

Edoxaban – vlastnosti a úloha v antitrombotické profylaxi při fibrilaci síní

Michal Černošek^{1,3}, Martin Fiala^{1,2}

¹Centrum kardiovaskulární péče, Neuron Medical, Brno

²Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice, Brno

³Interní oddělení, Nemocnice Prostějov, Středomoravská nemocniční, a.s., Prostějov

Antikoagulace je nedílnou součástí komplexní péče o pacienty s fibrilací síní. Kromě léta používaných antagonistů vitamínu K (VKA) získávají postupně v posledních letech převahu nová antikoagulantia, z nichž posledním schváleným k použití je edoxaban. Jedná se o léčivo s příznivým farmakologickým profilem, jednoduchým dávkovacím schématem, minimem závažných interakcí a účinností ověřenou velkými randomizovanými studiemi. Bezpečnost a účinnost byla u edoxabanu navíc prokázána jak v populaci starších pacientů ve věku nad 75 resp. 80 let, tak u pacientů podstupujících elektrickou kardioverzi.

Klíčová slova: edoxaban, fibrilace síní, tromboembolismus.

Edoxaban – its properties and role in antithrombotic prophylaxis in atrial fibrillation

Anticoagulation is an integral part of comprehensive care of patients with atrial fibrillation. In addition to vitamin K antagonists (VKA) used for years, more recently novel anticoagulant drugs have been increasingly prevailing, with edoxaban being the latest to have been approved for use. It is a drug with a favourable pharmacological profile, simple dosing schedule, minimal serious interactions, and efficacy confirmed by large randomized trials. Moreover, the safety and efficacy of edoxaban has been shown in the population of elderly patients as well as in those undergoing electrical cardioversion.

Key words: edoxaban, atrial fibrillation, tromboembolism.

Úvod

Přestože léčba pacientů s fibrilací síní (FS) v posledních letech významně pokročila a stává se důležitým tématem napříč různými lékařskými odbornostmi, stále je celosvětově jednou z hlavních příčin vzniku cévní mozkové příhody, srdečního selhání a morbidit z kardiovaskulárních příčin. Incidence a prevalence fibrilace síní díky lepší detekci subjektivně asymptomatických epizod a díky stárnutí populace stále stoupá. Antikoagulace je nástrojem, kterým lze významně snížit riziko úmrtí na cévní mozkovou příhodu (CMP) při FS při současně nízkém riziku fatálního krvácení způsobeném antikoagulací. Edoxaban (původní preparát japonské firmy Daiichi Sankyo) je vedle rivaroxabanu, apixabanu

a dabigatranu čtvrtým preparátem pro perorální antikoagulační léčbu patřícím do skupiny nových antikoagulantů, tzv. "non-vitamin K antagonist oral anticoagulants" (NOAC), tedy antikoagulantů stojících mimo skupinu VKA. Byl schválen pro klinické použití k prevenci CMP a systémové embolie u pacientů s nevalvulární FS splňujících rizikovou stratifikaci a indikovaných k zavedení antikoagulační léčby a dále pro léčbu žilní tromboembolické nemoci, tzn. hluboké žilní trombózy a plicní embolie (HŽT a PE). Edoxaban je přímý perorální inhibitor faktoru Xa s prokázaným antikoagulačním účinkem. Doporučená dávka edoxabanu je 60 mg jedenkrát denně (OD). U nemocných se sníženými renálními funkcemi (clearance kreatininu [CrCl] 15–50 ml/

min) a/nebo s nízkou tělesnou hmotností (60 kg a méně) a/nebo při současném užívání některých specifických inhibitorů P-glykoproteinu se doporučuje dávka 30 mg jedenkrát denně (1). Rozsáhlé randomizované klinické studie porovnávající edoxaban s dlouhodobě zavedeným antagonistou vitamínu K warfarinem prokázaly jeho účinnost a bezpečnost v přítomnosti předvídatelných farmakologických vlastností.

