochranu pre pacienta. NOAK dosiahli s porovnaním s antagonistami vitamínu K (VKA) 19% redukciu CMP/systémovej embólie, 51% redukciu hemoragických CMP, 52% redukciu intrakraniálnych krvácaní, 10% redukciu všetkých príčin úmrtí (tab. 3) [12]. Pacienti s DM boli dostatočne zastúpení v skúšanej kohorte pacientov, výsledky metaanalýz potvrdili konzistentnú účinnosť a bezpečnosť NOAK u pacientov s FP a DM. Súčasne NOAK umožňujú podstatne jednoduchší manažment pacienta napr. pri chirurgických výkonoch – elektívnych i urgentných. Až štvrtina antikoagulovaných pacientov v priebehu 2 rokov vyžaduje dočasné prerušenie antikoagulačnej liečby [13].

V tab. 3 sú zobrazené hlavné klinické charakteristiky pacientov a prevalencia DM v štúdiách s NOAK [8].

Od 1. 4. 2012 máme k dispozícii i v podmienkach Slovenskej republiky nové perorálne antikoagulum – priamy inhibitor trombínu dabigatran. Dabigatran preukázal jasné benefity účinnosti v porovnaní s dobre kontrolovaným warfarinom v štúdií RE-LY: v dávke 150 mg 2x denne potvrdil vyššiu účinnosť- superiornú ochranu pred ischemickou aj hemoragickou CMP vs warfarín. Štúdia RE-LY preukázala priaznivý profil dabigatranu je účinný a bezpečný v porovnaní s dobre kontrolovaným warfarinom v prevencii tromboembolických komplikácií u pacientov s FP [14, 15]. Porovnanie účinnosti dabigatranu a warfarinu u pacientov s DM: v analýze výsledkov subštúdie pacientov s DM v štúdií RELY warfarin bol menej účinný a bezpečný. Pacienti s DM liečení warfarinom mali vyšší výskyt KV-ochorení, horšiu kontrolu INR zvýšený výskyt nežiadúcich účinkov, najmä krvácania. Účinnosť dabigatranu bola potvrdená pre obidve skupiny skupinu pacientov- i pre pacientov s DM a bez DM. Pacienti s DM liečení dabigatranom mali vyššiu redukciu embolických príhod [16]. V súčasnosti máme k dispozícii v Slovenskej republike špecifické antidotum pre dabigatran- idarucizumab – čo predstavuje inováciu v antikoagulačnej starostlivosti. Idarucizumab navodí reverziu antikoagulačného efektu dabigatranu efektívne a rýchlo. Použitie špecifického antidota je indikované u pacientov

so život ohrozujúcim krvácaním alebo nekontrolovaným krvácaním, alebo u pacientov podstupujúcich urgentnú operáciu/zárok.

Následne na trh prišli ďalšie nové perorálne antikoagulanciá inhibítory faktora Xa rivaroxaban, apixaban, edoxaban. O účinnosti xabanov u pacientov s DM máme nasledovné dáta:

- **rivaroxaban:** subštúdia štúdie ROCKET AF- potvrdila podobnú účinnosť i podobný výskyt krvácaní u pacientov s DM a bez DM
- **apixaban:** štúdia ARISTOTLE v podskupine pacientov s DM potvrdila nesignifikantne nižší výskyt tromboembolických príhod u pacientov liečených apixabanom ako u pacientov liečených warfarinom (1,4 príhody u pacientov s apixabanom vs 1,9 príhody u pacientov liečených warfarinom)
- **edoxaban:** v štúdií ENGAGE-AF bol dokázaný významný rozdiel v cieľovom ukazovateli – výskyt CMP a systémoveho embolizmu u pacientov liečených edoxabanom vo vyššej dávke, nižšej dávke a warfarinom [8].

Možno konštatovať, že v porovnaní s warfarinom sú NOAK relatívne účinné a bezpečné u pacientov aj s DM aj bez DM.

