

新型凝血酶Xa因子抑制剂贝曲沙班的药理作用与临床评价

杨雪^{1,2}, 王钰^{2,3}, 封宇飞², 胡欣², 杨莉萍^{2*}

(1. 沈阳药科大学 生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016; 2. 北京医院 药学部 国家老年医学中心, 北京 100730; 3. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100083)

【摘要】 贝曲沙班是凝血酶Xa因子的直接抑制剂(FXa), 用于预防成年患者因中度至重度限制运动或其他危险因素而发生静脉血栓栓塞的新型口服抗凝药。本文就贝曲沙班的药理作用、药动学、临床评价和安全性等进行综述。

【关键词】 贝曲沙班; Xa因子; 静脉血栓栓塞

【中图分类号】 R973.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)12-0005-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.12.002

Pharmacological effects and clinical evaluation of a new oral anticoagulant: factor Xa inhibitor betrixaban

YANG Xue^{1,2}, WANG Yu^{2,3}, FENG Yu-fei², HU Xin², YANG Li-ping^{2*}

(1. College of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China; 3. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100083, China)

【Abstract】 Betrixaban is a factor Xa (FXa) inhibitor indicated for the prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in adult patients hospitalized for an acute medical illness who are at risk for thromboembolic complications due to moderate or severe restricted mobility and other risk factors for VTE. We introduced the pharmacological action, pharmacokinetics, clinical evaluation and safety of betrixaban in this paper.

【Key words】 betrixaban; factor Xa (FXa); venous thromboembolism (VTE)

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)主要指深静脉血栓形成和肺栓塞,是一种严重的临床问题。住院是发生静脉血栓栓塞的主要危险因素。目前已上市的Xa因子抑制剂有利伐沙班、阿哌沙班、依多沙班等。但是由于利伐沙班和阿哌沙班的代谢主要通过肾脏和肝脏两条途径,并且大部分是通过肾脏排泄,因此肾功能不全的患者需慎用。阿哌沙班约有70%经肝脏排泄,不适用于肝脏受损或胆红素升高的患者^[1]。

贝曲沙班(betrixaban, PRT054021, 商品名: BEVYXXA), 化学名: N-(5-氯-2-吡啶基)-2-(4-(N,N-二甲基甲脒基苯甲酰氨基))-5-甲氧基苯甲酰胺, 由Portola制药公司研发。2017年6月23日,

美国FDA批准其上市。

贝曲沙班是凝血酶Xa因子的直接抑制剂(FXa), 是用于预防成年患者因中度至重度限制运动或其他危险因素而发生VTE的新型口服抗凝药。本文就其药理作用、药动学特点、临床评价、安全性、用法用量及药物相互作用进行综述, 旨在为临床应用提供参考。

1 药理作用^[2]

贝曲沙班是一种口服的凝血酶Xa因子(FXa)抑制剂, 选择性抑制FXa活性且不需要辅助因子(如抗凝血酶III)。贝曲沙班抑制游离FXa和凝血酶原活性。通过直接抑制FXa, 降低凝血酶生成。

【收稿日期】 2018-06-21

【基金项目】 中央保健局课题(W2016ZD01)

【作者简介】 杨雪, 女, 硕士在读; 研究方向: 临床药学、网络药理学; Tel: 17601644069; E-mail: 13998318436@163.com

【通讯作者】 *杨莉萍, 女, 主任药师, 硕士生导师; 研究方向: 中西药网络药理, 临床药学, 药物基因组学; Tel: (010)85133638; E-mail: yanglp_2000@hotmail.com

对血小板聚集无直接影响。

凝血酶 Xa 因子处于凝血过程中内源性与外源性激活途径共同通路的上游交点，即凝血瀑布共同通路的起始，能将凝血酶原转化为凝血酶，最终导致纤维蛋白凝块的形成，是新型抗凝药物的重要靶点^[3]。贝曲沙班因较低的 hERG 通道亲和力，因而具有维持其抑制因子 Xa 的能力^[4]。