Farmakokinetika a interakce

Stejně jako rivaroxaban a apixaban je také edoxaban selektivní přímý inhibitor koagulačního faktoru Xa, zatímco dabigatran selektivně inhibuje faktor IIa (trombin). Při srovnání účinnosti (tzn. prevenci výskytu CMP nebo systé-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michal Černošek, michal.cernosek@seznam.cz

Oddělení kardiologie, Centrum kardiovaskulární péče, Polní 3, 637 00 Brno

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2018; 17(3): 169–172

Článek přijat redakcí: 7. 5. 2018

Článek přijat k publikaci: 3. 9. 2018

Tab. 1. Hlavní výsledky studie ENGAGE AF-TIMI 48

Sledovaný parametr	Warfarin n/%	Edoxaban 60 mg n/%	P – proti warfarinu	Edoxaban 30 mg n/%	P – proti warfarinu
CMP	1,69	1,49	NS	1,91	NS
CMP hemoragická	0,47	0,26	< 0,001	0,16	< 0,001
CMP ischemická	1,25	1,25	NS	1,77	< 0,001
CMP smrtící	0,45	0,42	NS	0,38	NS
Systémová embolie	0,12	0,08	NS	0,15	NS
CMP, systémová embolie, smrt	5,57	5,01	0,02	5,23	NS
Velké krvácení	3,43	2,75	< 0,001	1,61	< 0,001
Smrtelné krvácení	0,38	0,21	0,006	0,13	< 0,001
GIT krvácení	1,23	1,51	0,03	0,82	< 0,001
Malé krvácení	4,89	4,12	0,002	3,52	< 0,001
Klinický prospěch	8,11	7,26	0,003	6,79	< 0,001

NS – není signifikantní

mové embolie) nebyly zjištěny žádné významné rozdíly mezi výše uvedenými NOAC (2). Inhibice faktoru Xa v koagulační kaskádě vede ke snížení tvorby trombinu, a tím ke snížení tvorby a progresu trombu. Farmakokinetika edoxabanu je závislá na dávce až do hodnoty 120–150 mg. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy po 1–2 hodinách od podání a jeho biologická dostupnost je přibližně 62% (2). Určitou výhodou edoxabanu je, že jeho vstřebávání a dostupnost není ovlivněna příjmem stravy. Přibližně 50% léčiva se eliminuje močí a přibližně 50% střevem, resp. játry (2). Ostře sledovaný parametr při podávání všech NOAC je funkce ledvin. Porucha funkce ledvin zvyšuje systémovou dostupnost léku. Toto zvýšení je v průměru o 32% při odhadované kreatininové clearance (eCrCl) 51–80 ml/min; a více než 72% při eCrCl < 30 ml/min ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin (2). Na základě těchto údajů je doporučeno snížení dávky edoxabanu z 60 na 30 mg OD, pokud je splněno alespoň jedno z následujících kritérií: eCrCl od 15 do 50 ml/min, tělesná hmotnost ≤ 60 kg, anebo souběžné užívání specifických inhibitorů P-glykoproteinu (bude zmíněno dále). U pacientů v terminální fázi renálního selhání (eCrCl < 15 ml/min) a dialyzovaných pacientů nám chybí tvrdá data ze studií a je tedy lépe se podání NOAC zcela vyhnout (3), přestože u dávků edoxabanu 15 mg OD testované na malé skupině japonských pacientů v terminální fázi renálního selhání, byly zjištěny plazmatické hladiny edoxabanu podobné hladinám pacientů s normální funkcí ledvin (16). Na druhou stranu při zvyšující se hodnotě eCrCl byla pozorována tendence ke snižování účinnosti edoxabanu a vyšší četnost ischemických CMP a systémové embolie v po-

