

# Thromboemboliás betegségek és véralvadásgátlás

## Indikációk, lehetőségek, gyakorlati problémák

Sas Géza

ANTICOAGULATION  
AND THROMBOEMBOLIC DISEASES  
– INDICATIONS, PROBLEMS AND PRACTICAL ASPECTS

A kis molekulatömegű (LMW) heparinok széles körű alkalmazása hazánkban is elősegítette a thromboemboliák megelőzését és kezelését. Elterjedésük főleg egyszerű klinikai alkalmazásuknak és az előállító cégek aktív promóciójának köszönhető. A „szükségtelenné váló” laboratóriumi kontroll (valójában annak hiánya) különösen a terápiás alkalmazás során okozhat olykor súlyos szövődeményeket (vérzést, thromboemboliát stb.). Ezért a nem frakcionált heparinnal végzett kezelés javasolható az akut mélyvéna-thrombosisok azon eseteiben, amelyeknél különösen nagy a vérzésveszély vagy a bizonytalanság, mert jobban ellenőrizhető, és szükség esetén az alvadásgátlás azonnal megszüntethető. Az utóbbi években jelentősen bővült a tartós alvadásgátló kezelés indikációja. Egyre emelkedik azoknak a betegeknek a száma, akik pitvarfibrilláció vagy egy korábbi vénás thromboembolia miatt tartós alvadásgátlásra szorulnak. Ezeknél a betegségeknél nagy, multicentrikus randomizált vizsgálatok bizonyították a tartós kumarinkezelés hatásosságát a thromboemboliák megelőzésében. A warfarin – kedvező farmakológiai tulajdonságai miatt – különösen alkalmas a tartós alvadásgátlás fenntartására. A direkt trombininhibitor melagatran (és szájon át adható formája, a ximelagatran) új korszakot nyithat a thromboemboliák megelőzésében és kezelésében. Kedvező farmakológiai tulajdonságuk és egyszerű alkalmazhatóságuk a jövő anti-thromboticumává tehetik, ha kedvező lesz az áruk, illetve a támogatottságuk.

**heparinok, fondaparinux, anti-K-vitaminok, warfarin, melagatran, tartós alvadásgátlás**

The widespread application of the LMW heparins promoted the prevention and therapy of the thromboembolic diseases in Hungary. Their propagation is mainly due to their simple clinical application and the active promotion of the producing pharmaceutical companies. However, the recommended “unnecessary” (in the reality the lack of) laboratory control may cause severe complications (bleeding, thromboembolism etc.) sometimes especially at the therapeutic application. For this reason, unfractionated (UF) heparin is advised in case of acute deep vein thrombosis when a patient is in the particular danger of bleeding because of its better controllability and the opportunity to stop anticoagulation immediately. In recent years, the indication of the long-term anticoagulation therapy expanded significantly. The number of patients is ever growing who need continuous anticoagulation because of atrial fibrillation or venous thromboembolic episode taken place earlier. Large randomised multicenter trials proved the efficacy of prolonged coumarin therapy in the prevention of recurrence of thromboembolic episodes in these diseases. Due to its advantageous pharmacological characteristics warfarin is especially suitable for the attainment of continuous anticoagulation.

The direct thrombin inhibitor melagatran (and its orally applicable form, ximelagatran) may open a new era in the prophylaxis and therapy of the thromboembolic diseases. Its advantageous pharmacological characteristics and its simple application may make them to the antithrombotics of the future in case of a reasonable price and/or subsidisation.

**heparins, fondaparinux, anti-K vitamins, warfarin, melagatran, long-term anticoagulation**

dr. Sas Géza (levelezési cím/correspondence): Szt. Rókus Kórház,  
I. Belgyógyászati Osztály, Hemosztazeológiai Részleg/Hospital St. Rókus,  
1st Department of Internal Medicine, Division of Haemostaseology  
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2.

Érkezett: 2004. március 3.    Elfogadva: 2004. március 30.

A közlemény címe egy monográfiáé is lehetne; e tanulmány – elsősorban terjedelmi okokból – azonban csak azokra a kérdésekre szorítkozik, amelyek a klinikai gyakorlat számára a legfontosabbnak tarthatók, és valóban a legutóbbi években kerültek az érdeklődés homlokterébe. A thromboemboliás megbetegedések a klinikum szinte valamennyi ágazatának fontos témáját képezik, ezért jogos az igény, hogy áttekintsük az általánosnak ítélt aktuális problémákat. Az artériás keringésben fellépő thrombosisokkal kapcsolatos kérdéseket nem érintjük és a tankönyvi adatokat vagy a szakmai állásfoglalások evidenciáit sem tárgyaljuk.

A közlemény megírására tett megtisztelő felkérés nyilván annak a négy évtizeden át folyamatosan kifejtett gyakorló klinikusi, tudományos és oktatói tevékenységnek szól, amelyet a thromboemboliás megbetegedések kórtanának, diagnosztikájának és a kezelésének terén folytattam. Ez alatt az emberi léptékkal viszonylag hosszúnak mondható idő alatt munkatársaimmal hatalmas fejlődés tevékeny tanúi lehettünk. Örömmre szolgál, hogy több korai felvetésünket – így például az antikoaguláns kezelés időtartamára tett javaslatunkat – az idő teljes mértékben igazolta. Az évek folyamán számos nehézséggel és buktatóval kellett szembenézzünk; ezek biztosan nem mondhatók speciálisnak, a jelenkori medicina általános problémáinak eseti leképződését alkották (nagy részük jelenleg is aktuális, számbavételük szintén tanulságos).

## A heparin és derivátumai

E lap hasábjain 1999-ben részletesen tárgyaltam a kis molekulatömegű (LMW) heparinok klinikai alkalmazásával kapcsolatos problémákat (1). Az elsősorban a terápiás alkalmazásukra vonatkozó akkori felvetéseimet ma is igaznak érzem, és aggályaimat újabb irodalmi adatok is alátámasztják. Egy meta-analízis szerint nem bizonyítható az,

hogy a terápiás alkalmazás során a kis molekulatömegű heparinok felülmúlnák a hagyományos heparint (2). Nemrég derült ki, hogy a hagyományos, nem frakcionált heparint a kis molekulatömegű heparinokkal összehasonlító klinikai tanulmányokban csaknem mindig az optimálisnál kisebb heparinadagokat alkalmaztak (3). Az utóbbi 10-15 évben forgalomba hozott trombolasztikaszítmények heparinérzékenysége ugyanis meghaladja a korábban használtakét, ezért az optimálisnak tartott aktivált parciális trombolasztin idő (aPTI) tartománya, az 1,5–2,5-szeres megnyúlás a kontrollhoz képest

már kisebb heparinadagokkal elérhető. Ez magyarázza, hogy a heparin átlagos napi dózisa ezekben a vizsgálatokban általában 30 000 IU alatt volt, holott korábbi

vizsgálatokból tudjuk, hogy ennek ezt az értéket meg kell haladnia.

