

Kombinovaná kinezio-flebotromboemboloprophylaxia, mechano-flebotromboemboloprophylaxia a farmako-flebotromboemboloprophylaxia vénovej tromboembólie v internej medicíne

P. Gavorník, Ľ. Gašpar, A. Dukát

II. interná klinika Lekárskej fakulty UK a UN Bratislava, Slovenská republika, Prvé angiologické pracovisko (PAP), prednosta doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.

Súhrn: Parenterálne prípravky heparínu a orálne kumarínové antikoagulanty sú v súčasnosti štandardnými antitrombotickými liekmi na prevenciu a liečbu vénovej tromboembólie (VTE). Ukázalo sa, že nefrakcionovaný heparín, heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou a fondaparinux účinne a bezpečne znižujú riziko vénovej tromboembólie. Napriek uspokojivej účinnosti majú tieto lieky aj mnohé obmedzenia, ktoré sú ešte zreteľnejšie s rozširujúcimi sa indikáciami pre primárnu tromboprophylaxiu (PTP) a najmä pre neohraničenú, prípadne celoživotnú sekundárnu tromboprophylaxiu (STP). Preto v súčasnosti narastá potreba nových účinnejších a pritom bezpečných liekov so špecifickým antitrombotickým účinkom, možnosťou perorálneho užívania, pohodlným dávkovaním a bez nutnosti monitorovania. V poslednej dekáde sa vyvinuli nové antitrombotiká s vysoko selektívnym inhibičným účinkom proti konkrétnemu koagulačnému enzýmu alebo proti špecifickému stupňu koagulačnej kaskády. Dokument Sekcie angiológov Slovenskej lekárskej komory (SA SLK).

Kľúčové slová: vény – vénová tromboembólia – (kinezio-mechano-farmako-) flebotromboemboloprophylaxia – heparín – warfarín – nové vénové antitrombotiká

Multiple-combination kinezio-phlebothromboemboloprophylaxis, mechano-phlebothromboemboloprophylaxis and pharmaco-phlebothromboemboloprophylaxis of venous thromboembolism in internal medicine

Summary: Parenteral heparin and oral coumarin preparations represent the standard antithrombotics widely used in the prevention and treatment of venous thromboembolism (VTE). Unfractionated heparin, low molecular weight heparins, and fondaparinux have been shown to be effective and safe in reducing VTE risk. Despite high efficacy these medicaments have limitations which become to be more apparent with current widening of the indications for either primary thromboprophylaxis (PTP) or indefinite and even lifelong secondary thromboprophylaxis (STP). There is a need for new effective and safe medicaments with specific antithrombotic action, oral administration and convenient dosing without monitoring. During the last decade new antithrombotics have been developed either blocking selectively one coagulation enzyme or inhibiting particular step in coagulation cascade. Document of the Angiologists' Section of the Slovak Medical Chamber (AS SMC).

Key words: veins – venous thromboembolism – (kinezio-mechano-pharmaco-) phlebothromboemboloprophylaxis – heparin – warfarin – new venous antithrombotics

Úvod

Trombóza je intravitálne zrážanie krvi v cievach alebo v srdci. Angiotrombóza, ktorá vzniká v žilách, je **žilová trombóza (vénová trombóza, flebotrombóza)**, pri uvoľnení trombu a jeho pohybe cievnyim riečiskom (najčastejšie embólia do pľúcnych ciev – pľúcna embólia) sa táto cievna choroba označuje správnejšie **vénová tromboembólia (VTE); flebotromboembólia alebo vénová tromboembolická choroba (VTECH)** [1–35] a stále patrí k hlav-

ným príčinám vysokej vaskulárnej morbidity a mortality – angiopandémia 3. milénia [1].