2 药动学^[2]

口服贝曲沙班 80 mg，吸收迅速，3~4 h 达峰浓度，口服生物利用度为 34%，表观分布容积为 32 L·kg⁻¹。体外血浆蛋白结合率为 60%。半衰期较长，可到 19~27 h。高脂饮食可降低其口服生物利用度。研究表明，当分别摄入低脂（900 cal，20% 脂肪）或高脂肪（900 cal，60% 脂肪）食物， C_{max} 和 AUC 相比空腹状态下均减少。其中，低脂饮食下， C_{max} 和 AUC 平均为空腹状态下的 70%、61%；而高脂饮食下， C_{max} 和 AUC 平均为空腹状态下的 50% 和 48%。食物对贝曲沙班药代动力学的影响可持续 6 h。贝曲沙班是 P-糖蛋白的底物。单次递增剂量研究显示，在预期的治疗剂量范围内，剂量增加 2 倍，暴露量增加 3 倍。连续给药，6 d 达稳态。

贝曲沙班在人血浆中主要以原形存在。少量由不依赖 P450 肝药酶的水解产生两种非活性代谢产物，共约占循环药物总量的 15%~18%。贝曲沙班的特点之一是其肝脏代谢率极低（<1%），有不到 1% 的次要代谢物通过 CYP1A1、1A2、2B6、2C9、2C19、2D6 和 3A4 代谢，因此相对于同类作用机制的其他药物，本品具有极低的肝毒性。

贝曲沙班主要通过胃肠道途径消除，其中，85% 随粪便排泄，11% 随尿液排出。另一项贝曲沙班以静脉注射方式给药的研究结果显示，该药 17.8% 以原形从尿液中排出。男性与女性之间的贝曲沙班药代动力学无显著区别。

3 临床评价

一项随机、双盲的 II 期临床研究（Explor-Xa）^[5]，评估比较了贝曲沙班与华法林在正在接受或符合维生素 K 拮抗剂治疗的房颤患者中的安全性和耐受性。受试者来自于门诊招募新发的或既往非瓣膜性房颤的患者。筛选标准如下：年龄 > 18 岁的男性或

女性，在报名的时候有房颤或心房扑动，或报名前 1 年内通过心电图、节奏、起搏器、或其他检查有心房颤动或心房扑动的记录，或具有一个或多个风险因素如服用维生素 K 拮抗剂抗凝导致中风的迹象。使用华法林的受试者在随机分组时需要 INR < 2.2。主要排除标准：体重 < 40 kg，需血液透析或腹膜透析，可逆转原因导致的房颤，活动性出血，先天性或后天性出血障碍史或血管畸形；近 6 个月颅内、腹膜后或眼内出血史；其他原因导致出血的高风险，包括重大肝病；需要长期抗凝的房颤以外的疾病；持续的不受控制的高血压。在正式的药物相互作用研究之前，服用维拉帕米的患者被排除在外。与其他新的 Xa 因子抑制剂的类似研究不同，Explor-Xa 研究允许纳入肾功能不全患者，除非其正在进行透析治疗。

508 例符合筛选条件的受试者随机分配到 4 个治疗组，比例为 1:1:1:1，分别是贝曲沙班 40、60、80 mg·d⁻¹ 组及华法林治疗组。受试者随机口服贝曲沙班 40、60、80 mg·d⁻¹，或每日 1 次华法林（目标 INR 为 2.0~3.0）。分配贝曲沙班或是华法林是非盲的，但贝曲沙班剂量之间是双盲的。采用动态随机化方法，把不同国家、同时服用阿司匹林或已经服用过华法林的患者进行分配和平衡。共有 127 例患者来自加拿大，369 例来自美国，12 例来自德国。在研究期间，允许服用阿司匹林（最多 162 mg·d⁻¹）、氯吡格雷、噻氯匹定、任何伴随药物，允许接受研究者认为必要的治疗。由于尚未进行与维拉帕米之间的药物相互作用研究，故不允许服用维拉帕米。在第 0、1、2、4、8 周，对研究对象进行筛查评估，此后每 2 个月 1 次，并持续最多 1 年。分别有 113 例、119 例、117 例和 113 例患者完成了至少 90 d 的贝曲沙班 40、60 和 80 mg·d⁻¹ 和华法林随访。最长随访时间为 329 d，中位随访时间为 150 d。本研究主要评价指标为发生大出血或临床相关非大出血（clinically relevant non-major bleeding, CRNM）的时间。次要指标为出血（包括大出血、慢性出血和其他报告的出血）以及死亡、缺血性或非缺血性中风、心肌梗死或其他系统性栓塞的发生时间。