Kétségtelen, hogy a kis molekulatömegű heparinok nagy szolgálatot tettek a thromboprophylaxis általános elterjedésében és ezáltal a kedvezőtlen hazai epidemiológiai adatok javításában, azonban az olykor nagyon is szükséges laboratóriumi kontroll hiánya, a protaminnal végzett neutralizáció elégtelensége még a megelőzésben is okozhat gondokat, tragédiákat. Konziliáriusi tevékenységem során azóta is láttam olyan eseteket, amelyeknél a készítmény előírászerű alkalmazása mellett lépett fel – szerencsére ritkán – fatális vérzés vagy tüdőembólia olyan betegeknek, akiknél a hagyományos heparinnal talán el tudták volna kerülni a végzetes kimenetelt. A nem frakcionált heparin – különösen infúziós adás mellett – sokkal szabályozhatóbb alvadásgátlást eredményez, mert hatása az aPTI mérésével folyamatosan nyomon követhető, és ha mégis vérzés lép fel, a vérvalvadásgátlás protamin adásával azonnal megszüntethető. Ezért most is ajánlható, hogy azoknál a betegeknek, akiknél különösen számíthatunk vérzéses szövődményekre, vagy bizonytalan a kis molekulatömegű heparin alvadásgátló hatásának mértéke, nem frakcionált heparinnal kezeljük a thromboemboliát, és megelőzésre is azt használják. Gastrointestinalis vérzés, veseelégtelenség, súlyos májműködési zavar esetén is felléphet thrombosis. Antifoszfolipid-szindrómában, politraumatisációt szenvedett betegeknek változó a hiperkoaguláció és a vérzékenység mértéke; a nagyon sovány vagy az éppenséggel túlsúlyos egyéneknél is különbözhet a heparinigény, ezért ilyenkor célszerű a kezelést vagy a megelőzést nem frakcionált heparinnal folytatni. Vegyük figyelembe, hogy a kis molekulatömegű heparinokra is érvényes a III-as fázisú vizsgálatok közös nehézsége, hogy e tanulmányokból a „problémás” betegeket eleve kirekesztik, így a náluk fellépő gyógyszerhatások nem képezik a szponzorált közlemények tárgyát, azokat esetleg csak a néma boncjegyzőkönyvek rögzítik.

Akár kis molekulatömegű, akár nem frakcionált heparint adunk, a kezelés megkezdése előtt tájékozódjunk arról, hogy részesült e már a beteg előzőleg heparinkezelésben. Ugyanis a nem frakcionált heparinok viszonylag gyakrabban, a kis molekulatömegű heparinok ritkábban – immunmechanizmus révén – thrombocytopeniát (heparin induced thrombocytopenia, HIT) váltanak ki; ennek azonban – a vérlemezkeszám csökkenése mellett – a fő veszélye az akár fatális kimenetelű artériás thrombosis esetleges fellépése (4). Az előzetes heparinexpozíció magyarázza azt a jelenséget, hogy a belgyógyászok csak nagyon ritkán, míg a szívsebészek viszonylag gyakrabban találkoznak e körképpel. A cardiopulmonalis bypass alkalmazó műtétek előtt néhány héttel általában szívkatéterezést végeznek; ilyenkor is kap a beteg heparint, így aztán éppen az immunreakció csúcán kerül sor az újabb heparinexpozícióra.

Az utóbbi években egyértelműen bizonyították, hogy a nagy ortopédiai műtéteknél (csípő- és térdízületi plasztika) nem elég a 10-12 napig tartó profilaxis

Nem frakcionált heparinnal végzett kezelés javasolható az akut mélyvéna-thrombosisok azon eseteiben, amelyeknél különösen nagy a vérzésveszély.

kis molekulatömegű heparinnal, hanem azt 30–42 napig fenn kell tartani (5, 6). A daganatok miatt végzett műtéteknél is különlegesen nagy a thrombosisveszély, ezért ilyen esetekben is javasolják a prolongált profilaxist kis molekulatömegű heparinnal. Ismert tény, hogy a daganatos megbetegedések mellett fellépő thromboemboliák kezelésére a kumarinvegyületek a heparinnal kevésbé hatásosak (7).

A kis molekulatömegű heparinok a belátható jövőben is domináló szerepet játszanak a terhesek thromboprophylaxisában és kezelésében. Ezen az indikációs területen még az újabb direkt trombininhibitorok (például ximelagatran) sem fogják kiszorítani a placentán át nem jutó kis molekulatömegű heparinokat, amelyekkel – a hiperkoaguláció mértékétől függően adagolva – biztonságosan és eredményesen előzhetjük meg a thromboemboliás szövődményeket (8).

A kis molekulatömegű heparinokkal ellentétben nem természetes forrásból – a nem frakcionált heparinból –, hanem szintetikus úton állították elő a thrombosis kezelésének és megelőzésének új lehetőségét képező pentaszacharidot, a fondaparinuxot. A fondaparinux ezért csak olyan értelemben tekinthető heparinszármazéknak, hogy szintézisét a heparin struktúrájának tisztázása tette lehetővé; ez a pentaszacharid a heparinnak az a legkisebb egysége, amely az antitrombinhoz kötődve gyorsítja az aktivált FX (FXa) inaktiválását, de a trombin inaktiválását már nem képes fokozni.

