

Antitrombotik ve Antikoagülan Kullanım İlkeleri

Antithrombotic and Anticoagulant Usage Policies

Muzaffer DEMİR, Emre TEKGÜNDÜZ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Edirne

Heparin, heparin türevleri ve varfarin son 50 yıldır trombozun önlenmesi ve tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler venöz tromboembolizmin hem profilaksisinde ve hem de tedavisinde standart heparine alternatif olarak kullanılmaktadır. Uzun dönem antikoagülasyonda varfarin hala altın standarttır. Ancak bu ilaçların kullanımlarını sınırlayan bazı sorunları vardır. Bu sorunları gidermek için yeni parenteral ve oral yolla kullanılabilen ilaçların çalışmaları devam etmektedir. Parenteral yolla kullanılabilen FXa inhibitörleri (idraparinux ve idraparinux-biotin kompleksi) ve varfarine alternatif akut etkili oral ilaçlar (rivaroxaban ve dabigatran) ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Rivaroxaban ve dabigatran ortopedik cerrahide VTE profilaksisinde kısa süreli kullanımlar için onay almıştır.

Anahtar sözcükler: Antikoagülanlar; antitrombotikler; venöz tromboembolizm; varfarin; düşük molekül ağırlıklı heparinler.

Heparin, heparin-derived compounds and warfarin have been successfully used for the prevention and treatment of venous thromboembolism during last 50 years. Low-molecular-weight heparins are alternative drugs to unfractionated heparin because of pharmacokinetic and pharmacodynamic features nowadays. Warfarin is still a gold standard anticoagulant oral agent. However, there are some limitations of these mentioned drugs. It is needed the new oral and parenteral anticoagulant drugs to solve these limitations. There are several preclinical and clinical studies on efficacy and safety of new drugs such as parenteral FXa inhibitors (idraparinux and idraparinux-biotin complex) and oral FXa inhibitor (rivaroxaban-Xiralto) and oral FIIa inhibitor (dabigatran-Pradaxa). Both rivaroxaban and dabigatran are newly approved for short term usage on the prevention of VTE during orthopedic procedures such as hip and knee replacement.

Key words: Anticoagulants; antithrombotics; venous thromboembolism; warfarin; low molecular weight heparins.

Tromboembolik olaylar günümüzde en önemli ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Aterosklerotik ve venöz trombotik olaylardaki risk etmenlerinin belirlenmesi trombozun patogenetik mekanizmalarının anlaşılmasında büyük katkılar yapmıştır. Risk faktörlerine yönelik önlemlerin alınması yanında trombotik olaylardan korunma ve tedavi aşamasında farmakolojik önlemlerin yeri tartışmasızdır. Bilinen parenteral ve oral antitrombotiklerin yanında günümüzde hedef moleküllere yönelik sentetik antitrombotikler kullanım alanına girmiştir.

Parenteral-antitrombine bağımlı bir tedavi seçeneği olan heparin ve oral kullanımı olan varfarin temel antikoagülan ilaçlardır. Her iki antikoagülan ilacın etkililik-güvenlik özellikleri oldukça iyi bilinmektedir. Heparin ve varfarin kullanımının en önemli sakıncaları kanamaya yol açmaları (güvenlik sorunu) ve laboratuvar izleminin (etkililik sorunu) gerekliliğidir. Heparinin molekül yapısının iyice anlaşılmasından sonra ve teknolojinin yardımı ile daha düşük molekül ağırlıklı heparinlerin elde edilmesi ile, kanama riskinin az olduğu, labora-

İletişim adresi (Correspondence): Dr. Muzaffer Demir, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, 22030 Edirne. Tel: 0284 - 235 10 41 Faks (Fax): 0284 - 235 10 41 e-posta (e-mail): mdemir@trakya.edu.tr

*© Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Ekin Tıbbi Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
© Medical Journal of Trakya University. Published by Ekin Medical Publishing. All rights reserved.*

tuvar izlemi gerektirmeyen (belli durumlar dışında) ve günde bir-iki kez deri altı yolu ile kullanılabilen düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) günlük yaşamımızda kullanıma sunulmuştur.^[1] Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin de etkililik-güvenlik özellikleri iyi bilinmektedir. Akut dönem antikoagülasyon için uygun adaylar olan heparin ve DMAH'lerin kullanımlarında hala belli sorunlar vardır. Venöz tromboembolizmin (VTE) tekrarlamasını engelleme veya atrial fibrilasyonu olan hastalarda iskemik inme profilaksisi gibi uzun dönem antikoagülasyonda hala tek seçenek olarak elimizde varfarin bulunmaktadır. Bu durumlar göz önüne alındığında gerek erken, gerekse uzun dönem antikoagülasyonda yeni ajanlara ihtiyaç vardır. Bu yazımızda antikoagülasyonda karşımıza çıkan sorunlara pratik yaklaşımlar, kullanımda olan ajanlar ve gelecekte reçetelerimize girme potansiyeli olan ajanlar konusunda kısaca bilgi verilecektir.

ANTİTROMBOTİK-ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KAVRAMI

İn vivo tromboz oluşumunu engelleyen ve in vitro pıhtılaşma testlerini bozan ilaçlar hem antitrombotik, hem de antikoagülan ilaçlardır. Heparin ve varfarin bu grubun özelliklerini taşıyan ilaçlardır ve laboratuvar izlemi gerektirirler. İn vivo trombozu engelleyen fakat in vitro pıhtılaşma testlerini bozmayan ilaçlar antitrombotik olup, antikoagülan değildirler (Örn; DMAH'ler). İn vitro testleri kullanımlarında bozmadıklarından laboratuvar izlemi gerektirmezler fakat güçlü antitrombotik etkileri vardır. Aspirin ve klopidogrel gibi antitrombositer ilaçları da antitrombotik olarak kabul etmek gerekir.^[2]

PARENTERAL-ORAL KULLANIM

İlk 24 saatte yeterli antitrombotik etki yaratılması VTE tekrarlamasını ve hastada ortaya çıkabilecek post-trombotik sendrom riskini oldukça azaltmaktadır.^[3] Bu nedenle akut antikoagülasyon gerekmektedir. Heparin infüzyonu ve DMAH'lerin kullanımı günümüzde var olan seçeneklerimizdendir.^[4] Heparin infüzyonu öncesi bolus yapma, devamlı infüzyon gerekliliği nedeniyle hastaneye yatırma, etkililiği-güvenliğini sağlama amacı ile altı saatte bir aPTZ ve her gün trombosit sayısı sayma (heparine bağlı trombositopeni yan etkisi;HİT) ve etkililiği için antitrombine ihtiyaç duyması gibi durumlar heparinin en önemli sınırlamalarıdır. Bunların yanında heparinin nötralize edilebilmesi (protamin sülfat ile tama yakın oranda) ve polifarmasötik etkili (antiinflamatuvar, antimetastatik, antiproliferatif etki gibi) olması ise en önemli avantajlarıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler bildirilen bu sınırlamaların çoğunu ortadan kaldırmıştır, ancak etkililik için hala antitrombine ihtiyaç duymaktadır ve nötralizasyonu (protamin sülfat ile) yaklaşık %50 oranında sağlanabilmektedir. 2000'li yılların başında kullanıma giren heparin zincirinin antitrombine bağlanan pentasakkarit molekülü olan fondaparinux ise, parenteral yolla günde tek doz olarak kullanılmakta,

antitrombine ihtiyaç duymakta ve protamin ile nötralize edilememektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparinler ve fondaparinux'un vücuttan atılımı böbrek yolu ile olmakta, böbrek yetersizliği durumlarında özellikle kreatinin klirensi 30 ml/dakikanın altında olduğu durumlarda doz ayarlaması yapılmaktadır. Ancak DMAH'ler grubundan olan tinzaparinin böbrek yetersizliğinde birikici etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