Etiopatogenéza vénovej tromboembólie (VTE)

Z etiopatogenetického hľadiska je vénová tromboembólia komplexným multifaktoriálnym procesom, pri ktorom sa zúčastňuje obvykle viac priamych i nepriamych predisponujúcich (rizikových) faktorov. **Priame (hlavné; angio-hemo-stázové)** [1] **predispo-**

nujúce faktory trombózy formuloval už v roku 1856 Virchow a sú známe ako Virchowova a Rokitanského triáda: vaskulárne poškodenie (vrátane endotelovej dysfunkcie); poruchy hemokoagulácie (trombofilné stavy); spomalenie krvného prúdu, stáza (angiohemoreologické vlastnosti). K **nepriamym (vedľajším) rizikovým protrombotickým faktorom** patrí vyšší vek, nadhmotnosť až obezita, gravidita, užívanie hormonálnej antikoncepcie, trauma (prípadne aj so sád-

rovou či inou fixáciou), chirurgické výkony, malígne nádorové choroby, srdcové zlyhávanie (kardiálna insuficiencia), angiometabolický syndróm X, edémové stavy, chronická vénová choroba dolných končatín a i. [1–7]. Ďalšie všeobecné delenie rizikových faktorov tromboembólie je delenie na vrodené a získané rizikové faktory, často sa uplatňujú v rôznych kombináciách. Väčšina symptomatických tromboembolických príhod (50–70 %) a fatálnych pľúcnych embólií (70–80 %) sa vyskytuje u pacientov s vnútornými chorobami [2–4]. Hospitalizácia pre akútnu vnútornú chorobu je nezávisle spojená približne s 8-násobným zvýšením relatívneho rizika VTE a predstavuje takmer 1/4 všetkých VTE príhod v celej populácii [3]. U pacientov s vnútornými chorobami sa objavili aj iné klasifikácie rizikových faktorov VTE, napr. podľa Turpieho (2007): rizikové faktory špecifické pre pacienta a rizikové faktory súvisiace s chorobami [8]. Rizikové faktory pre profylaxiu VTE u pacientov s vnútornými chorobami rozdeľuje Cohen et al [9] na 3 skupiny (tab. 1). Pri chorobách obehového systému je uvedený akútny infarkt myokardu a akútne zlyhanie srdca NYHA III/IV, pri nervových chorobách je uvedená ischemická cievna mozgová príhoda a paraplégia [9]. Klinickú pravdepodobnosť VTE, vrátane pľúcnej embólie (PE), je možné

určiť viacerými spôsobmi, napr. podľa skóre Wellsa et al, novšie podľa revidovaného „Ženevského skóre“ (Geneva score) [10] (tab. 2). Riziko vzniku VTE sa dá významne znížiť vhodnou tromboproylaxiou.

Komplexná klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologická diagnóza vénovej tromboembólie (VTE)

Treba dôrazne upozorniť, že pre diagnózu vénovej tromboembólie je nenahraditeľné základné anamnestické a fyzikálne vyšetrenie, vrátane fyzikálnych angiologických testov, kým ultrasonografické (echovaskulografické, echokardiografické), pletyzmografické a ďalšie prístrojové vyšetrenia a D-diméry i ostatné laboratórne vyšetrenia sú pomocné (!) vyšetrovacie metódy [1–4,11,12,19,27,30,31,34], i keď majú pre konečnú diagnózu VTE rozhodujúci význam. Rýchla a presná diagnóza musí mať vždy nielen klinický, ale aj etiológický, anatomický a patofyziologický komponent [1,11,12,22].

Klasické vénové antitrombotické lieky

Vénová tromboproylaxia (flebotromboemboloprofylaxia) štandardnými (klasickými) antitrombotickými liekmi, konkrétne nízkymi dávkami nefrakcionovaného heparínu (low dosed unfractionated heparin – LDUH), heparínmi

s nízkou molekulovou hmotnosťou (low molecular weight heparins – LMWH), ale aj fondaparinuxom a kumarínovými derivátmi (warfarínom) znižuje riziko asymptomatickej a symptomatickej VTE prinajmenšom o 50 % u širokého spektra pacientov s vnútornými chorobami v porovnaní s pacientmi bez tromboproylaxie (tab. 3).