A szintén sc. injekcióban adható fondaparinuxot a preklinikai vizsgálatok után először a thromboprophylaxisban alkalmazták. Hatékonyságát csípő- és térdízületi műtétek kapcsán enoxaparinnal (9, 10), hasi műtéteknél dalteparinnal hasonlították össze (11). Az ortopédiai műtéteknél a profilaktikus hatás jóval meghaladta az enoxaparinét, a hasi beavatkozásoknál egyenértékűnek mutatkozott. Bár az ortopédiai műtéteknél az előállítók szerint bizonyított a pentaszacharid elsőbbsége a kis molekulatömegű heparinnal szemben, ezt azonban kétségbe vonták (12). A kételkedés alapját az a tény képezi, hogy ezekben a vizsgálatokban a műtét utáni 11. napon végzett venográfia alapján határozták meg azt, hogy kinél lépett fel thrombosis. Kétszer gyakrabban találtak így vérrögösödést az enoxaparinnal kezelték közt a fondaparinuxcsoporthoz képest. Ezzel szemben a klinikai tüneteket is okozó thromboembolia 47%-kal több betegnél fordult elő a fondaparinuxszal kezelték közt, és a vérzéses szövődmények is gyakoribbak voltak e csoportban.

A terápiás felhasználásról is megjelentek már az első közlemények. A MATISSE tanulmány során a fondaparinuxot a nem frakcionált heparinnal hasonlították össze akut tüdőembólia kezelésében (13). A napi egy alkalommal sc. adott fondaparinux dózisát a testsúly alapján határozták meg: a betegek napi 5, 7,5 vagy 10 mg-ot kaptak. A heparint infúzióban az aPTI-től függően adták mindaddig, amíg az orális anti-K-vitaminnal el nem érték a terápiás INR-értéket. A vizsgálat lényegében

a kétféle kezelés egyenértékűségét mutatta, a fondaparinuxszal kezeltéknél valamivel kevesebb thromboembolia-recidíva fordult elő, de ugyanilyen kismértékben a vérzéses szövődmények száma is náluk volt nagyobb. Az eddig végzett klinikai vizsgálatok alapján a thrombosisok kezelésében és megelőzésében egyelőre nem határozhatjuk meg a fondaparinux helyét. Kétségtelen előnye a napi egyszeri alkalmazás, hátránya, hogy injekcióban kell adni, nincs specifikus antidotuma és igen drága.

A heparinnal kapcsolatos kérdések befejezéseként érdemes arról szólni, hogy a klinikai gyakorlatban melyik készítményt alkalmazzuk. A nem frakcionált és a kis molekulatömegű heparin előnyeiről és hátrányairól már szóltam; jelenleg inkább az egyes kis molekulatömegű heparinok előállítói közt folyik a versengés a felhasználók megnyeréséért. Közvetlen összehasonlító vizsgálatot ezekkel a készítményekkel nem végeztek, ilyen a jövőben sem várható, így csak véleményekre szorítkozhatunk. A vezető szaktekintélyek szerint bár a kis molekulatömegű heparinok kémiaiilag különbözőek, farmakokinetikájuk eltérő, a klinikai hatásosságot (thromboprophylaxis) és a mellékhatásokat (vérzés) illetően nincsen kimutatható lényeges különbség köztük. *Hirsch*, a thrombosiskutató kanadai doyenje ezt így fejezte ki: „At a clinical level, there is no convincing evidence that there are differences among LMWH ... the choice of agent will be driven by cost considerations” (14). (Klinikai szinten nincsen meggyőző bizonyíték arra, hogy különbség lenne az LMWH-k között, a választás anyagi megfontoláson alapul majd). A megfontolás mindenki- nek lelkiismerete szerint ajánlott...

## Az anti-K-vitaminok

Az akut thromboemboliák kezelésében és megelőzésében ma még nélkülözhetetlenek azok a gyógyszerek, amelyek indirekt módon, a véralvadáshoz szükséges tényezők képződésének gátlása révén fejtik ki antikoaguláns hatásukat. A kumarinvegyületek a K-vitamin anyagcseréjének gátlása révén akadályozzák több, egyebek közt a véralvadásban szerepet játszó fehérje, például a protrombin szintézisét. Mivel ez a hatás dóziszfüggő, ezért alkalmazhatók a vér fokozott alvadákonyságának kontrollált szabályozására. Az antikoaguláns hatás közvetett, időben csak napok múlva bekövetkező kifejlődése miatt ezek a szerek alkalmatlanok az akut thromboemboliák hatékony kezelésére, azonban arra jók, hogy az iniciális heparinkezelést követően megakadályozzák a thrombus növekedését, recidíváját vagy egy frissen kialakuló vérrög leszakadását, az embolisatiót. Hazánkban évtizedek óta az acenokumarolt használjuk, míg a nyugati – főleg angolszász – országokban szinte kizárólagosan a warfarint alkalmaz-

A kis molekulatömegű heparinok a belátható jövőben is domináló szerepet játszanak a terhesek thromboprophylaxisában és kezelésében.

Az idiopathiás akut thromboemboliák esetében nem elegendő a hat hónapig tartó antikoaguláns terápia: a recidíva megelőzése céljából tovább kell azt folytatni.

zák e célra. A két gyógyszer sajátosságai azonban több vonatkozásban eltérőek. A kumarinokkal kapcsolatos klinikai tapasztalatok túlnyomó többségét – gyógyszerkölcsonhatások, klinikai hatékonyság és biztonságosság a különböző alkalmazási területeken stb. – warfarinnal nyerték, és az így nyert adatokat vitték át a többi kumarinra, így az acenokumarolra is. E bizonytalanságon kívül a warfarin hazai hiánya sokszor okozott gondot a gyakorlatban. Akadályozta – legalábbis nehezítette – az ország részvételét a nagy nemzetközi tanulmányokban a gyógyszerkipróbálások során, amelyekben a warfarint használták a magától értetődő kiegészítő antikoagulánsnak. Másrészt a külföldről érkező, warfarinterápiára állított betegek ellátása is komoly nehézséget jelentett. Mivel a warfarint Magyarországon is törzskönyvezték, így remélhető a hazai elérhetősége, ezért a

warfarin egyes sajátosságairól részletesebben írok. Főleg az acenokumaroltól való eltéréseket említem, a farmakológiai részleteket illetően korábbi tanulmányokra utalok (15).

