

Wołowiec Łukasz, Rogowicz Daniel, Kałużny Krystian, Kałużna Anna, Zukow Walery. Non-vitamin K oral anticoagulant in the prevention and treatment of venous thromboembolism. Why betrixaban is different? Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(8):836-846. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.893351>  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4833>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).

1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Authors 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 01.07.2017. Revised: 10.07.2017. Accepted: 31.07.2017.

## **Doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K w profilaktyce i leczeniu żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej. Co wyróżnia betriksaban?**

### **Non-vitamin K oral anticoagulant in the prevention and treatment of venous thromboembolism. Why betrixaban is different?**

**Łukasz Wołowiec<sup>1</sup>, Daniel Rogowicz<sup>1</sup>, Krystian Kałużny<sup>2</sup>, Anna Kałużna<sup>2</sup>,  
Walery Zukow<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>II Katedra Kardiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Rehabilitacji, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>3</sup>Katedra Gospodarki Przestrzennej i Turyzmu, Wydział Nauk o Ziemi, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

#### **Streszczenie**

W skład pojęcia żylniej choroby zakrzepowo - zatorowej (z ang. venous thromboembolism, VTE) wchodzi zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna. VTE jest jedną z wiodących przyczyn zachorowalności i śmiertelności na całym świecie, trzecim najczęstszym schorzeniem układu sercowo-naczyniowego po ostrym zespole wieńcowym i udarze mózgu.

Do niedawna podstawą profilaktyki i leczenia VTE były: heparyna niefrakcjonowana, heparyna drobnocząsteczkowa i warfaryna. Aktualnie substancje te są

stopniowo zastępowane przez doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (z. ang. non-vitamin K antagonist oral anticoagulants , NOACs).

Betrixaban jest bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, wyróżnia się spośród pozostałych NOACs nieznacznym udziałem nerek i wątroby w jego metabolizmie, oraz długim okresem półtrwania. Dnia 23 czerwca FDA i koncern Portola Pharmaceuticals ogłosiły zatwierdzenie betrixabanu w celu zmniejszenia ryzyka VTE u dorosłych hospitalizowanych z powodu ostrej choroby, z ograniczoną mobilnością lub innymi czynnikami ryzyka VTE. W swoim komunikacie FDA oświadczyła, że lek został zatwierdzony na podstawie danych z badania APEX (Acute Medically III VTE Prevention With Extended Duration Betrixaban trial).

W badaniu tym porównywano częstość występowania VTE i zgonów w ostrych chorych leczonych betriksabanem przez 35-42 dni lub enoksaparyną przez 6-14 dni. Wszyscy uczestnicy badania byli hospitalizowani z powodu: objawów niewydolności serca, niewydolności oddechowej, zakażenia (za wyjątkiem wstrząsu septycznego), zaburzeń reumatycznych lub udaru niedokrwienego. Stosowanie betrixabanu związane było z około 30% redukcją śmiertelnych lub nieodwracalnych zdarzeń niedokrwienych oraz krwawień w porównaniu z enoksaparyną stosowaną w dawce standardowej, a następnie kontynuowanej placebo.

**Słowa kluczowe:** doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K, nowe doustne antykoagulanty, betriksaban, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

### **Abstract**

Venous thromboembolism (VTE) is a disease that includes both deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), is an important cause of morbidity and mortality worldwide. VTE is the third most common cardiovascular illness after acute coronary syndrome and stroke.

Unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, and warfarin have been the foundation of venous thromboembolism (VTE) prevention and treatment but are being replaced step-by-step by recently approved non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs).

Betrixaban is a direct FXa inhibitor with clear pharmacological characteristics: minimal renal clearance, minimal hepatic metabolism, and long half-life. FDA and Portola Pharmaceuticals on June 23 announced the approval of betrixaban to reduce the risk of venous thromboembolism (VTE) in adults hospitalized for an acute medical illness who have restricted mobility or other risk factors for thromboembolic complications. FDA stated that it approved the drug on the basis of data from the Acute Medically Ill VTE Prevention With Extended Duration Betrixaban (APEX) trial.

The APEX trial compared thromboembolic event and death rates in acutely ill patients treated with betrixaban capsules for 35–42 days or subcutaneously administered enoxaparin for 6–14 days. All study participants had been hospitalized for heart failure, respiratory failure, infection without septic shock, rheumatic disorders, or ischemic stroke. Among hospitalized medically ill patients, extended-duration betrixaban demonstrates a favorable net clinical outcome and is associated with an  $\approx 30\%$  reduction in fatal or irreversible ischemic or bleeding events compared with standard-duration enoxaparin followed by placebo.