研究结果表明，服用贝曲沙班 40、60、80 mg 和华法林发生大出血或 CRNM 出血的患者分别为 1、5、5 和 7 例。也就是说，与华法林治疗组的终点事

件发生率相比, 不同剂量贝曲沙班组中, 贝曲沙班 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗组的终点事件发生率最低 ($P = 0.04$, $95\% \text{ CI}: 0.017 \sim 1.135$)。贝曲沙班 $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组与贝曲沙班 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组, 2 者终点事件发生率与华法林组的终点事件接近。贝曲沙班 40 、 60 、 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组和华法林组的任何出血事件的结果分别为 22、32、24 和 40 例。贝曲沙班 40 、 60 、 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组和华法林组最小出血事件分别为 22、28、23、36 例。贝曲沙班 $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组、贝曲沙班 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组分别发生了 1 例卒中 (均为缺血性), 贝曲沙班 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组及华法林组分别有 1 例患者死亡, 均死于血管性疾病。在研究过程中未发生心肌梗死、全身栓塞事件或心肺栓塞。另外, 同时与华法林对照组相比, 贝曲沙班 60 、 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组腹泻发生率较高, 而贝曲沙班 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组则基本没有腹泻发生^[6]。本试验最终得出, 在具有中风风险的房颤患者中, 贝曲沙班具有良好的耐受性, 且与华法林相比, 贝曲沙班具有相似或者更低的出血风险。

最新大规模双盲、对照、国际多中心的 APEX 试验 (acute medically III venous thromboembolism prevention with extended duration betrixaban trial, APEX)^[7], 比较了长期使用贝曲沙班 ($35 \sim 42 \text{ d}$) 与短期使用依诺肝素 ($6 \sim 14 \text{ d}$) 在预防具有静脉血栓栓塞危险因素急性危重住院人群静脉血栓栓塞事件的疗效及安全性差异。评估 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 贝曲沙班与 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 贝曲沙班, 相对于标准剂量依诺肝素的药代动力学、有效性和安全性。被随机分到贝曲沙班组的患者, 首先依诺肝素皮下注射安慰剂每日 1 次, 疗程为 $6 \sim 14 \text{ d}$, 并给予口服贝曲沙班, 首次给予贝曲沙班负荷剂量 160 mg , 随后给予维持剂量 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 疗程为 $35 \sim 42 \text{ d}$ 。被随机分到依诺肝素组的患者, 首先给予依诺肝素 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 皮下注射, 疗程 $6 \sim 14 \text{ d}$, 并给予贝曲沙班安慰剂口服, 每日 1 次, 疗程为 $35 \sim 42 \text{ d}$ 。重度肾功能损害的病人 ($15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} < \text{CL}_{\text{Cr}} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 剂量减半, 即给予依诺肝素皮下注射 20 mg , 每日 1 次, 以及贝曲沙班口服负荷剂量 80 mg 、维持剂量 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。对于同时服用 P-gp 抑制剂的患者, 贝曲沙班剂量减半, 即负荷剂量 80 mg 、维持剂量 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 而依诺肝素剂量不变, 即 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 皮下注射。