A warfarin elsősorban farmakokinetikájában és farmakodinamikájában különbözik az acenokumaroltól: véralvadást gátló hatása lassabban alakul ki és lassabban is szűnik meg, mint az acenokumarolé, ezt főleg a hosszabb felezési idő magyarázza (40 versus 10 óra). A warfarin gyorsan és teljesen felszívódik a bélcsatornából, per os adás esetén hozzávetőleg négy óra múlva mérhető a vérben a csúcskoncentráció. Az alvadást gátló hatás azonban csak másnap jelentkezik, maximuma (az egyszeri adag után) 3-4 nap múlva észlelhető, ez aztán csak lassan, több nap után, fokozatosan szűnik meg. Ez a lassúbb hatáskifejtés és -elimináció teszi előnyössé a warfarint a tartós antikoaguláns kezelés végzésére, mert általa a kívánt mértékű alvadást gátlás (INR: 2,0–3,0 közt) stabilabban biztosítható, mint az acenokumarollal. A gyógyszer bevitelének egyszeri elfelejtése vagy egy súlyosabb diétahiba – például egy nagyobb salátaadag elfogyasztása – kevésbé befolyásolja a protrombinszintet, mint az acenokumarol esetében. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alvadást gátlás stabilitása jelentősen fokozza annak eredményességét, és a vérzéses szövödményeket is a minimumon tartja. Minél nagyobb a terápiás szintű alvadást gátló napok aránya az attól eltérőktől (time in therapeutic range, TTR), annál eredményesebb és biztonságosabb az antikoaguláns kezelés. Természetesen ennek minőségét még számos egyéb tényező is befolyásolja (compliance stb.); az alvadást gátló kezelés acenokumarollal is folytatható jól és warfarinnal rosszul, azonban az elméletileg nyújtott és a gyakorlat által is bizonyított előnyt nem szabad kihasználatlanul hagyni (16). A warfarinra is érvényes az a szabály, hogy minden betegnél egyénileg kell megállapítsuk a megfelelő véralvadást biztosító dózist. Ezt számos belső (például enzimpolimor-

fizmus) és külső (például a táplálék  $K_1$ -vitamin-tartalma) tényező magyarázza. Ezért a warfarinkezelés beállítása után is szükség van meghatározott időközönként laboratóriumi kontrollvizsgálatra, a kellő véralvadást gátlás biztosítása céljából – ezt az adag növelésével vagy csökkentésével érjük el. Ha valamilyen okból csökkenteni akarjuk az INR értékét (például 5,0 fölé emelkedett, vagy foghúzás szükséges stb.), az acenokumaroltól eltérően nem elég egy napra kihagyni a warfarint, hanem per os kis adagban  $K_1$ -vitamint kell adni (1,0–2,5 mg) (17).

A warfarinkezelést többnyire akut thromboembolia kapcsán állítjuk be. Eltérően az acenokumaroltól, a lassúbb hatáskifejtés miatt már a heparinkezelés elkezdésével egy időben, az első napon indítjuk a warfarin adását is. Átlagos testsúly esetén a kezdő dózis napi 5 mg, ezt a következő napokon is folytatjuk, a protrombinidő (illetve az INR) alakulásától függően. Ha a protrombinidő kezd megnyúlni, csökkentjük a warfarinadagot; ha azonban 3-4 nap alatt sincs változás, folytathatjuk a napi 5 mg adását, vagy emelhetjük is a dózist. E kezdeti szakaszban naponta végzünk laboratóriumi kontrollt; ha elértük a kívánt INR-tartományt (2,0–3,0) és ezt a meghatározott warfarinadaggal fenn is tudjuk tartani, fokozatosan ritkíthatjuk a vérvételeket. A tartós antikoaguláns kezelés ellenőrzésére általában 4-5 hetes intervallumokat ajánlanak; ennél hosszabb, két hónapos időköz csak a már hosszabb ideje stabil értéket mutató betegeknél engedhető meg.

Átlagos esetben a heparinkezelés 4-5 napig tart, de ettől való eltérések lehetségesek, ezek a warfarinadás mikéntjét is befolyásolják. Súlyos, phlegmasia coerulea dolens felé hajló proximális thrombosisok, illetve nagy tüdőembólia esetén ajánlatos 8-10 napra tervezni a heparinkezelést; ilyenkor a warfarint csak a 3-4. naptól kezdjük adni. Ha a kezelést nem frakcionált heparinnal végezzük, az lehetőleg ne nyúljon 10 napon túl – a HIT kialakulásának veszélye miatt –; a thrombocytaszám kis molekulatömegű heparin esetén is ellenőrizendő. A heparin-warfarin átfedés időszakában gondosan keresendő a vérékenységre utaló tünetek (nyálkahártya-vérzések, haematuria, melaena stb.), mert a tapasztalat szerint ilyenkor lépnek fel leggyakrabban haemorrhagiák, és ekkor értékelhető a legbizonytalanabban a laboratóriumi kontroll is.

Amiatt is igen öröndetes a warfarinnak mint a tartós alvadást gátló kezelés bázisgyógyszerének hazai elérhetővé válása, mert az utóbbi években jelentősen kiszélesedett az antikoaguláns kezelés indikációja, és nagymértékben nőtt az érintett betegek száma is. A már korábban ismert kardiológiai javallatok – műbillentyű, pitvarfibrilláció stb. – mellett újabban több, nagy nemzetközi multicentrikus vizsgálat igazolta a tartós, akár az élet végéig folytatott alvadást gátlás szükségességét mélyvéna-thrombosis után. Magunk már több mint 30 éve javasoltuk, hogy az idiopathiás, proximális mélyvéna-thrombosisokban a kumarinterápia ne fejeződjék be – ellentétben a tankönyvi előírásokkal – három vagy hat hónap után, hanem – ha nem áll fenn el-

lenjavallat és lehetőség van rá – folytatódják tovább. A felismerést több körülmény segítette.

A múlt század hetvenes éveinek elején terjedt el hazánkban a hormonális fogamzásgátló tabletták használata, ennek következtében számos fiatal nőt küldtek klinikánkra mélyvéna-thrombosisal. A klinika profiljából következően rajtuk kívül sok fiatal egyént (férfiakat, nőket) láttunk, akiknél „megmagyarázhatatlan” okból mélyvéna-thrombosis lépett fel. Az akkor érvényes elveknek megfelelően általában 3–6 hónap után elhagytuk náluk az acenokumarolkezelést, de azt tapasztaltuk, hogy nagy részük 1-2 éven belül thrombosisrecidíva miatt visszatért. Logikusnak tűnt, hogy e betegeknek állandó jelleggel tartjuk fenn az alvadás-gátló kezelést; az újabban beérkező hasonló betegeknek már eleve javasoltuk a hat hónapot meghaladó acenokumarolszedést. Mivel a körzeti orvos kollégák többnyire nem lelkesedtek ezért az ötletért, így javasolt ambulanciánk ellenőrzése mellett folyt az acenokumarolterápia. Közben több fiatal betegünket elvesztettük fatális tüdőembólia miatt, mert lebeszéltek őket az alvadás-gátló gyógyszer további szedéséről.