2008 American College of Chest Physicians'in önerdiği tedavi protokolleri arasında deri altı yolu ile standart heparin tedavisi de vardır. Standart heparin tedavisi iki yolla uygulanabilir. a) 5000 Ü intravenöz bolus yapıp, ilk gün 17500 Ü 12 saat ara ile deri altına verilir. Ertesi gün ise aPTZ veya anti-Faktör Xa aktivitesine göre ayarlama yapılır. b) Sabit doz izlem olmadan 333 U/kg standart heparin yapılır ve ardından günde iki kez 250 U/kg dozunda verilir.

Ülkemizde ticari olarak bulunmayan, etkililik için antitrombine ihtiyaç duymayan, parenteral kullanılabilen direkt trombin inhibitörleri olan hirudin, hirudin türevleri (rekombinant formu ve bivaluridin) ve argatroban mevcuttur. Genellikle heparinin kullanılmadığı (HİT) durumlarda alternatif ajanlar olarak onay almışlardır. Yine ülkemizde olmayan ve antitrombine ihtiyaç duyan bir diğer parenteral ilaç ise, heparinoid olan danaparoiddir. Danaparoid de HİT tedavisinde kullanım alanı bulmuştur.^[1]

Oral antikoagülan olan varfarin akut etkili olmadığından, heparin-DMAH kullanımı ile yeterli antikoagülasyon sağlandıktan sonra uzun dönemde kullanılmaktadır. Bilindiği gibi varfarin vitamin K metabolizmasını etkileyerek antikoagülasyon yapmaktadır. Varfarin metabolizması diyetdeki vitamin K içeriğinden oldukça etkilenmektedir. Varfarinin bir diğer önemli sınırlaması ise, metabolizmasını sağlayan enzimlerin diğer ilaçlarla etkileşiminin görülmesidir. Sitokrom P450 ve vitamin K epoksid redüktaz (VKOR) enzimini etkileyen ilaçlar varfarinin etkililiğini ya azaltmakta ya da arttırmaktadır. Varfarinin etkililik-güvenlik profilini sağlamak için düzenli bir şekilde protrombin zamanı, aktivitesi ve uluslararası normalleştirilmiş oran (International Normalized Ratio; INR) ile izlenmesi gerekmektedir. Laboratuvar işlemlerinin tam standardize olmaması sorunlar yaratmakta, her ne kadar INR ölçümü ile bu sıkıntılar azaltılmış ise de, hala devam etmektedir. Bu nedenler dolayısı ile varfarine alternatif olabilecek oral ajanların araştırılması devam etmektedir. Çok yakın bir gelecekte (2009-2010 gibi) varfarine alternatif olabilecek Faktör Xa ve Faktör IIa inhibitörleri ticari olarak bulunabilecektir. Ancak bu ilaçların kısa dönem yan etki profili bilinmemekte, uzun dönemde ise ne gibi sorunlar yaratacağı bilinmemektedir. Dünya antikoagülan ilaç piyasası çok yakın geçmişte bir ximelağatran tecrübesi yaşamıştır. Anti-Faktör IIa etkili bir oral ajan olan ximeleğatran, karaciğer toksitesi nedeniyle Faz III çalışmalarından sonra piyasadan çekilmiştir. Bu ilaçların bir diğer önemli sorunu

ise nötralizan ajanların olmamasıdır.^[7] Yine Ximelagatran benzeri bir ajan olan (anti-IIa etkili) dabigatran etexilat (Pradaxa®) kalça ve diz protez ameliyatlarında VTE profilaksisi endikasyonunda Mayıs 2009'da Avrupa Birliği ülkelerinde onay almıştır. Aynı endikasyonlarda anti-Xa etkili oral bir ajan olan rivaroxaban (Xarelto®) ise Temmuz 2008'de Avrupa İlaç Dairesi'nden, Mart 2009'da FDA'dan ve Nisan 2009'da ise NICE'dan aynı endikasyondan onay almıştır. Bu iki ajanın varfarinin yerine uzun dönem antikoagülasyonda endikasyon alabilmesi için Faz III çalışmaları devam etmektedir.