**Key words:** non-vitamin K oral anticoagulants, new oral anticoagulants, betrixaban, venous thromboembolism

## Wstęp

W skład pojęcia żylny choroby zakrzepowo - zatorowej (z ang. venous thromboembolism, VTE) wchodzi zakrzepica żył głębokich (z ang. deep vein thrombosis, DVT) oraz zatorowość płucna (z ang. pulmonary embolism, PE). VTE to trzecie najczęstsze schorzenie układu krążenia o rocznej częstości w populacjach europejskich od 104 do 183 przypadków na 100 000 mieszkańców. Częstość ta jest większa w przypadku Afroamerykanów, natomiast niższa w przypadku Azjatów [1].

VTE jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności i stanowi znaczne obciążenie ekonomiczne dla współczesnych systemów opieki zdrowotnej. W jednym z modeli epidemiologicznych, który opracowano na podstawie 455 milionów mieszkańców zamieszkujących w 2004 roku 6 krajów Unii Europejskiej, ponad 317 000 zgonów było związanych z VTE [2]. Śmiertelność 30-dniowa i roczna po epizodzie VTE w grupie

niewyselekcjonowanych pacjentów wynosiła kolejno 10,6% i 23,0%, natomiast w grupie pacjentów po pierwszym epizodzie DVT lub PE kolejno 3,0% i 31% [3,4]. Ryzyko nawrotu VTE po pierwszym epizodzie jej wystąpienia szacuje się na 25% w przeciągu pierwszych 10 lat [5].

Stopień ryzyka wystąpienia VTE zależy od stanu klinicznego pacjentka, czynników niemodyfikowalnych oraz od rodzaju interwencji, którym pacjent został poddany. Stanami o dużym ryzyku są: rozległy uraz, wymiana stawów (alloplastyka stawu biodrowego/kolanowego), uszkodzenie rdzenia kręgowego, zabieg chirurgiczny u chorego na nowotwór złośliwy i konieczność intensywnej opieki medycznej [6]. Czynniki ryzyka związanymi ze zwiększonym ryzykiem VTE są ponadto m.in. wiek >40lat, otyłość, ciąża i połów, długotrwałe unieruchomienie, ucisk na naczynia żyłne, ostre zakażenie, niewydolność serca w  $\geq$  III klasie wg NYHA, czy niewydolność oddechowa. Większość hospitalizowanych chorych obciążona jest  $\geq 1$  czynnikiem ryzyka, jednak co ważne podkreślenia choroba może wystąpić bez jakiegokolwiek czynnika ryzyka [6].

Profilaktykę pierwotną VTE zaczęto stosować kilkadziesiąt lat temu. W latach 70-tych i 80-tych stosowano heparynę niefrakcjonowaną (HNF) u pacjentów w okresie okołoperacyjnym, zwłaszcza u chorych poddawanych dużym zabiegom ortopedycznym. Jednak to dopiero wprowadzenie i upowszechnienie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz) - której działanie polega głównie na hamowaniu czynnika Xa oraz trombiny (IIa), umożliwiło znaczny postęp w profilaktyce VTE [7]. W drugiej połowie lat 90-tych udowodniono, że stosowanie profilaktyki VTE u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrych stanów internistycznych istotnie redukuje częstość jej występowania [8].

Pomimo przedstawionych wyżej faktów wyniki z badania ENDORSE informują, że w Polsce właściwą profilaktykę przeciwzakrzepową otrzymuje tylko ok. 65% pacjentów na oddziałach zabiegowych i 35% chorych, którzy byli leczeni zachowawczo [9].

### **Betriksaban – opis substancji**

Betriksaban to substancja opracowana przez koncern Portóla Pharmaceuticals Inc. Ta mała cząsteczka, ważąca 452 Da jest kompetencyjnym inhibitorem aktywnego czynnika X krzepnięcia (Xa). Betriksaban wyróżnia się spośród pozostałych NOACs nieznacznym

udziałem nerek (<7%) i wątroby (<1%) w jego metabolizmie, 82% wydalaniem w postaci niezmienionej z żółcią, co przekłada się jednak na zwiększoną częstość działań niepożądanych pod postacią: nudności, wymiotów, biegunek; oraz dłuższym biologicznym okresem półtrwania (37 godzin; czas spadku skuteczności działania przeciwzakrzepowego o połowę wynosi 20 godzin) [10]. Pozostałe cztery NOACs (apiksaban, eteksylan dabigatranu, rywaroksaban, edoksaban) mają podobne ograniczenia ich stosowanie: akumulację dawki w przypadku niewydolności nerek i wątroby, krótszy okres półtrwania - dlatego ominięcie już jednej dawki zwiększa ryzyko VTE, ponadto włączając do leczenia rywaroksaban, edoksaban, czy apiksaban należy pamiętać o ich metabolizmie związanym jest z cytochromem P450 [11–15]. Badania przedkliniczne dotyczące betriksabanu wykazały, że wywiera on działanie przeciwzakrzepowe zależnie od swojego stężenia; u ludzi stężenia betriksabanu w zakresie 5 – 25 ng/ml wydają się skutecznie hamować działanie czynnika Xa [16].