Így aztán egyre határozottabban ragaszkodtunk az idiopathiás proximális mélyvéna-thrombosisok esetén a beteg tartós (life-long) antikoagulálásához. Eretnek-ségünkhöz nagymértékben hozzájárult az a tapasztal-tunk, hogy az antikoaguláns kezelés kontrolljára rendszeresen visszajáró, a diétás útmutatásokat betartó betegeinknél gyakorlatilag soha nem lépett fel sem thrombosisrecidíva, sem súlyos vérzéses szövödmény. Az idő múlásával aztán lehetőség nyílt e betegeinknél az idiopathiásnak tartott háttér tisztázására (antitrombin-, protein C-, protein S-képzési zavar stb.), ez nemcsak a thrombosiskészséget magyarázta, hanem elvi háttérrel is szolgáltatott az alvadás-gátló kezelés indoklására. Még a Leiden-mutáció felfedezése előtt az is kiderült számunkra, hogy a thrombosis háttérében nem kell feltétlenül súlyos veleszületett vagy szerzett thrombophilát találnunk, mert egyes enyhe, de gyakori rendellenességek véletlen kombinálódása aztán extrém hiperkoagulációt eredményez (18).

A tartós alvadás-gátló kezelés mellett szólt egy olyan vizsgálatunk is, amellyel tulajdonképpen egészen mást akartunk bizonyítani (19). Azt kívántuk eldönteni, hogy a postthromboticus szindróma kialakulása szempontjából akut mélyvéna-thrombosis esetén jobb-e a kezdeti kezelés során a sztreptokináz-, mint a heparin-terápia. Meglepetésünkre az derült ki, hogy bár a sztreptokinázzal kezelték közt valamelyest kevesebb súlyos postthromboticus szindróma fordult elő, de a betegek későbbi sorsát alapvetően az határozta meg, hogy továbbra is szedték-e az acenokumarolt. A tartós antikoaguláns kezelés mellett jóval kevesebb esetben fordult elő súlyos krónikus vénás insufficiencia, bármi volt is az iniciális terápia.

Az utóbbi években bekövetkezett az áttörés: egymás után jelentek meg azok a tanulmányok, amelyek nagy esetszámú, randomizált, kettős vak, objektív diagnosztikai eljárásokat alkalmazó vizsgálatokkal igazolták, hogy idiopathiás mélyvéna-thrombosis esetén nem ele-

gendő a három vagy hat hónapig tartó alvadás-gátló kezelés. Az egyik tanulmányban arról számoltak be, hogy ha három hónap után elhagyták a warfarint, a 83 betegből 17-nél lépett fel thrombosisrecidíva, míg a warfarint tovább szedő 79-ből csupán egynél. Az antikoaguláns terápiában részesülőknél három esetben lépett fel nagyobb (nem fatális) vérzés (20). Egy másik vizsgálat azt bizonyította, hogy nem elegendő az antikoagulálás egy évre történő kiterjesztése sem (21). Egy hasonló tanulmányban a vérzésveszély minimalizálása céljából az INR értékét 1,5–2,0 közt tartották, és így is a thrombosisrecidívák csökkenését észlelték, a vérzések számának növekedése nélkül (22). Meg kell azonban jegyezni, hogy sokan nem értenek egyet az INR szokásos értékének csökkentésével (23, 24); a kedvező eredményeket arra vezetik vissza, hogy a vizsgálatból kizártak egyes nagy thrombosisrizikójú csoportokat. Egyértelműen igazolható az alvadás-gátló kezelés prolongálásának eredményessége akkor is, ha nem anti-K-vitamint, hanem a direkt trombininhibitor ximelagatrant alkalmaznak antikoagulánsként.

Ha igazolódott is mára a prolongált alvadás-gátló kezelés indokoltsága az idiopathiás mélyvéna-thrombosis terápiájában, ezt se tekintjük dogmának! Számos körülményt kell még figyelembe vennünk e döntésünkkel, ami aztán később változhat is. Vegyük figyelembe, hogy az antikoaguláció idejének meghosszabbításával ugyan nagyon sok thrombosisrecidívát, postthromboticus szindrómát, esetleg fatális tüdőembóliát tudunk megelőzni, azonban a betegek többsége akkor sem kap újabb thrombosis, ha nem szed alvadás-gátlót. Ez azért lényeges, mert a kumarinok nem veszélytelenek, alkalmazásuk a beteg és a kezelőorvosa számára is elég sok teherrel jár. Kimutatták, hogy az alvadás-gátló kezelésben részesülő nem hypertóniás betegeknek is tízszer gyakrabban lép fel agyvérzés, mint a nem kezelteknél (25). A hivatalos statisztika szerint évente a betegek 3%-ánál lép fel súlyos vérzéses szövödmény. Magunk is, mások is ezt túlzásnak tartják; ez az adat a warfarinkezelés korábbi idejéből származik, akkor még nem standardizálták a jelenlegi szinten a kezelést. A haemorrhagiák gyakoriságát már a beválasztás is befolyásolja; a betegek jelentős része alkalmatlan a kumarinkezelésre. A gyógyszereit rendszeresen szedő, a kontrollokra csak esetlegesen járó, a diétára fűtyülő, alkoholi-záló, alacsony intelligenciájú betegek tartós alvadás-gátló kezelése szinte megoldhatatlan, valójában több kockázattal, mint várható haszonnal jár.

Az idős betegek szorulnak rá leginkább a tartós alvadás-gátló kezelésre, ugyanakkor a vérzéses szövödmények is náluk jelentkeznek leggyakrabban. Warfarinszükségletük általában csökken, de a meghatározott gyógyszeradag mellett is jelentős az INR-érték ingadozása, ezért gyakoribb ellenőrzésre szorul-

---

A jövő közvetlen feladata a hatékony, tartós kumarinkezelés elterjesztése a növekvő számú pitvarfibrillációs és a mélyvéna-thrombosison átesett betegek körében.