U všetkých pacientov s vnútornými chorobami sa musí rutinne posúdiť riziko VTE. Na základe mnohých klinických štúdií boli vypracované viacerými autoritami odporúčania na prevenciu a liečbu VTE, z nich najdôležitejšie sú americké a európske odporúčania.

Podľa amerických odporúčaní konferencie **American College of Chest Physicians (ACCP)** [2,3] u tých pacientov, ktorí boli hospitalizovaní pre zlyhanie srdca alebo závažnú respiračnú chorobu, alebo sú imobilní a majú jeden alebo viac ďalších rizikových faktorov (vrátane aktívnej zhubnej nádorovej choroby, predchádzajúcej VTE, sepsy, akútnej choroby nervového systému alebo zápalovej črevnej choroby), odporúča sa profylaxia LDUH alebo LMWH (tab. 3).

Podľa európskych odporúčaní **International Consensus Statement** viacerých odborných spoločností, vrátane **Medzinárodnej Angiologickej Únie (International Union of Angiology – IUA)** [4,35] sa má uvažovať o tromboproylaxii (LDUH 5 000 IU

Tab. 1. Rizikové faktory pre profylaxiu vénovej tromboembólie u pacientov s vnútornými chorobami podľa Cohena et al. [9].

Na základe dôkazov (evidence based)

choroby obehového systému
infekčné choroby
aktívne a liečené nádorové choroby
pľúcne choroby
reumatické choroby
nervové choroby

Na základe dohody (consensus based)

zápalové choroby s imobilnosťou
nešpecifické zápaly čreva
imobilnosť dlhšia než 3 dni
vek vyšší než 70 rokov
chronická vénová choroba DK
dehydratácia
obezita
gravida/puerpérium
hormonálna liečba
nefrotický syndróm
trombofília, trombocytopénia

Faktory do úvahy

dlžka profylaxie
renálna insuficiencia
chirurgické krvácanie
pokročilé pridružené choroby
vysoké riziko smrti a komplikácií
pridružené podávanie antiTr-liekov
pridružené choroby s krvácaním

3krát denne s.c. alebo LMWH 1krát denne s.c.) (tab. 3) zvlášť u pacientov vo veku nad 40 rokov s akútnou vnútornou chorobou a/alebo zníženou pohyblivosťou pri jednej z nasledovných chorôb: akútne zlyhávanie srdca; respiračná choroba; aktívny zhubný nádor vyžadujúci liečbu; akútna infekčná choroba vrátane ťažkej infekcie a sepsy; reumatická choroba; ischemická mozgová príhoda alebo akútny infarkt myokardu. Trombopropylaxiu by mali mať aj pacienti s akútnou vnútornou chorobou so zníženou pohyblivosťou a najmenej jedným z nasledovných rizikových faktorov: anamnéza VTE; zhubný nádor; vek nad 75 rokov [4,11,12,16,33,35].

V ostatných Odporúčaniach Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) o diagnóze a manažmente akútnej pľúcnej embólie [24] z nepochopiteľných dôvodov úplne chýba prevencia vénovej tromboembólie (VTE). Efektívna prevencia hĺbkovej vénovej trombozy (HVT) je totiž najúčinnější spôsob prevencie pľúcnej embólie (PE). Bez trombozy nie je tromboembólia!

Na klasickú trombopropylaxiu možno použiť aj prvý biosyntetický selektívny parenterálny nepriamy inhibítor faktora Xa, pentasacharid, registrovaný pre klinické použitie v roku 2001 – **fondaparinux** (Arixtra®) v dávke 2,5 mg 1krát denne s.c. [11–15] (tab. 3).

Kumarínové deriváty, najmä **warfarín** (tab. 3) sú zatiaľ jediné účinné perorálne antikoagulanty so širokou

Tab. 2. Klinická pravdepodobnosť pľúcnej tromboembólie – revidované Geneva skóre [10].