rovnání s léčbou warfarinem (1, 3). Na základě doporučení evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) by se u pacientů s vysokou eCrCl (nad 95 ml/min) měl edoxaban podávat pouze až po důkladném individuálním zvážení rizika tromboembolie a krvácení (3). Edoxaban má ve srovnání s ostatními inhibitory faktoru Xa velmi malý podíl svého metabolismu závislý na cytochromu P450 a jeho izoenzymu CYP3A4 (< 4% vylučování). Silná inhibice nebo indukce CYP3A4 může ovlivnit plazmatické koncentrace a účinek NOAC (2). Pokud jsou podávány silné inhibitory CYP3A4 a P-glykoproteinu (dronedaron nebo azolové antimykotikum, jako je itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol), je edoxaban jediným inhibitorem faktoru Xa, jehož podání není současně kontraindikováno, pouze se doporučuje snížení dávky na polovinu z 60 na 30 mg/den, a to zejména u pacientů s vysokým rizikem krvácení (2, 3, 4). Podobně problematické je použití NOAC v kombinaci se silnými induktory P-glykoproteinu a CYP3A4 (rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, třezalka, ...), které mohou silně snižovat jejich plazmatické hladiny, a jejichž souběžné použití se u některých NOAC buď nedoporučuje vůbec, nebo jen se zvýšenou opatrností (4). Použití edoxabanu se v těchto hraničních případech příliš neliší a je tedy i přes jeho očekávaně mírně sníženou plazmatickou hladinu možné. Vzhledem k chybějícím datům je ale doporučeno spíše se této kombinaci vyhnout (3). Další z hlediska lékových interakcí sledovanou lékovou skupinou jsou antiarytmika. Amiodaron a verapamil mají jen velmi malé interakce s edoxabanem, takže relativní účinnost a bezpečnost současného podávání edoxabanu v dávce 60 mg není podle údajů z klinických studií prakticky ovlivněna (5).

Antidotum

Přímé a selektivní antidotum edoxabanu (a celé skupiny inhibitorů faktoru Xa) nebylo dlouho k dispozici. V květnu 2018 však americká FDA schválila pro klinické použití látku andexanet alfa (preparát AndexXa, lidský rekombinantní analog faktoru Xa) jako antidotum pro pacienty užívající inhibitory faktoru Xa. Další látkou, která by se měla stát antidotem pro celou skupinu NOAC, je cirapantang, která je ve fázi III klinického testování (6).

V Evropě je komerčně dostupné antidotum pouze pro dabigatran s účinnou látkou idarucizumab (preparát Praxbind).

Edoxaban a fibrilace síní

V roce 2013 byly prezentovány výsledky studie ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation). Jednalo se o randomizovanou, dvojité zaslepenou, multicentrickou studii, jejímž primárním cílem byla prevence CMP nebo systémové embolie u pacientů s nevalvulární FS (7). Primárním bezpečnostním cílem byl výskyt závažného krvácení. Do studie bylo zařazeno 21 105 pacientů, z toho 40% bylo starších 75 let, 17% zúčastněných bylo ve věku 80 a více let a 4,3% ve věku 85 let a více, což jen zvyšuje klinický význam výsledků studie při použití edoxabanu u starší populace (8). Post hoc analýza navíc ukázala, že neexistují významné léčebné interakce ani významné rozdíly výsledků mezi jednotlivými věkovými skupinami včetně velmi starých osob. Rizikový profil pacientů byl hodnocen pomocí CHADS2 skóre a jeho střední hodnota ve studii byla 2,8 (7). Průměrná doba sledování ve studii byla 2,8 roku, čímž byla ENGAGE AF-TIMI 48 studií s největší populací a nejdelším sledováním ve srovnání s jinými studiemi tohoto typu s NOAC při léčbě nevalvulární FS. Edoxaban byl ve studii podáván v dávkách 60 a 30 mg jednou denně (OD) – výběr schématu jednodenního podávání edoxabanu má oporu v randomizované studii s kontrolovanou dávkou zahrnující 1 146 pacientů s FS. V této studii bylo prokázáno, že dávkovací režim OD byl bezpečnější (s menší četností krvácení) než režim dvakrát denně (9). Edoxaban byl porovnáván se sledovaným podáváním warfarinu v dávce definované rozpětím mezinárodního normalizovaného poměru (INR) mezi 2,0–3,0. Výsledky porovnání warfarinu proti denní dávce edoxabanu 60 mg, resp. snížené dávce 30 mg shrnuje tabulka 1. Byla potvrzena

Tab. 2. Hlavní výsledky studie Hokusai-VTE – HR 0,89, 95 % CI 0,70–1,13, $p < 0,001$ pro non-inferioritu