---

nak (26). Az életkor kitolódása miatt egyre nő a pitvarfibrillációs betegek száma is, körükben az ischaemiás stroke fellépését – jól vezetett alvadásgátlással – 85%-kal csökkenthetjük (27).

Gondot okozhat a kontrollvizsgálatok lebonyolítása is. A mozgáskorlátozott, távol lakó betegeknél, valamint a punkcióra alkalmatlan vénájú személyeknél problémát jelenthet a vérvétel. Ilyenkor megoldás lehet a protrombinidő meghatározása helyben, az ujjbegyből vett vérből speciális eszköz – például CoaguChek – segítségével. A rossz szervezés – a beteg felesleges várakoztatása és visszarendelése stb. –, a kellő szakértelem hiánya, az alvadásgátló kezeléstől való félelem is okozhat kudarcot. Egy felmérés szerint a speciális,

antikoaguláns kezeléssel foglalkozó ambulanciákon végzett gondozás nemcsak eredményesebb, hanem a biztosító számára financiálisan is előnyösebb, mintha azt az általános ellátás keretében végzik (28).

Kevesebb a szövődmények száma akkor is, ha nemcsak a protrombinidőt, hanem az egész beteget kísérjük figyelemmel. Az ő meghallgatása, a vérnyomás rendszeres ellenőrzése, egyéb kiegészítő vizsgálatok végzése nagymértékben csökkenti a vérzéses és egyéb

szövődmények számát, sőt, más betegségek korán felismerhetők. A székletben megjelenő vér kimutatása több esetünkben tette lehetővé a gastrointestinalis tumor korai diagnózisát, és így teljes sebészi eradicációját.

A prolongált alvadásgátló kezelést csak idiopathiás thrombosisok esetében tartják indokoltnak, vagyis akkor, ha nem átmeneti oka – például trauma, műtét stb. – van a thrombosis kialakulásának. Az idiopathiás jelző azonban ködös fogalom, mert a thrombophilia gyakran műtét, szülés kapcsán manifesztálódik, nem is szólva az orális antikoncipensekről. Ezért jogosak azok a törekvések, amelyek igyekeznek pontosabban behatárolni azokat a betegeket, akiknél mindenképpen tartós alvadásgátló kezelés szükséges. Klinikailag súlyos, recidív tüdőembóliával járó esetekben a thrombosis hátterében jelentős hiperkoaguláció áll fenn (antithrombinopathia, kombinált géndefektus, antifoszfolipid-szindróma lupus antikoagulánssal stb.); ekkor mindenképpen törekedünk a folyamatos antikoaguláció biztosítására. Ám ezek is csak viszonylagos támpontok. A klinikailag tünetmentes mélyvéna-thrombosisok közel 50%-ánál mutatható ki a háttérben tüdőembólia szcintigráfia segítségével; saját gyakorlatunkban is előfordult, hogy fiatal, vena femoralis thrombosisban szenvedő és igazoltan thrombophiliás betegünkben a tüdőből kiinduló malignus folyamat keltette az embolia pulmonum látszatát. A mélyvéna-thrombosisok több mint 10%-ánál áll malignus folyamat a háttérben; jó, ha az otthoni kezelés hívei is gondolnak erre (29). Segítség jelenthet a D-dimer-szint meghatározása: ha a kumarinkezelés abbahagyása után emelkedik, ajánlatos visszaállítani az alvadásgátló kezelést (30, 31).

A distalis vénaszakaszokon fellépő thrombosisok esetében természetesen rövidebb ideig (6–12 hét) tartjuk fenn az alvadásgátló kezelést; ha viszont valamely külső, átmeneti hatásra – például trauma következtében – proximálisan lép fel a visszérelzáródás, akkor megelégszünk a 3–6 hónapig tartó kumarinterápiával.

Az akut mélyvéna-thrombosis kapcsán az orális alvadásgátló kezelés időtartamára vonatkozóan időről időre matematikai modelleket javasolnak; ezekben a kezelés optimális időtartamát a fennálló thrombosis- és vérzésveszély alapján igyekeznek meghatározni. Ezek azonban elvileg is téves próbálkozások, hiszen könnyen belátható, hogy az individuális kockázat eleve meghatározhatatlan, ráadásul az idővel véletlenszerűen változó paraméterek, így a thrombosisjólás pontossága talán még az időjárás-előrejelzésnél is labilisabb alapon áll. Ezért a jövőben sem várható el, hogy a komputerek váltsák fel a kezelőorvos józóságát annak megítélésében, hogy vajon meddig tartson a kumarinkezelés. Törekedni kell a fenntartására, de csak a körülmények körültekintő mérlegelése után, a beteg gondos követése és a döntésünk megváltoztatásának opciója mellett.

Az anti-K-vitamin-kezelés nehézségei miatt időről időre olyan ajánlások látnak napvilágot, amelyek a kumarin kis, fix dóziséval – például 1 mg warfarinnal – kísérik meg biztosítani az alvadásgátlást. Ezekről aztán mindig kiderül, hogy nemcsak hatástalanok, de veszélyesek is, mert a thromboemboliák megelőzésére ugyan nem képesek, de a vérzéses szövődményeket mégiscsak előidéznek.

## Direkt trombininhibitorok

Már korábban is állítottak elő és alkalmaztak sikeresen a klinikumban olyan alvadásgátlókat, amelyek a fibrinogénmolekula valamely részéhez való szerkezeti hasonlóság alapján fejtik ki trombininhibitor hatásukat: ilyen volt például a hirudin és derivátumai, az efegatran, az argatroban stb. A nagy áttörést mégis a melagatran, illetve előnyaga, a ximelagatran kifejlesztése képezte. A melagatran olyan dipeptid, amely a trombinhoz kötődve megakadályozza annak fiziológiás hatását, a fibrinogén-fibrin átalakulást. A melagatran nemcsak a vérplazmában, hanem a thrombusban jelen lévő trombin is gátolja, így megakadályozza annak növekedését. A tripszinre is gátlóhatást fejt ki, ennek azonban nincsen különösebb jelentősége, mivel a tripszin a bélcsatornában, a melagatran pedig a vérben található: a rossz felszívódás miatt parenterálisan alkalmazzuk. Subcutan adva gyorsan a keringésbe jut, a csúskoncentrációt körülbelül fél óra múlva éri el a vérben. Számos preklinikai elővizsgálat után kezdték alkalmazni, először a thrombosis megelőzésére. Bár ezek a vizsgálatok a melagatran kedvező hatását és biztonságosságát tanúsították, a „nagy ugrás” akkor következett be, amikor előállították a melagatran előanyagát – a melagatran etilészterét –, a ximelagatrant. Ez gyorsan és jól felszívódik a béltraktusból, majd melagatraná