ANTİTROMBOTİK ETKİ İÇİN HEDEF MOLEKÜL NE OLMALIDIR?

Bilindiği üzere antitrombotikler anti-FXa veya anti-Faktör IIa etkilidirler. Heparin hem anti-FXa hem de anti-FIIa etkisi gösterirken, DMAH'ler ağırlıklı olarak anti-FXa etkilidirler.^[8] Ağırlıklı olarak anti-FXa etkisi hem heparin kadar etkili hem de heparinden daha güvenlidir. Fondaparinux ise sadece anti-FXa etkisi gösterir. Bu bulgular da gösteriyor ki, Faktör Xa inhibisyon için iyi bir hedef moleküldür. Faktör IIa (trombin) inhibisyonu da güçlü bir antitrombotik etki yaratır. Bu çıkarım hem heparinin hem de direkt trombin inhibitörlerinin (hirudin-türevleri, argatroban, oral ajan ximelagatranın) etkililiğinden elde edilmiştir.^[7] Heparin ve hirudin tedavisi sırasında yüksek oranda kanama görülmesi FIIa molekülünü FXa'ya göre hedef molekül aday olarak daha geride bırakmaktadır. Ancak oral antitrombin etkili ximelagatran türevidir olan dabigatranın da etkili olduğunu, kanama oluşturuvcu etkisinin kabul edilebilir düzeyde görüldüğünü bildiren Faz II çalışmaları vardır. Ortopedik endikasyonda Faz III çalışmaları da ilacın etkili olduğunu göstermiştir.

Uzun dönem antikoagülasyonda her gün parenteral ilaç kullanımı yerine, gelecekte haftada tek bir enjeksiyonla yeterli antitrombotik etki oluşturabilecek alternatifler de sıradadır. Bir pentasakkarit türevidir olan idraparinux, antitrombine bağımlı yarılanma ömrü yaklaşık 80 saat olan ve haftada bir kullanım seçeneği veren bir FXa inhibitörüdür.^[9] Derin ven trombozu tekrarlamasını önlemede uzun dönemde kullanımının etkinliği gösterilmiştir. İdraparinuxun nötralizasyon sorunu ise, moleküle biotin-avidin kompleksinin bağlanmasından ve bu etkisinden yararlanarak çözülmeye çalışılmaktadır.

Yine FXa inhibisyonu yapan ancak oral olarak kullanılabilen bir ajan olan rivaroxaban (Xarelto®) yukarıda da bildirildiği gibi dünyada değişik düzenleme kuruluşlarından onay almıştır. Fakat uzun dönem antikoagülasyonda etkililikleri hala tartışmalı olup, çalışmaların sonuçları beklenmektedir.^[10] Venöz tromboembolizm tedavisi ve uzun dönemde arteriyel tromboz profilaksisinde etkililikleri gösterilebilirse iyi bir seçenek olabilecek gibi görünmektedir.

Bildirilen ajanlar dışında daha pek çok anti-FXa ve anti-FIIa inhibitörleri deneysel ve erken dönem klinik çalışmaları

larda araştırılmaktadır. Trombositleri, pıhtılaşmayı ve fibrinolitik sistemi etkileyen pek çok molekül de mevcuttur.