Primární kompozitní cíl složený z rekurentní HŽT a PE, N (%) = počet pacientů s příhodou HŽT = hluboká žilní trombóza, PE = plicní embolie	Edoxaban (N = 4 118)	Warfarin (N = 4 122)
Všichni pacienti s rekurentní symptomatickou tromboembolií, n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)
■ plicní embolie (s HŽT nebo bez HŽT)	73 (1,8)	83 (2,0)
■ fatální PE nebo úmrtí, kde PE nelze vyloučit	24 (0,6)	24 (0,6)
■ PE bez fatálních následků	49 (1,2)	59 (1,4)
Pouze HŽT	57 (1,4)	63 (1,5)

Tab. 3. Výsledky studie BRIDGE

Primární a sekundární cíle N (%) = počet pacientů	Skupina s překrytím heparinem N = 895	Skupina bez překrytí heparinem N = 918	P pro superioritu	P pro noninferioritu
Primární cíl				
Arteriální tromboembolie	3 (0,3)	4 (0,4)	0,73	0,01
■ CMP	3 (0,3)	2		
■ TIA	0	2		
■ Systémová embolie	0	0		
Významné krvácení	29 (3,2)	12 (1,3)	0,005	
Sekundární cíl				
Úmrtí	4 (0,4)	5 (0,5)	0,88	
Infarkt myokardu	14 (1,6)	7 (0,8)	0,1	
Hluboká žilní trombóza	1 (0,1)	0	0,25	
Plicní embolie	1 (0,1)	0	0,25	
Malé krvácení	187 (20,9)	110 (12,0)	< 0,001	

non-inferiorita edoxabanu při vzniku ischemické CMP a při standardní dávce edoxabanu 60 mg byl významně snížen výskyt systémové embolizace. Při léčbě sníženou dávkou edoxabanu byl zaznamenán nesignifikantně vyšší výskyt ischemické CMP a systémové embolizace. Současně byla potvrzena superiorita při hodnocení hemoragické CMP a výskytu závažného krvácení obecně. V podskupině závažného gastrointestinálního krvácení došlo, podobně jako u dabigatranu a rivaroxabanu, ke zvýšení výskytu krvácivých příhod (11). Roční výskyt primárního cíle byl 1,50 % při podávání warfarinu, 1,18 % při podávání 60 mg edoxabanu ($p < 0,001$ pro non-inferioritu) a 1,61 % při podávání 30 mg edoxabanu ($p = 0,005$ pro non-inferioritu). Roční výskyt závažného krvácení při léčbě warfarinem byl 3,43 %, při podávání vysoké dávky edoxabanu 2,75 % ($p < 0,001$) a 1,61 % ($p < 0,001$) při podávání dávky snížené (7). Předností studie ENGAGE AF-TIMI 48 je kromě velkého vzorku pacientů také vysoký podíl nemocných ve větví s warfarinem, kteří se udrželi v INR definovaném terapeutickém okně (68,4 % pacientů).

Edoxaban a žilní tromboembolismus

Ve stejném roce 2013, ale chronologicky první, byla publikována studie Hokusai-VTE cílená na pacienty s hlubokou žilní trombózou (10).

Studie Hokusai-VTE byla randomizovaná, dvojité zaslepená non-inferioritní studie, zaměřená na posouzení účinnosti a bezpečnosti edoxabanu v léčbě žilního tromboembolizmu. V této studii pacienti s prokázanou HŽT a/nebo s plicní embolizací (PE) obdrželi úvodní pětidenní terapii s enoxaparinem nebo nefrakcionovaným heparinem. Edoxaban nebo warfarin byly podávány dvojité zaslepeným způsobem. Antikoagulační léčba byla podávána po dobu nejméně 3 měsíců a maximálně až 12 měsíců podle uvážení řešitelů studie. Primárním studovaným cílem byla symptomatická recidiva tromboembolické příhody po 12 měsících (výsledky shrnuje tabulka 2); primárním bezpečnostním ukazatelem byl výskyt závažných a klinicky relevantních nežádoucích krvácení. Studie Hokusai-VTE ukázala, že jediná denní dávka edoxabanu podaná v návaznosti na úvodní léčbu nefrakcionovaným nebo nízkomolekulárním heparinem je v léčbě HŽT a PE stejně účinná a navíc bezpečnější než podávání warfarinu. Příznivý profil účinnosti a bezpečnosti edoxabanu byl potvrzen i u podskupiny rizikových pacientů s dysfunkcí pravé komory (10).