Parameter	Body
Predisponujúce faktory	
vek nad 60 rokov	+ 1
predchádzajúca vénová trombóza (VT) alebo pľúcna embólia (PE)	+ 3
operácia alebo fraktúra v poslednom mesiaci	+ 2
aktívna malignita	+ 2
Subjektívne prejavy (symptómy)	
jednostranná bolesť dolnej končatiny	+ 3
hemoptýza	+ 2
Objektívne klinické prejavy (znaky)	
pulzová frekvencia:	75–94/min + 3
	95 a viac/min + 5
palpačná bolestivosť a jednostranný edém dolnej končatiny	+ 4
Hodnotenie Geneva skóre:	
nízka pravdepodobnosť VTE	0–3
stredná pravdepodobnosť VTE	4–10
vyššia pravdepodobnosť VTE	11 a viac

škálou indikácií klasickej trombopropylaxie, ktoré sa v Severnej Amerike na rozdiel od Európy intenzívne používajú aj v prevencii VTE po veľkých ortopedických operáciách [2,3]. K ich hlavným limitáciám patrí úzke terapeutické rozpätie a nepredvídateľný antikoagulačný efekt súvisiaci s vplyvom výživových faktorov, funkciami pečene, liekovými interakciami ako aj s geneticky podmienenými rozdielmi v citlivosti na warfarín. Tieto faktory môžu zvyšovať riziko krvácania, preto si liečba kumarínmi vyžaduje precízne monitorovanie a adjustáciu dávok [2,3,11,12].

Novšie vénové antitrombotické lieky

Flebotromboemboloprofylaxia novšími vénovými antitrombotikami sa opiera o najnovšie poznatky v regulácii angiohemostázy. Cieľom vývoja nových antitrombotík je obísť limitácie a riziká klasickej antitrombotiky [1–4]. Vďaka technologickému pokroku je dnes možné ovplyvniť takmer každý stupeň angiohemostázy. Ako ideálny cieľ pre zásah nových antitrombotík sa javí najmä faktor IIa a faktor Xa [17,18]. Nové vénové antitrombotiká by mali spĺňať tieto požiadavky: predvídateľný účinok; vyššiu bezpeč-

Tab. 3. Prevencia VTE klasickými antitrombotickými liekmi v internej medicíne / podľa [4,11,37].

Liek	Názov	Druh	Indikácia	Dávkovanie
heparín	Heparin	UH	akútne vnútorné choroby	5 000 IU 2–3krát denne s.c.
enoxaparín	Clexane	LMWH	akútne vnútorné choroby	40 mg 1krát denne s.c.
dalteparín	Fragmin	LMWH	akútne vnútorné choroby	5 000 IU 1krát denne s.c.
nadroparín	Fraxiparine	LMWH	vyšokorizikovní pacienti; hospitalizovaní na JIS	0,4 ml (3 800 IU) /45–70 kg 0,6 ml (5 700 IU) /71–110 kg
fondaparinux	Arixtra	i.f. Xa	akútne vnútorné choroby	2,5 mg 1krát denne s.c.
warfarín	Warfarin Orfarin Lawarin	kumarín	Ca prsníka – chemoterapia p.o. podľa INR (2–3)	

UH – unfractionated heparin, nefrakcionovaný heparín, LMWH – low molecular weight heparin, heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou

nosť, najmä pri dlhotrvajúcom užívaní; nižšie riziko krvácania; perorálnu aplikáciu; jednoduché dávkovanie bez potreby monitorovania a v konečnom dôsledku by mali znížiť reziduálny výskyt VTE [20,21,25,26,28,29,32].

Nepriamy parenterálny inhibítor faktora Xa – **fondaparinux** (Arixtra®) sa v najnovších schémach zaraďuje už do skupiny klasických antitrombotík (tab. 3). Fondaparinux inhibuje faktor Xa prostredníctvom väzby na antitrombín. Vývoj pokračuje biotinylovanou verziou **idraparinux**.

Priame parenterálne inhibítory faktora Xa: **DX-9065a** (vývoj lieku zastavený), **otamixaban** (XRP0673).