本研究对所有入组患者的主要疗效指标进行评估。主要疗效指标包括在 $35 \sim 42 \text{ d}$ 内无症状中心性深静脉血栓形成、症状性近端或远端深静脉血栓形成、症状性非致死性肺栓塞, 以及在第 1 天到第 42 天内由静脉血栓栓塞导致的死亡。主要安全指标指在给予维持剂量的贝曲沙班或贝曲沙班安慰剂之后的 7 d 内任何时间点发生的国际血栓与止血学会 (International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISIH) 大出血。主要安全指标在安全人群中进行评估, 安全人群包括接受了至少 1 次研究药物的所有患者。本研究也评价了 ISIH 临床相关的非大出血与微小出血。

队列 1 是被测试的第 1 组, 同时也是最重要的一组, 包括由当地实验室评估测定 D-二聚体 (d-dimer) $\geq 2 \times$ 正常值上限 (ULN) 的患者。如果结果有显著性差异, 那么就评估队列 2, 队列 2 包括 D-二聚体 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 或者年龄 > 75 岁的患者。如果队列 2 的分析仍然有显著性差异, 那么就分析队列 3。队列 3 人群包括在指定的时间窗内集合了所有主要疗效终点的患者。

本研究结果显示, 在队列 2 中, 贝曲沙班 80 mg 的主要疗效结果显著低于依诺肝素 ($P = 0.023$)。在所有受试者人群 (即队列 3) 中, 同样的, 贝曲沙班 80 mg 的主要疗效结果显著低于依诺肝素。该主要疗效结果在队列 3 中 80 mg 的多个亚组中间一致, 无显著差异。与 80 mg 贝曲沙班相反, 无论是在队列 1 ($P = 0.80$)、队列 2 ($P = 0.80$)、队列 3 ($P = 0.84$) 中, 40 mg 贝曲沙班在主要疗效指标方面与依诺肝素均无显著差异。在队列 1 中, 接受 80 mg 贝曲沙班治疗的患者的症状性事件明显少于接受依诺肝素治疗的受试者 ($P = 0.037$)。在队列 2、3 中接受 80 mg 贝曲沙班的受试者中症状性事件同样减少了。与 80 mg 贝曲沙班相反, 在症状性事件方面, 3 个队列分析的结果中, 40 mg 贝曲沙班组与依诺肝素均无显著性差异。

最终, 本研究得出结论: 在 3 个不同的队列中, 80 mg 贝曲沙班的疗效相对于标准剂量的依诺肝素均有所提高, 并且大出血风险未增加。然而, 40 mg 贝曲沙班疗效没有提高。在伴随 D-二聚体水平升高的急性病患者中, 贝曲沙班疗程延长与依诺肝素标准组之间的主要疗效结果指标无显著性差异。然而对比队列 1 的分析结果, 在 2 个更大的队

列（队列 2 与队列 3）研究中，贝曲沙班具有明显的优势，说明贝曲沙班或许对 D-二聚体持续升高的老年患者和总体人群有潜在益处。

4 安全性^[2]

临床研究发现，本品最常见的不良反应（发病率 >5%）是出血，主要不良反应是大剂量服用时出现的恶心、呕吐、腹泻等消化道症状。

APEX 研究还评估了贝曲沙班的安全性^[8]，其中 3716 例患者接受贝曲沙班的中位时间为 36 d，3716 例患者接受依诺肝素治疗的中位时间为 9 d。2 组患者均随访安全性（包括出血事件）长达 77 d。在队列 1 中，贝曲沙班组与依诺肝素组之间的大出血事件发生率无显著性差异（ $P=0.72$ ）。在队列 2 中，贝曲沙班组与依诺肝素组之间的大出血事件发生率也无显著性差异（ $P=0.56$ ）。在全部人群（即队列 3）中，贝曲沙班组与依诺肝素组之间的大出血事件发生率亦无显著性差异（ $P=0.55$ ）。即无论是贝曲沙班 80 mg，还是 40 mg，在出血方面与依诺肝素无显著差异。在队列 1 中，贝曲沙班组大出血与临床相关非大出血事件总发生率显著高于依诺肝素组（ $P=0.009$ ）。在队列 2 中，贝曲沙班组大出血与 CRNMB 事件总发生率也显著高于依诺肝素组（ $P<0.001$ ）。全人群分析中，贝曲沙班组大出血与 CRNMB 事件总发生率显著高于依诺肝素组（ $P<0.001$ ）。由以上结果可以看出，在大出血与 CRNMB 事件总发生率方面，贝曲沙班相比依诺肝素有所增加且差异显著。