Edoxaban a invazivní výkony

Invazivní a semiinvazivní výkony, ať už jsou součástí komplexního přístupu k léčbě FS (např. katéetrová ablace), nebo se jedná o jiné kardiální či nekardiální operační zákroky, zvyšují riziko jak

tromboembolické komplikace, tak i závažného krvácení (12). U pacientů užívajících trvalou perorální antikoagulaci bylo dlouho zavedenou praxí podávání nízkomolekulárních heparinů nebo nefrakcionovaného heparinu k překlenutí perioperačního období s následným opětovným nastavením perorální antikoagulace s krátkým časovým odstupem po výkonu. Touto strategií u operací a jiných plánovaných invazivních výkonů se zabývala studie BRIDGE, která prokázala, že překlenování perioperačního období použitím nefrakcionovaného nebo nízkomolekulárního heparinu po vysazení antagonistů vitamínu K, nepředstavuje žádný přínos z hlediska vzniku tromboembolie, ale naopak zvyšuje možnost závažného krvácení (tabulka 3). V této studii byla incidence závažného krvácení 1,3 % ve skupině bez překlenování vysazené antikoagulace heparinem a 3,2 % ve skupině s překlenováním perioperační doby heparinem (13). Navíc se ukázalo, že role VKA a NOAC je v této situaci podobná, a že jejich vysazování během některých výkonů není nutné (14). Proto se edoxaban u pacientů podstupujících z hlediska krvácení nízkorizikový výkon nevysazuje, resp. se výkon provede v době jeho nejnižší plazmatické hladiny, tzn. 24 h od podání poslední dávky léku. U výkonů s vysokým rizikem krvácení je doporučeno užít poslední dávku NOAC 48 h před výkonem (3) a jeho podávání opět obnovit za cca 6 h po operačním výkonu, resp. po zajištění dostatečné hemostázy. Při provádění katetrizační ablace pro fibrilaci síní je strategie stejná a edoxaban, stejně jako ostatní NOAC, se nepodává až v den provedení výkonu. Opětovné užívání NOAC lze obnovit bezprostředně, resp. 2–4 h po vytažení katetrizačních zavaděčů, pokud byla potvrzena nepřítomnost perikardiálního výpotku a dostatečná hemostáza (17).

Edoxaban a elektrická kardioverze

Elektrickou kardioverzí u pacientů s nevalvulární FS se zabývala studie ENSURE-AF, která srovnávala podávání 60 mg edoxabanu se strategií enoxaparin-warfarin při kardioverzi. Zařazeno bylo více než 2 000 nemocných (15). Randomizace byla 2x2, jednou podle medikace (edoxaban versus enoxaparin-warfarin) a jednou po rozdělení na časnou kardioverzi kontrolovanou transezofageální echokardiografií (TEE) a na odloženou kardioverzi. Primární kompozit-

Tab. 4. Primární cíle ve studii ENSURE-AF

	Celková četnost při léčbě			Skupina EKV s TEE kontrolou			Skupina EKV bez TEE kontroly		
	Edoxaban N = 1095	Warfarin + enoxaparin N = 1104	Odds ratio 95 % CI	Edoxaban N = 589	Warfarin + enoxaparin N = 594	Odds ratio 95 % CI	Edoxaban N = 506	Warfarin + enoxaparin N = 510	Odds ratio 95 % CI
Primární kompozitní cíl N (%) = počet pacientů	5 (< 1 %)	11 (1 %)	0,46 (0,12–1,43)	2 (< 1 %)	5 (1 %)	0,4 (0,04–2,47)	3 (1 %)	6 (1 %)	0,5 (0,08–2,36)
CMP	2 (< 1 %)	3 (< 1 %)	0,67 (0,06–5,88)	0	2 (< 1 %)	-	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	-
Intrakraniální krvácení	0	0	-	0	0	-	0	0	-
Systémová embolizace	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	-	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	-	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	-
Infarkt myokardu	2 (< 1 %)	3 (< 1 %)	0,67 (0,06–5,88)	0	2 (< 1 %)	-	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	-
Kardiovaskulární úmrtí	1 (< 1 %)	5 (< 1 %)	0,2 (0–1,80)	1 (< 1 %)	0	-	0	5 (< 1 %)	-