Priame perorálne inhibítory faktora Xa ukazujú, že inhibícia faktora Xa je kritickým miestom antitrombotickej stratégie. **Rivaroxaban** (Xarelto®) je prvým registrovaným liekom z tejto skupiny, najskôr schválený na prevenciu VTE len pri nahradení bedrového a kolenného kĺbu (1 krát 10mg tbl) [13-16], od 19.11. 2011 (EMA) aj na liečbu VTE (2 krát 15mg tbl v trvaní 3 týždne) a prevenciu recidív VTE (1 krát 20mg tbl) i na trombotropfyliu systémovej artériovej tromboembólie a prevenciu cievnych mozgových príhod pri nevalvulárnej fibrilácii predsiéní (1 krát 20mg tbl denne). Vo vývoji sú ďalej *apixaban*, *razaxaban*, *betrixaban*, *endoxaban* a ďalšie.

Predstaviteľom nepriamych perorálnych inhibítorov trombínu je **odiparicil**, ktorý inhibuje trombín prostredníctvom uvoľnenia chondroitínu a dermatan sulfátu, ktoré aktivujú antitrombín a heparín-kofaktor II. Jeho vývoj je zastavený.

Priame parenterálne inhibítory trombínu: **lepirudin** je rekombinantný hirudín, oficiálne registrovaný pre prevenciu a liečbu heparínom indukovanej trombocytopenie (HIT); **bivalirudin** je syntetický analóg hirudínu; **argatroban** je v USA registrovaný pre antitrombotickú liečbu pri HIT, v Japonsku aj pre artériové trombózy.

Priame perorálne inhibítory trombínu: **ximelgatran** bol prvým orál-

ným inhibítorom trombínu, hepatotoxicita viedla k jeho stiahnutiu z používania; **dabigatran etexilát** (Pradaxa®) je reverzibilný orálny priamy inhibítor trombínu 2. generácie, ktorý nevyžaduje monitorovanie. Bol registrovaný v krajinách EÚ začiatkom roka 2008 na prevenciu VTE pri artroplastikách bedrových a kolenných kĺbov, v súčasnosti i na prevenciu VTE a na prevenciu akútnych tromboembolických cerebrovaskulárnych príhod pri nevalvulárnej fibrilácii predsiéní [20-35].

V širšom zmysle slova, i keď nepriamo, brzdia aktiváciu faktora Xa aj látky inhibujúce predchádzajúce stupne koagulačnej kaskády.

Kombinovaná kinezio-mechano-farmako-flebotromboemboloprofylaxia

Okrem farmakotrombotropfyliu treba v rámci komplexnej prevencie a liečby VTE vždy používať aj kineziotrombotropfyliu a mechanotrombotropfyliu [1,11,12,22,23]. Možno hovoriť o **kinezio-mechano-farmako-flebotromboemboloprofylaktickej triáde**.

Správne vykonávanú **kineziotrombotropfyliu**, zameranú na pravidelnú aktiváciu fascio-svalovo-vénovej pumpy („periférneho cievneho srdca“), je treba považovať za najracionálnejšiu, najfyziologickejšiu, najlacnejšiu i najbezpečnejšiu antitrombotický postup. Ak nie je možná aktívna kinezioprevencia, vrátane včasného vstávania, nevyhnutná je včasná a účinná pasívna kinezioprevencia a polohovanie [1,11,22].

Mechanotrombotropfyliu kompresívnymi obväzmi, kompresívnymi pančuchami a intermitentnou pneumatickou kompresiou je žiaľ podceňovaná a zanedbávaná, nielen zo strany pacientov, ale aj zo strany lekárov. Pritom všetky súčasné objektívne poznatky jasne ukazujú, že kompresívna terapia musí byť esenciálnou súčasťou internisticko-angiologického manažmentu flebotromboembólie a jej vy-

nechanie sa považuje za postup „non lege artis“ [1,3,4,11,23].