重度肾功能不全患者和合用 P-gp 患者接受 40 mg 贝曲沙班和 20 mg 依诺肝素患者停药 7 d 后出血事件发生率，重度肾功能不全患者组分别有 150 例使用贝曲沙班、125 例使用依诺肝素，其大出血事件发生率分别为：3 例（2%）、1 例（0.8%）；CRNM 出血事件发生率分别为：6 例（4%）、2 例（1.6%）。合用 P-gp 抑制剂患者组分别有 542 例使用贝曲沙班、527 例使用依诺肝素。其大出血事件发生率分别为 6 例（1.11%）、4 例（0.76%），CRNM 出血事件发生率分别为 20 例（3.69%）、3 例（0.57%）。从中可以看出，无论是重度肾功能不全者，还是合用 P-gp 抑制剂患者，40 mg 贝曲沙班的出血事件发生率均高于 20 mg 依诺肝素。

将 APEX 研究受试者中发生率 $\geq 2\%$ 的不良反

应分为出血相关不良反应组和非出血相关不良反应组。贝曲沙班组、依诺肝素组的出血相关不良反应组发生例数与比例分别：鼻出血 58 例（2%）、24 例（1%），血尿 62 例（2%）、28 例（1%）；非出血相关不良反应组：尿路感染 123 例（3%）、87 例（2%），便秘 110 例（3%）、102 例（3%），低血钾 93 例（3%）、84 例（2%），高血压 89 例（2%）、80 例（2%），头痛 74 例（2%）、59 例（2%），恶心 67 例（2%）、56 例（2%），腹泻 64 例（2%）、61 例（2%）。从中可以看出，在 APEX 试验中，无论是出血相关不良反应，还是非出血相关不良反应，贝曲沙班组发生的例数均高于依诺肝素组。

EXPERT 试验^[9]是一项随机、多中心、平行的小组研究，评估贝曲沙班在全膝关节置换术后患者中的抗血栓潜力和安全性。175 例患者按照 2:2:1 比例分为 3 组，随机分别口服贝曲沙班 15 mg（每日 2 次， $n=70$ ），口服贝曲沙班 40 mg，（每日 2 次， $n=65$ ），或皮下注射依诺肝素 30 mg（每 12 小时 1 次， $n=40$ ），持续 10~14 d。主要安全性结果为治疗后的 48 h 内大出血和临床相关的非大出血。总体而言，罕见出血，贝曲沙班 15 mg 组未发生出血，依诺肝素组发生 1 例大出血及 2 例与临床相关非大出血事件，贝曲沙班 40 mg 组发生 2 例与临床相关非大出血事件。EXPERT 研究表明，在所研究的剂量下，贝曲沙班对膝关节置换术病人表现出较好的耐受性。

一个四周期交叉研究中^[10]，96 名健康成人被随机分配为 4 组，给予单次 80 mg 和 160 mg 剂量的贝曲沙班（分别为治疗量和双倍治疗量）、安慰剂、莫西沙星 400 mg（阳性对照）。记录给药前和给药后 1、2、3、3、4、5、6、8、12、16 和 24 h 的心电图。试验结果显示，2 组不同剂量的贝曲沙班在所有时间点，QTcI 的主要变化均 < 10 ms；贝曲沙班血浆浓度和 QT 间期的相关性证实贝曲沙班对 QT 没有影响。因此，贝曲沙班在治疗和高于治疗剂量不引起 QTcI 间隔或其他心电图参数的临床相关变化。

5 药物相互作用^[2]