### **Betriksaban – badania kliniczne II i III fazy.**

#### **Badanie kliniczne II fazy - EXPERT [17]**

Badanie EXPERT było randomizowanym, otwartym badaniem mającym na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch dawek betriksabanu (15 i 40mg) – podawanego doustnie; dwa razy na dobę oraz enoksaparyny (30mg) – podawanej podskórnie; dwa razy na dobę, stosowanych celem profilaktyki VTE przez 10-14 dni od zabiegu. Do ostatecznej analizy wyników badania zakwalifikowano 214 pacjentów poddanych zabiegowi elektywnej endoprotezoplastyki stawu kolanowego. Punktem końcowym oceny skuteczności obrano incydent VTE (proksymalna zakrzepica żyła głębokich/zakrzepica żył głębokich operowanej kończyny/zatorowość płucna), który wystąpił podczas 10-14 dni stosowanego leczenia. Złożonym punktem końcowym oceny bezpieczeństwa było wystąpienie dużego krwawienia i/lub innego krwawienia istotnego klinicznie w okresie 48 godzin od zabiegu. Wystąpienie epizodu VTE obserwowano u 20% (14/70; 95% CI: 11.4%–31.3%), pacjentów stosujących betriksaban w dawce 15mg, u 15% (10/65; 95% CI: 7.6%–26.5%) chorych którzy stosowali betriksaban w dawce 40mg, oraz u 10% (4/40; 95% CI: 2.8%–23.7%) stosujących enoksaparynę. Punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo stosowania betriksabanu wystąpił

kolejno w 0% (95% CI: 0%–4.2%), 2.4% (95% CI: 0.3%–8.3%) i 7% (95% CI: 1.5%–19.1%) danej grupy, co podkreśliło bezpieczeństwo stosowania betriksaban w grupie pacjentów po endoprotezoplastyce stawu kolanowego.

### **Badanie kliniczne II fazy - EXPLORE-Xa [18]**

Badanie EXPLORE-Xa było randomizowanym badaniem mającym na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa trzech dawek betriksabanu podawanego raz dziennie (40, 60, 80 mg) lub warfaryny (wg INR 2.0 – 3.0). Średni follow-up wyniósł 147 dni, średnia punktacja w skali CHADS2 2.2 pkt. Grupa poddana analizie - 508 pacjentów z wywiadem migotania lub trzepotania przedsionków, którego epizod rozpoczął się lub wystąpił w roku poprzedzającym badanie i z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego. Kryterium wykluczenia z badania nie stanowiła niewydolność nerek, nie wymagająca dializoterapii. Głównym punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo była częstość wystąpienia dużych krwawień (spadek hemoglobiny o  $\geq 2$  g/dl, przetoczenie  $\geq 2$ j. krwi, krwawienie do krytycznego organu, krwawienie śmiertelne) i/lub lub innego krwawienia istotnego klinicznie (interwencja medyczna, nieplanowany kontakt z lekarzem, zaprzestanie leczenia, ból lub upośledzenie aktywności w życiu codziennym). Drugorzędowy, złożony punkt końcowy zawierał: krwawienie, zgon, udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zatorowość systemową.

Główny punkt końcowy wystąpił rzadziej w odniesieniu do wszystkich dawek betriksabanu (40, 60, 80 mg; częstość kolejno 0.78%, 3.94%, i 3.94%), w porównaniu do warfaryny (5.51%), jednak tylko w przypadku dawki 40mg różnica ta była istotna statystycznie (HR =0.14,  $p=0.04$ ). Nie oceniano istotności różnicy dla drugorzędowego, złożonego punktu końcowego z uwagi małą ilość zdarzeń – dwa udary niedokrwienne mózgu (60mg i 80mg betriksabanu) oraz dwa zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (40mg betriksabanu i warfaryna). Wnioskiem z badania była dobra tolerancja leczenia betriksabanem z podobną lub niższą częstością krwawień w stosunku do warfaryny.