A tartós kumarinkezeléssel megelőzhető a krónikus vénás insufficiencia kialakulása.

alakul a szervezetben. Bár a ximelagatran a bevétel után már 15 perc múlva eléri a csúcskoncentrációt a vérben, a belőle képződő melagatran csak 1,5–2,0 óra múlva tehető, felezési ideje három óra, a vesében választódik ki. Kedvező farmakokinetikája teszi lehetővé, hogy a ximelagatran napi kétszeri per os adásával viszonylag egyenletes, tartós alvadásgátló hatást érhessünk el. Mivel magának a ximelagatrannak csak gyenge az antitrombin hatása, így egy esetleges klinikailag tünetmentes gastrointestinalis vérzést lokálisan nem erősít, másrészt a tripszinre gyakorolt gátlás is elenyésző. A melagatran széles terápiásdózis-intervallummal rendelkezik, a thrombus növekedését gátló adag 2–3-szorosa sem okoz súlyos vérzéseket. További szerencsés tény, hogy a melagatran hatása igen hasonló mértékű a különböző egyénekben, és e két körülménynek köszönhetően – szemben a kumarinokkal – nem kell egyénileg beállítani a szükséges adagot, és a laboratóriumi kontrollvizsgálatokra sincsen szükség.

A melagatranral és a ximelagatranral végzett klinikai vizsgálatokban számos magyarországi centrum is részt vett. Az ortopédiai műtétek kapcsán végzett tanulmányban (EXPRESS Study) (32) a műtét előtt 2 mg, majd a műtét napjának estéjén 3 mg melagatrant kaptak sc. a betegek, aztán 2×24 mg per os ximelagatranral folytatták a thromboprophylaxist. A kontrollbetegek 40 mg enoxaparinat kaptak sc., a műtét előtti estén kezdve. A thrombosis megelőzése a melagatran/ximelagatran csoportban eredményesebb volt, mint az enoxaparinat kapóknál (2,3% versus 6,3%), bár vérzés náluk fordult elő gyakrabban (3,3% versus 1,2%).

A SPORTIF III vizsgálatban (33) a pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél a stroke megelőzésének lehetőségét vizsgálták, a ximelagatrant warfarinnal összehasonlítva. A betegek vagy napi 2×36 mg ximelagatrant, vagy warfarint (az INR-értéket 2,0–3,0 közé állítva) kaptak. A thromboprophylacticus hatás a két csoportban lényegében megegyezett, de a ximelagatrankezelésben részesülőknél jóval kevesebb vérzés észlelték.

Az ESTEEM vizsgálatban akut myocardiuminfarctuson átesett, napi 160 mg acetilszalicilsavat is szedő betegeknél vizsgálták a ximelagatran hatásosságát (34). A beválasztott betegeknél hat hónapon keresztül a ximelagatran négy különböző adagját adták. Azt találták, hogy a ximelagatran képes csökkenteni a reinfarctus (és az egyéb kemény végpontok) számát a csak acetilszalicilsavat szedők csoportjához képest, a vérzéses szövődmények számának emelkedése nélkül.

A THRIVE III tanulmányban a ximelagatrankezelés hatásosságát vizsgálták olyan thromboemboliás betegeken, akik az akut esemény után már hat hónapig warfarinkezelésben részesültek (35). A betegek egyik csoportja 2×24 mg ximelagatrant, a másik pedig placebót kapott. Azt vizsgálták, hogy a következő 18 hónapban milyen gyakorisággal jelentkezik a thromboembolia recidívája. A placebót szedők közt hatszor több esetben lépett fel újabb thromboembolia, mint a ximelagatrant kapó betegeknél. Ez a különbség erősen

szignifikáns ( $p < 0,001$ ). A THRIVE III vizsgálat is bebizonyította, hogy az akut thromboemboliák esetében nem elegendő a hat hónapig tartó antikoaguláns terápia: a recidíva megelőzése céljából tovább kell folytatni.

Az eddig említett vizsgálatokban a melagatrant, illetve a ximelagatrant a thromboemboliák megelőzésére adták; a THRIVE 2&5 tanulmányban a betegek az akut thrombosis kezelésére kaptak ximelagatrant, összehasonlítva azt a standard enoxaparin-, warfarinterápiával (36). A hat hónapig tartó ximelagatrankezelés (napi 2×36 mg) és az enoxaparin-, warfarinterápia egyenértékűnek bizonyult a recidíva kivédésére, azonban a vérzéses szövődmények száma és a mortalitás is kisebb volt a ximelagatranral kezelték körében.

A huzamos ximelagatrankezelés során a betegek körülbelül 6%-ánál átmeneti aminotranszferázszint-emelkedés lép fel az első négy hónapban. Ez később spontán megszűnik, függetlenül attól, hogy a beteg tovább szedi-e a gyógyszert vagy abbahagyja. A jelenség oka egyelőre ismeretlen. A ximelagatran nagy előnye, hogy sem más gyógyszerrel, sem egyes ételféleségekkel nem mutat interakciót. Specifikus antidotuma nincsen, gyors kiürülése ezért különösen előny egy esetleges haemorrhagia esetén.

## Merre tovább?

A jövő közvetlen feladata a már elért eredmények széles körű alkalmazása: a bizonyítottan hatékony tartós kumarinkezelés elterjesztése a növekvő számú pitvarfibrillációs és a mélyvéna-thrombosison átesett betegeknél. Ezzel lényegesen csökkenthetjük az ischaemiás stroke, illetve a krónikus vénás insufficiencia miatt elnyomorodottak ijesztően magas számát. A szájon át szedhető, laboratóriumi kontrollt nem igénylő, gyógyszer-interakciót nem mutató ximelagatran, ha nem lesz nagyon drága – és ha nem derül ki valamely váratlan, súlyos mellékhatás –, jócskán megkönnyítheti a tartós alvadásgátló kezelést.