VENÖZ TROMBOEMBOLİZM PROFİLAKSİNDE ANTİKOAGÜLASYON

Venöz tromboembolizm profilaksisi kavramı uzun yıllardır bilinmesine rağmen dünyada ne kadar profilaksi yapılıyor sorusuna yanıt son yıllarda aranmaktadır. Çok merkezli ve uluslararası çalışmalarda hem cerrahi hem de dahili olgularda dünyanın her yerinde yeterli profilaksi yapılmadığı görülmüştür. Profilaksi kavramını iki farklı endikasyonda (cerrahi olgular ve dahili olgular olarak) değerlendirilmekte yarar vardır. Cerrahi olgularda profilaksinin etkililiği uzun yıllardır bilinmesine rağmen, dahili olgularda daha yeni yeni farkına varılmaktadır. İster cerrahi isterse dahili olgular olsun, mutlaka VTE oluşumu için bir risk değerlendirmesi yapılması gerekmektedir. Düşük riskli olgularda erken mobilizasyon ve mekanik önlemler (basıncı çorap ve aralıklı havalı basınç uygulanması gibi) yeterli olabilmekte iken, orta ve yüksek riskli gruplarda farmakolojik yöntemlerin mekanik yöntemlere üstünlüğü kanıtlanmıştır.^[11] Venöz tromboembolizm tablosunun önlenmesi yeterli bir profilaksi protokolünün uygulanmasından geçer. Cerrahi ve dahili olguların birbirinden farklılıkları olmasına rağmen, olguların taşıdığı kalıcı genetik risk faktörleri her iki durum için de geçerlidir. Ortopedik işlemler ve kanser cerrahisi, cerrahi olgularda çok önemli risk artışları getirmektedir. Dahili olgularda altta yatan nedenin kanser ve/veya inflamatuvar hastalık olması, bu olguların genelde yaşlı ve düşükün olması (üç günden uzun yatağa bağlı olması gibi) riskleri arttırmaktadır. Genetik yatkınlık açısından genç yaşta ve alışılmadık anatomik bölgelerde trombozun görülmesi, trombozun tekrarlaması ve ailede trombozun olması gibi durumlar değerlendirilmelidir. Sonuçta risk değerlendirilmesinde, geçici, tedavi edilebilir riskler yanında kalıcı olan riskler de göz önüne alınmalıdır.

Farmakolojik profilakside günümüzde uygulama kolaylığı, tek doz-kiloya bağımlı olmayan doz kullanımı ve cerrahi öncesi-sonrası kullanımı nedeniyle DMAH'ler tercih edilmektedir. Uzman görüşü bildiren rehberlerde heparin ve varfarin seçeneklerinin olmasına rağmen öncelik sırası bu bildirilen yararları nedeniyle DMAH'lere verilmiştir.

Bazı ülkelerde DVT profilaksisi ülke sağlık politikası olarak kabul edilmiş ve güvenli hastaneler oluşturulmaya başlanmıştır. Bu politikayı geliştiren ülkeler VTE'nin önemli bir ekonomik ve sosyal problem olduğunu kabul eden ülkelerdir.^[12] Ülkemizde de bireysel çabalarla belirli bölgelerde gerek cerrahi ve gerekse dahili olgularda VTE profilaksisi yapılmaya başlanmıştır.

Profilakside antikoagülasyonun zamanı da (cerrahi işlem öncesi-sonrası) ayrı bir tartışma konusudur.

Aslında patofizyolojik olarak düşünüldüğünde işlem öncesi antikoagülasyon uygulamak daha doğru gibi gelmektedir. Ancak cerrahların işlem sırasında ve sonrasında kanama korkusu ve işlemin bu nedenle başarısız olması haklı bir gerekçe olarak kabul edilmektedir. Avrupa ekolünde genellikle işlem öncesi, Kuzey Amerika yaklaşımında ise profilaksi işlem sonrası yapılmaktadır. Cerrahi işlem öncesi kanamayı kabul edilebilir düzeyde arttırmasına rağmen profilaksinin işlem öncesi ve sonrasında kullanılması arasında tromboz açısından bir fark bulunmamıştır. İşlem sonrasında ise kanama kontrolünden 12-24 saat sonra başlanması önerilmektedir.