### **Badanie kliniczne III fazy – APEX (The Acute Medically III Venous Thromboembolism Prevention with Extended Duration Betrixaban) [19]**

Badanie APEX było wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem, do którego włączono chorych hospitalizowanych z powodu ostrych schorzeń (niewydolność serca, niewydolność oddechowa, zapalenie płuc, zaostrzenie chorób reumatycznych choroba reumatyczna, udar niedokrwienny mózgu, sepsa), z ograniczoną mobilnością i innymi czynnikami ryzyka VTE.

Badanie miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa przedłużonego okresu profilaktyki VTE betriksabanem (160 dawki nasycającej i dalej 80 mg raz dziennie, podawany doustnie przez 35-42 dni) vs. enoksaparyna (40mg raz dziennie, podawana podskórnie przez 6-14 dni). Wszystkich chorych obserwowano jeszcze przez 25-35 dni od 42. dnia badania. Chorzy z klirensiem kreatyniny  $< 30$  ml/min otrzymali połowę powyższych dawek, natomiast niewydolność nerek z klirensiem nerek  $< 15$  ml/min lub wymagająca dializoterapii stanowiła kryterium wykluczenia z badania.

Pierwszorzędownym, złożonym punktem końcowym oceniającym skuteczność leczenia była: bezobjawowa, proksymalna DVT oceniana w przedziale 32 – 47 dni obserwacji; PE niezakończona zgonem, objawowa DVT i zgon związany z VTE, do których doszło podczas pierwszych 42 dni obserwacji. Bezpieczeństwo oceniono częstością dużych krwawień, które pojawiły się w okresie do 7 dni od zaprzestania stosowanie profilaktyki VTE. Analizę badania przeprowadzono na grupie 7513 pacjentów, którzy zostali przez autorów podzieleni na 3 kohorty: I – chorzy z podwyższonym stężeniem D-dimerów (2-krotnie powyżej górnej granicy normy), II - chorzy z podwyższonym stężeniem D-dimerów i wiekiem  $\geq 75$ lat, III – całość grupy badanej.

W kohorcie I punkt końcowy obserwowano u 6.9% chorych otrzymujących betriksaban i u 8.5% enoksaparynę (RR 0.81; 95%CI: 0.65–1.00;  $p=0.054$ ). W kohorcie II betriksaban istotnie redukował częstość występowania punktu końcowego, wynosiła ona kolejno u 5.6% i 7.1% chorych (RR 0.80; 95%CI 0.66-0.98;  $p=0.03$ ). Betriksaban istotnie redukował częstość wystąpienia punktu końcowego także dla całej badanej populacji kolejno o 5.3% i 7.0% (RR 0.76; 95%CI: 0.63-0.92;  $p=0.006$ ). Częstość dużych krwawień w badanej populacji wynosiła 0.7% u chorych leczonych betriksabanem i 0.6% w przypadku chorych leczonych enoksaparynę (RR 1.19; 95%CI 0.67-2.12;  $p=0.55$ ).

## APEX - analizy post hoc [20,21]

Gibson i wsp. dokonali analizy post hoc wyników badania APEX oceniając wpływ betriksabanu na częstość zdarzeń, które prowadzą do trwałego uszczerbku na zdrowiu lub do śmierci – punkt końcowy: śmiertelny krwotok, krwotok śródczaszkowy, zawał mięśnia sercowego, PE, udar niedokrwienny mózgu. Wpływ oceniono zarówno dla: a) okresu analizowanego w badaniu APEX, b) jak i dla całego okresu w którym obserwowano badaną populację z badania APEX (max.77 dni). U chorych z podwyższonym stężeniem D-dimerów betriksaban istotnie redukował częstość tych zdarzeń: a) o 4.80% vs. 3.54% w przypadku stosowania enoksaparyny (HR 0.73, NNT 79; p=0.033), oraz b) o 6.27% vs. 4.36% (HR 0.70, NNT 52; p=0.005).

W analizie przeprowadzonej przez Gibsona i wsp. dla całej populacji z badania APEX betriksaban istotnie redukował częstość punktu końcowego zarówno dla okresu a) o 4.08% vs. 2.90% dla enoksaparyny (HR 0.71, NNT 86; p=0.006), jak i okresu b) o 5.17% vs. 3.64% (HR 0.70, NNT 65; p=0.002). Powyższa analiza wykazała istotną redukcję częstości punktu końcowego dla betriksaban w porównaniu z enoksaparyną, co obserwowano zarówno dla okresu 35-42 dni, jak i 77 dni obserwacji (redukcja o około 30%) [21].