Pri indikovaní NOAK je potrebné dodržiavať indikačné obmedzenia NOAK platné v podmienkach Slovenskej republiky. V prípade, že je antikoagulačná liečba u pacienta s FP kontraindikovaná, možno zvážiť i intervenčné riešenie – katetrizačný endovazálny uzáver uška ľavej predsieni, výkony sa realizujú v jednotlivých kardiologických ústavoch (NÚSCH, SÚSCH, VÚSCH).

Záver

DM a FP majú spoločné mnohé rizikové faktory, z nich najčastejšie sú artériová hypertenzia, ateroskleróza a obezita. Manažment pacientov s FP vyžaduje tzv. integrovaný multidisciplinárny prístup. Je potrebná vzájomná spolupráca nielen medzi lekárom a pacientom, ale i medzi ošetrojúcimi lekármi pacienta. Pri oboch diagnózach je potrebná predovšetkým včasná diagnostika a správny manažment pacienta, aby sa predišlo závažným komplikáciám, ktoré obe ochorenia spôsobujú.

Literatúra

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with

Tab. 3 | Hlavné klinické charakteristiky pacientov a prevalencia DM v štúdiách s NOAK

| štúdia | RE-LY | ROCKET- AF | ARISTOTLE | ENGAGE-AF |
|--------------------------|------------|-------------|-----------|-----------|
| liek | dabigatran | rivaroxaban | apixaban | endoxaban |
| vek > 75 rokov | 40 % | 43,7 % | 31,2 % | 40,5 % |
| CHADS ₂ skóre | 2,2 | 3,38 | 2,1 | 2,8 |
| prekonaná TIA/CMP | 20,3 % | 54,9 % | 19,2 % | 28,1 % |
| arteriálna hypertenzia | 78,9 % | 90,3 % | 87,3 % | 93,7 % |
| DM | 23,3 % | 39,9 % | 25 % | 36,4 % |
| srdcové zlyhanie | 31,8 % | 62,6 % | 35,5 % | 58,2 % |

- EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893–2962. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>>.
2. 2013 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34(39): 3035–3087. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw108>>. Erratum in *Eur Heart J* 2014;35(27): 1824.
 3. Goudis C.A, Korantzopoulos P, Ntalas IV et al. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *Int J Cardiol* 2015; 184: 617–622. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.052>>.
 4. Sun Y, Hu D. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? *J Cardiovasc Dis Res* 2010; 1(1): 10–11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0975-3583.59978>>.
 5. Piepoli MF, Hoes A.W, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>>.
 6. Dublin S, Glazer NL, Smith BM et al. Diabetes mellitus, glycemic control and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010; 25(8): 853–858. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11606-010-1340-y>>.
 7. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C et al. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke* 2009; 40(6): 2068–2072. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540112>>.
 8. De Sensi F, De Potter T, Cresti A et al. Atrial fibrillation in patients with diabetes: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther* 2015; 5(5): 364–373. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.03>>.
 9. Patten M, Maas R., Karim A et al. Event-Recorder Monitoring in the Diagnosis of Atrial Fibrillation in Symptomatic Patients: Subanalysis of the SOPAT Trial. *J. Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(11): 1216–1220.
 10. Hart RG, Benavente O, McBride R et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131(7): 492–501.
 11. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAM-e- TT2R2 score. *Chest* 2013; 144(5): 1555–1563. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-0054>>.
 12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9921): 955–962. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)>.
 13. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013; 34(27): 2094–2106. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw134>>.
 14. Connolly SJ, Ezekowitz, MD, Phil. D, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–1151.
 15. Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Additional Events in the RE-LY Trial. *N Engl J Med* 2014; 371(15): 1464–1465. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1407908>>.
 16. 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://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.141>>.
 17. Halperin JL, Bloomgarden Z, Hellkamp A et al. Abstract 15544: Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and diabetes: a subgroup analysis of the ROCKET AF Trial. *Circulation* 2012; 126: A15544. Dostupné z WWW: <http://circ.ahajournals.org/content/126/Suppl_21>.
 18. 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>>.