VENÖZ TROMBOEMBOLİZM TEDAVİSİNDE ANTİKOAGÜLASYON

Aslında en fazla hataların yapıldığı temel konu VTE tedavisidir. Venöz tromboembolizmin geç dönemde de komplikasyona yol açabildiği, tekrarlayabildiği, geç dönemde de hastayı öldürebildiği ve yaşam kalitesini ileri derecede bozabilecek tablolar yarattığı unutulmamalıdır. Bu bilgi ile uzun dönem tedavisinin iyi bilinmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Akut VTE tedavisinin iki ilaçla yapıldığı iyi bilinen bir konudur. Akut antikoagülasyonda ilk 24 saatte yeterli antikoagülasyonun DMAH'lerle sağlandığı ispatlanmıştır.^[4,8] Heparin infüzyonu ile bu etkiyi yaratmak çok güçlü bir çaba gerektirmektedir. Akut dönemde tek başına varfarinin verilmeyeceği de şüphe götürmez bir gerçektir. Heparin veya DMAH başlandıktan sonra protrombin zamanı kontrolü ile birinci veya ikinci gün varfarin başlanır. Rehberler birinci gün varfarin başlanmasını önerir. Ancak yeterli antikoagülasyon yapmadığınızı düşünüyorsanız, ikinci gün başlamak daha doğru olacaktır. Çünkü yeterli antikoagülasyon yapmadan varfarin vermeniz varfarine bağlı deri nekrozlarının oluşmasına yol açabilmektedir. Beş ila yedi günlük heparinizasyon sonrası iki gün arda INR değeriniz ikinin üzerinde ise heparini kesip varfarin ile devam etmeniz gerekmektedir. Heparinin 5 ila 10 gün verilmesinin bir farkı görülmediğinden 5-7 gün olarak önerilir. Varfarinin ne kadar süre ile verilmesi sorunu hala tartışma konusudur. Bu durumda hastanın taşıdığı kalıcı riskler, VTE oluşumuna yol açan geçici risk ve işlemler göz önünde bulundurulmalıdır. Geçici riskleri olan ve kalıcı riski olmayan olgularda 3-6 aylık sürenin yeterli olabildiği bildirilmiştir. Ancak özellikle birden fazla genetik risk taşıyanlarda veya antifosfolipid sendromu gibi geçici olmayan edinsel tablolarda tedavi süresinin daha uzun tutulması hatta yaşam boyu olması önerilmektedir.

Venöz tromboembolizm olgularının 10 yılda toplam olarak %30'u tekrarlayabilmektedir ve iyi tedavi edilmeyen olguların yaklaşık üçte birinde ise post-trombotik sendrom gelişmektedir. Bu derecede önemli bir sorunda ilacı kestiğinizde trombozun tekrarlama riskini gösterebilecek bir göstergenin olup olmayacağı araştırılmıştır. Son yıllarda in vivo trombozu gösterebilen ve bir fibrin yıkım ürünü olan D-dimerin kullanılıp kullanılmayacağı incelenmiştir. Antikoagülasyona son verilen has-

talarda bir ay sonra D-dimer düzeyinin yüksek olmasının olmayanlara göre üç kat daha fazla VTE tekrar riski oluşturduğu görülmüştür.^[13] Ancak rehberlerde bu verinin nasıl kullanılabileceği açık değildir. Tekrarlama olasılığını gösteren bir diğer belirleyici tromboz sonrası trombozun kalıcı olması yani trombozun rekanalize olmamasıdır. İtalyanların yaptığı DUCAS^[14] çalışmasında rezidüel ven trombozu olan olgularda tedavi süresini 12 aya kadar uzatılsa bile tekrarlama riski %19.3'tür. Sadece üç ay tedavi olan ve rezidüel trombozu olmayan olgularda ise tekrarlama riski %1.3'tür.