W kolejnej analizie post hoc wyników badania APEX przeprowadzonej przez Gibsona i wsp., oceniono skuteczność redukcji udarów mózgu (udary krwotoczne, udary niedokrwienne i udary z innej przyczyny) przez betriksaban vs. enoksaparyna. W grupie leczonych betriksabanem w okresie 77 dni obserwowano istotnie mniej udarów z dowolnej przyczyny (0.54% vs. 0.97%; RR 0.56; 95% CI 0.32-0.96, NNT 233; p = 0.032), jaki i udarów niedokrwiennych (0.48% vs. 0.91%; RR=0.53; 95% CI 0.30-0.94, NNT 233; p = 0.026) [20].

Powyższa analiza **była pierwszą**, która wykazała że lek z grupy NOACs redukuje ryzyko udaru niedokrwiennego pomimo nierozpoznanego migotania lub trzepotania przedsionków [22].

## Podsumowanie

- 1) VTE jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności i stanowi znaczne obciążenie ekonomiczne dla współczesnych systemów opieki zdrowotnej.
- 2) Betriksaban wyróżnia się spośród pozostałych NOACs nieznacznym udziałem nerek i wątroby w jego metabolizmie.



- 3) Dnia 23 czerwca 2017r. FDA na podstawie danych z badania APEX zatwierdziła betrixaban celem profilaktyki VTE u dorosłych hospitalizowanych z powodu ostrych schorzeń, z ograniczoną mobilnością i innymi czynnikami jej ryzyka VTE.

### **Piśmiennictwo**

- [1] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:3–14.
- [2] Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA i wsp. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756–764.
- [3] Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR i wsp. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med* 2013;832:13–21.
- [4] Søgaard KK, Schmidt M, Pedersen L i wsp. 30-Year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation* 2014;130:820–36.
- [5] Bamber L, Martinez C, Cohen AT i wsp. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost* 2014;112:255–263.
- [6] Zawilska K, Bała M Błędowski P i wsp. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – aktualizacja 2012. *Med Prak* 2012;wydanie sp:1–84.
- [7] Di Minno G Tufano A. Venous thromboembolism in the 3rd millenium: challenges to the management of venous thromboembolism in the elderly. *Haematologica* 2003;88:1–6.
- [8] Samama MM, Cohen AT, Darmon JY i wsp. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Engl J Med* 1999;341:793–800.
- [9] Musiał J, Sydor WJ i wsp. Ryzyko i profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych przyjętych w trybie nagłym do oddziałów internistycznych lub chirurgicznych – wyniki badania ENDORSE w Polsce. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118:555–562.

- [10] Hutchaleelaha A, Ye C, Song Y i wsp. Metabolism and disposition of betrixaban and its lack of interaction with major CYP enzymes. *Blood* 2012;365: 981-992.
- [11] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ i wsp. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–92.
- [12] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891.
- [13] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C. i wsp. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med.* 2011;364:806-817.
- [14] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151.
- [15] Eriksson BL, Quinlan DJ, Weitz JL. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. 2009;48:1–22.
- [16] Abe K, Siu G, Edwards S, i wsp. Animal models of thrombosis help predict the human therapeutic concentration of PRT54021, a potent oral factor Xa inhibitor. *Blood.* 2006;108:270.
- [17] Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL i wsp. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost* 2009;10:68–76.
- [18] Connolly SJ, Eikelboom J, Dorian P i wsp. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation : results of a phase 2 , randomized , dose-ranging study ( Explore-Xa ) *European Heart Journal* 2013;34:1498–1505.
- [19] Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ i wsp. , M.D., Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients *N Engl J Med* 2016;375:534-44.
- [20] Gibson CM, Chi G, Halaby R i wsp. Extended-Duration Betrixaban Reduces the Risk of Stroke Versus Standard-Dose Enoxaparin Among Hospitalized Medically Ill Patients: An APEX Trial Substudy (Acute Medically Ill Venous Thromboembolism Prevention With Extended Duration Betrixaban). *Circulation* 2017;14:648–55.

- [21] Gibson CM, Korjian S, Chi G i wsp. Comparison of Fatal or Irreversible Events With Extended-Duration Betrixaban Versus Standard Dose Enoxaparin in Acutely Ill Medical Patients: An APEX Trial Substudy. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:1-8.
- [22] Quinlan DJ, Eikelboom JW, Hart RG. Is There a Role for Betrixaban to Prevent Stroke in Medically Ill Patients? *Circulation.* 2017;135:656–658.