P-gp 抑制剂（如胺碘酮、阿奇霉素、维拉帕米、酮康唑、克拉霉素）增加贝曲沙班血药浓度。

同时使用影响止血的药物会增加出血的风险。这些药物包括阿司匹林和其他抗血小板药物、其他抗凝剂、肝素、溶栓药物、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂和非甾体抗炎药。

6 用法用量^[2]

本品初始剂量 160 mg, 随后维持剂量每日 80 mg, 每日 1 次, 每日同一时间随餐服用。建议的治疗时间为 35 ~ 42 d。严重肾功能不全的患者 ($15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \leq \text{Clcr} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 的推荐剂量为: 一个初始的单剂量 80 mg, 随后 40 mg, 每日 1 次, 建议疗程为 35 ~ 42 d。与 P-gp 抑制同时使用本药的患者, 初始剂量 80 mg, 随后 40 mg, 每日 1 次, 建议疗程为 35 ~ 42 d。

7 小结

贝曲沙班是美国 FDA 批准上市的第 5 个新型口服抗凝药。与目前上市的新型抗凝药相比, 具有一些独特的药代动力学特点, 包括低肾清除率, 最小的细胞色素 P450 酶系统代谢率和长半衰期。低肾清除率可以使其在肾功能不全患者中安全使用; 极低的肝 P450 酶系统代谢率, 可以使其在肝功能不全的患者中安全使用, 且较少与依赖肝脏代谢的药物发生药物相互作用。较长的半衰期, 意味着无需进行凝血监测、安全性较高, 只需每日服用 1 次即可达到治疗效果, 从而提高患者服药的依从性^[11]。然而由于其较长的半衰期, 比较突出且需要关注的问题是贝曲沙班缺乏有效地拮抗剂^[12]。总之, 从药物代谢动力学特点以及目前的临床试验上来说, 贝曲沙班是比较安全的新口服抗凝药, 但是仍需要更多的大样本的临床试验、更全面地评估其安全性。

【参考文献】

- [1] 曲迪. 抗凝血 Xa 因子直接抑制药研究进展[J]. 药学研究, 2012, 31(2):102-104.
- [2] FDA. BEVYXXA [EB/OL]. (2017-06-23) [2018-01-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208383s0011bl.pdf.
- [3] 李秋明, 李玲. 抗凝药物新焦点: Xa 因子直接抑制剂利伐沙班[J]. 药学实践杂志, 2010, 28(1):1-2, 47.
- [4] Wishart D S, Feunang Y D, Guo A C, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 46(D1):D1074-D1082.
- [5] Connolly S J, Eikelboom J, Dorian P, et al. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa)[J]. Eur Heart J, 2013, 34(20):1498-1505.
- [6] 王兵, 刘颖, 刘登科, 等. 直接 Xa 因子抑制剂贝曲沙班[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(2):217-221.
- [7] Gibson C M, Halaby R, Korjian S, et al. The safety and efficacy of full-versus reduced-dose betrixaban in the acute medically ill VTE (venous thromboembolism) prevention with extended-duration betrixaban (APEX) trial[J]. Am Heart J, 2017(185):93-100.
- [8] Cohen A T, Harrington R A, Goldhaber S Z, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients[J]. N Engl J Med, 2016, 375(6):534-544.
- [9] Garland S G, DeRemer C E, Smith S M, et al. Betrixaban: a new oral factor Xa inhibitor for extended venous thromboembolism prophylaxis in high-risk hospitalized patients[J]. Ann Pharmacother, 2018, 52(6):554-561.
- [10] Morganroth J, Gretler D D, Hollenbach S J, et al. Absence of QTc prolongation with betrixaban: a randomized, double-blind, placebo and positive-controlled thorough ECG study[J]. Expert Opin Pharmacother, 2013, 14(1):5-13.
- [11] Palladino M, Merli G, Thomson L. Evaluation of the oral direct factor Xa inhibitor-betrixaban[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2013, 22(11):1465-1472.
- [12] Thoenes M, Minguet J, Bramlage K, et al. Betrixaban: the next direct factor Xa inhibitor[J]. Expert Rev Hematol, 2016, 9(12):1111-1117.