Megújulhat a thrombolyticus kezelés indikációja a mélyvéna-thrombosis kezelésében is; a jelenleg érvényes szakmai ajánlások csak a súlyos, tüdőembóliával járó esetekben tartják indokoltnak az alkalmazását (37). Ennél azonban sokkal szélesebb körű lehet a javallata, mivel mára tisztázódott a korai és késői eredmények diszkrepanciájának rejtélye. A sztreptokináz-kezelés közvetlen eredményeit korábban sem vitatta senki, mégsem vált általánossá, mert nem bizonyult hatékonynak a postthromboticus szindróma megelőzésében. Hiába ment végbe ugyanis az eredményes recanalizatio, az akut esemény után 3–6 hónappal abbahagyott alvadásgátló kezelés után újabb thrombosisok léptek fel, végleg tönkretéve az alsó végtag vénás keringését. A tartós kumarinkezeléssel azonban a visszerek nyitva tarthatók, ezáltal megelőzhető a krónikus vénás insufficiencia kialakulása. Az Orvosi Hetilap szerkesztőségének felkérésére készített közleményemben írtam 1978-ban: „... a friss mélyvéna-thrombosis leghatásos-

sabb terápiájának a thrombolyticus (sztreptokináz-) kezelést kell tartanunk ... utána jóval ritkábban alakul ki a postthromboticus szindróma” (tartós alvadásgátló kezelés mellett) (38). Az agyvérzés fokozott veszélye

miatt ebben az indikációban a thrombolyticus kezelés azonban csak a 40 évesnél fiatalabbak kezelésére ajánlott (39). Az újabb thrombolyticumok azonban e téren is lényeges fejlődést eredményezhetnek.

## IRODALOM

- Sas G. Kis molekulatömegű heparinokkal a thromboemboliás epidémia ellen. *LAM* 1999;9:627-35.
- Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A meta-analysis comparing low molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000;160:181-8.
- Raschke R, Hirsh J, Guidry JR. Suboptimal monitoring and dosing of unfractionated heparin in comparative studies with low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med* 2003;138:720-3.
- Alving BM. How I treat heparin induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood* 2003;101:31-7.
- Arnesen H, Dahl OE, Aspelin T, et al. Sustained prothrombotic profile after hip replacement surgery: the influence of prolonged prophylaxis with dalteparin. *J Thromb Haemost* 2003;1:971-5.
- Kolb G, Bodamer I, Galster H, et al. Reduction of venous thromboembolism following prolonged prophylaxis with the low molecular weight heparin Certoparin after endoprothetic joint replacement or osteosynthesis of the lower limb in elderly patients. *Thromb Haemost* 2003;90:1100-5.
- Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al (CLOT Investigators). Low-molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
- Boda Z, László P, Pfliegler Gy, et al. Thrombophilia, anticoagulans terápia és terhesség. *Orv Hetil* 1998;139:3113-6.
- Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1298-304.
- Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305-10.
- Agnelli G, Bergquist D, Cohen A, et al. A randomised double-blind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high-risk abdominal surgery. The PEGASUS Study. *Blood* 2003;102: Part 1 of 2 Parts, Abstr.7.
- Lowe GDO, Sandercock PAG, Rosendaal FR. Prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery: is fondaparinux an advance? *Lancet* 2003;362:504-5.
- The MATISSE Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-702.
- Hirsh J. Letters to the editors. *J Thromb Haemost* 2003;1:884-5.
- Sas G. A warfarin hazai bevezetéséről. *Gyógyszereink* 2003; 53:3-8.
- Laporte S, Quenet S, Buchmüller-Cordier A, et al. Compliance and stability of INR of two oral anticoagulants with different half-lives: a randomised trial. *Thromb Haemost* 2003;89:458-61.
- Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:251-4.
- Sas G, Domján Gy, Pál A. Coagulation inhibition in venous thrombosis. *N Engl J Med* 1991;324:1288-9.
- Sas G, Pető I. Value of streptokinase/heparin treatment of deep venous thrombosis in prevention of chronic venous insufficiency (CVI): An interim report. In: *Fibrinolytic Therapy*, Eds. G Trübestein, F Etzel. Schattauer Verl. 1983;pp:143-6.
- Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340:901-7.
- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345:165-9.
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al for the PREVENT Investigators. Long-term, low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.
- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
- Büller HR, Prins MH. Secondary prophylaxis with warfarin for venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:702-4.
- Själänder A, Engström G, Berntröf E, Svensson P. Risk of haemorrhagic stroke in patients with oral anticoagulation compared with the general population. *J Intern Med* 2003; 254:434-8.
- Froom P, Miron E, Barak M. Oral anticoagulation in the elderly. *Brit J Haemat* 2003;120:526-8.
- Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *N Engl J Med* 2003;349:1015-6.
- Yon JHS, Chan FWH, Wong RSM, Cheng G. Cost-effectiveness of two models of management of patients on chronic warfarin therapy – a Markov model analysis. *Thromb Haemost* 2003; 90:1106-11.
- Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-33.
- Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87:7-12.
- Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;290:1071-4.
- Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al. The oral direct thrombin inhibitor ximelagatran and its subcutaneous (sc) form melagatran, compared with enoxaparin for prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in total hip or total knee replacement (THR or TKR): The EXPRESS Study. *Blood* 2002;100:Part 1 of 2 Parts, Abstr. 299.
- Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-8.
- Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD et al for the ESTEEM Investigators. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:789-97.
- Schulman S, Wählender K, Lundström T, et al for the THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003;349:1713-21.
- Huisman MV on behalf of The THRIVE II&V Investigators. Efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with current standard therapy for acute symptomatic deep vein thrombosis, with or without pulmonary embolism: a randomized, double-blind, multinational study. *J Thromb Haemost* 2003;1(Suppl)Abstr.OC003.
- Turpie AGG, Chin BSP, Lip GYH. ABC of antithrombotic therapy. Venous thromboembolism: treatment strategies. *Brit Med J* 2002;325:948-50.
- Sas G. A thromboemboliák elleni küzdelem korszerű stratégiája. *Orv Hetil* 1978;119:1939-45.
- Schulman S. Unresolved issues in anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1464-70.