EKV – elektrická kardioverze; TEE – jícnová echokardiografie

ní cíl pro posouzení efektivity sledované terapie sestával z výskytu CMP, systémové embolizace, infarktu myokardu a mortality z kardiovaskulárních příčin (tabulka 4). Primárním bezpečnostním ukazatelem bylo velké krvácení nebo klinicky významné krvácení po alespoň jedné dávce zkoumaných léků. Sledování trvalo 28 dní při podávání medikace a dalších 30 dní sloužilo jako bezpečnostní observační interval. Primární bezpečnostní ukazatel se vyskytl u 16 (1 %) pacientů léčených edoxabanem a u 11 (1 %) léčených enoxaparinem a warfarinem. Studie ENSURE-AF je největší prospektivní randomizovanou studií s antikoagulační léčbou při elektrické kardioverzi pro FS s nevalvulární

etiologií FS a prokázala v této indikaci účinnost a bezpečnost edoxabanu. Elektrickou kardioverzi je tedy možno provést po nejméně 3 týdny trvajícím nepřerušném podávání NOAC. Po kratší době trvání antikoagulace, případně po podání první dávky NOAC je nutné před kardioverzí provést TEE k vyloučení intrakardiální trombózy (3, 12).

Závěr

Antikoagulace je nedílnou součástí léčby FS. V podobě dalšího z řady NOAC – edoxabanu – máme v rukou účinný a bezpečný nástroj, prověřený rozsáhlými studiemi orientovanými jak na FS specificky, tak na tromboembolické pří-

hody obecně. Výrazným benefitem přispívajícím k lepší ochotě pacienta k léčbě je jednoduché dávkovací schéma edoxabanu napříč všemi jeho indikacemi a příznivý farmakologický profil. Přesto, že metabolismus závislý na cytochromu P450 je u edoxabanu minoritní, je doporučeno se některým kombinacím léčiv zcela vyhnout, nebo redukovat podávanou dávku. Díky rozsáhlé kohortě starších a velmi starých pacientů ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 by mohl být edoxaban první volbou NOAC u starších pacientů nad 75, respektive 80 let. Ověřenou spolehlivost má nejen ve standardní antitrombotické terapii FS, ale i periprocedurálně během invazivních výkonů a elektrické kardioverze.

LITERATURA

1. SPC – souhrn údajů o přípravku Lixiana – 2016.
2. Stacy ZA, Call WB, Hartmann AP, et al. Edoxaban: a comprehensive review of the pharmacology and clinical data for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Cardiol Ther* 2016; 5: 1–18.
3. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. 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: 1330–1393.
4. SPC – souhrn údajů o přípravku Eliquis, SPC – souhrn údajů o přípravku xarelto – 2016.
5. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 2239–2245.
6. Levy JH, Douketis J, Weitz JI, Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nat Rev Cardiol* 2018 May; 15(5): 273–281.
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2094.
8. Kato ET, Guigliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016; 20: 5(5).
9. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010; 104(3): 633–641.
10. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406–1415.
11. R. Čihák et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 2016; 58: e636–e683.
12. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–2862.
13. James D, Douketis MD, Alex C, Spyropoulos MD, Scott Katz DO, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 2015; 373: 823–833.
14. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36: 1805–1811.
15. Goette JL, Merino M, Ezekowitz, et al. Edoxaban versus enoxaparin / warfarin in subjects undergoing cardioversion of atrial fibrillation: the randomised (ENSURE-AF) study, *Lancet* 2016; 388: 1995–2003.
16. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Short-term safety and plasma concentrations of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation and severe renal impairment. *Circ J* 2015; 79:1486–1495.
17. Sticherling C, Marin F, Birnie D, Boriani G, Calkins H, Dan GA, Gulizia M, Halvorsen S, Hindricks G, Kuck KH, Moya A, Potpara T, Roldan V, Tilz R, Lip GY. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace* 2015; 17: 1197–1214.