ARTERYEL TROMBOZDA TABLO NASILDIR?

Akut koroner sendromda DMAH'ler ve fondaparinux'un gerek ST elevasyonsuz ve gerekse ST elevasyonlu durumlarda etkililiği son yıllarda oldukça çalışılmış ve etkililikleri gösterilmiştir. Girişimsel kardiyojide (anjiyografi, stent uygulamaları gibi) bivaluridin yurt dışında onay almıştır. Bunun yanında yeni FXa inhibitörleri (Otamixaban gibi) ve doku faktörü yolu inhibitörlerinin (NAPc-2 gibi) etkililik-güvenliklerini değerlendiren erken dönem klinik çalışmalar yapılmaktadır. Açık kalp ameliyatları için heparin hala vazgeçilmez bir antikoagülan ajan olarak yerini korumaktadır. Çünkü yarılanma ömrünün doza bağımlı-kısa olması, kolay nötralize edilebilmesi ve erken-uzun dönem komplikasyonları iyi bilinen bir ajan olması yeni ajanlara bir üstünlük sağlamaktadır.

SONUÇ

Günlük yaşamda iyi tanıdığımız etkililik-güvenlik profilini iyi bildiğimiz ilaçların kullanımında tedavi çoğunlukla başarılıdır. Elbette şu anda kullandığımız antitrombotik-antikoagülan ajanların sıkıntıları vardır ve yeni ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak sadece yeni diye veya bazı özellikleri iyi diye hemen tercih edilmesi gerektiği de açıkça ortadadır. Yeterli bilgi birikimi olduğunda alternatif ilaçlar profilaksi ve tedavide uygun yerlerini alacaklardır. Tromboz patogeneğinde pek çok sistemin rol oynadığı göz önüne alındığında (kanserli olguda VTE görülmesi gibi) sadece bir noktaya-hedefe etkili ilaçların polifarmasötik etkili ilaçlara karşı üstünlüğünün daha az olabileceği de gözden kaçırılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fareed J, Hoppensteadt DA, Fareed D, Demir M, Wahi R, Clarke M, et al. Survival of heparins, oral anticoagulants, and aspirin after the year 2010. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:58-73.
2. Demir M. Antikoagülan tedavi: dünü, bugünü, yarını. V. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi Kitabı, İstanbul: May Matbaacılık Ltd Şti; 2004. s. 223-32.
3. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Valentine KA. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:2562-8.

4. Demir M. Derin ven trombozunun ideal tedavisi nasıl olmalıdır? İçinde: Bozkurt K, Yıldırım M, editörler. Kronik venöz yetersizlik. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. s. 71-80.
5. Fareed J, Jeske WP, Walenga JM, Hoppensteadt DA, Ahmad S, Demir M. From heparin to heparinomimetics. Turk J Haematol 2000;17(3 Suppl):48-67.
6. Demir M, Iqbal O, Hoppensteadt DA, Fareed J. Monitoring of high dose low molecular weight heparins for anticoagulation during interventional procedure. Turk J Haematol 2000;17(3 Suppl): 159-68.
7. Becattini C, Agnelli G, Emmerich J, Bura A, Weitz JI. Initial treatment of venous thromboembolism. Thromb Haemost 2006;96:242-50.
8. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
9. Weitz JI. Emerging anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. Thromb Haemost 2006;96:274-84.
10. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, Haas S, Huisman MV, Hull RD, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. Circulation 2007;116:180-7.
11. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlébologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). Int Angiol 2006;25:101-61.
12. Amin AN, Stemkowski S, Lin J, Yang G. Preventing venous thromboembolism in US hospitals: are surgical patients receiving appropriate prophylaxis? Thromb Haemost 2008;99:796-7.
13. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med 2006;355:1780-9.
14. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. Blood 2008;112:511-5.