Trvanie flebotrombotropfyliu u pacientov s vnútornými chorobami je v súčasnosti jednou z najdiskutovanejších aktuálnych medicínskych otázok. Výsledky štúdie EXCLAIM [21] a ďalšie ukázali, že u pacientov s akútnymi vnútornými chorobami spojenými s imobilizáciou protrahovaná trombotropfyliu LMWH podávaná po 10 dňoch hospitalizácie ešte ďalších 28 ($\pm$ 4) dní ambulantnou formou vedie k ďalšiemu zníženiu rizika VTE (obdobne ako po chirurgických výkonoch) [8,15,21,34]. Prerušenie trombotropfyliu u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením po prekonanej VTE je možné iba vtedy, ak sa malígna choroba nepovažuje za aktívnu.

Napriek tomu, že potreba a priaznivé účinky vénovej trombotropfyliu v rizikových situáciách sú dobre známe, reálny stav v klinickej praxi je stále doteraz neuspokojivý.

Záver

Kombinovaná kinezio-mechano-farmako-flebotromboemboloprofylaxia je účinná, bezpečná a ekonomicky výhodná a treba urobiť všetko pre to, aby sa v rizikových skupinách pacientov stala rutinným postupom. Neurobenie stratifikácie flebotromboembolického rizika a nevykonanie kombinovanej flebotromboemboloprofylaxie u rizikových pacientov by sa malo považovať za vážnu odbornú chybu. Účinnosť implikuje nielen samotnú život ohrožujúcu vénovú tromboembóliu, ale aj jej komplikácie a následky, vrátane sekundárnej posttrombotickej formy chronickej vénovej choroby dolných končatín („postflebotrombotického syndrómu“) i chronickej tromboembolickéj pľúcnej hypertenzie.

Literatúra

1. Gavorník P. Všeobecná angiológia. Angiologická propedeutika. Cievne choroby. Bratislava: Univerzita Komenského – Vydavateľstvo UK 2001: 9-14.
2. Schunemann J, Cook D, Grimshaw J et al. The seventh American College of Chest Physicians (ACCP) conference on antithrombotic and

- thrombolytic therapy. From evidence to application. *Chest* 2004; 126: (3. Suppl): 1S-696S.
3. MacLean S, Mulla S, Akl E et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: (2. Suppl): e1S-e801S.
 4. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25: 101-161.
 5. Žuffa M. Paraneoplastický tromboembolický syndróm ako prvý príznak zhubného ochorenia. *Vnitř Lék* 2010; 56: 49-52.
 6. Procházková M, Procházková J, Slavík L. Antitrombotická terapie v graviditě. *Vnitř Lék* 2010; 56: 130-137.
 7. Ludka O, Špinar J, Musil V et al. Perorální hormonální antikoncepce a riziko vzniku žilního tromboembolizmu. *Vnitř Lék* 2010; 56: 370-375.
 8. Turpie AG. Extended duration of thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: optimizing therapy? *J Thromb Haemost* 2007; 5: 5-11.
 9. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 750-759.
 10. Le Gal G, Righini M, Roy PM et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165-171.
 11. Gavorník P. Flebotromboprofylaxia v klinickej praxi. *Kardiológia/Cardiology* 2010; 19: 98-102.
 12. Gavorník P. Artériotromboprofylaxia v klinickej praxi. *Kardiológia/Cardiology* 2010; 19: 293-299.
 13. Welzel D, Hull R, Fareed J. Prophylaxis of venous thromboembolism: low molecular weight heparin compared to the selective anticoagulants rivaroxaban, dabigatran and fondaparinux. *Int Angiol* 2011; 30: 199-211.
 14. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ*. 2006; 332: 325-329.
 15. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 407-416.
 16. Remková A. Prevencia vénovej tromboembólie v internej medicíne, v chirurgických disciplínach (vo všeobecnej chirurgii a pri operačných výkonoch v ortopedii) a v gravidite. *Kardiologická prax* 2011; 9: 164-172.
 17. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost* 2007; 5: (Suppl. 1): 60-64.
 18. Weitz JI. Factor Xa or thrombin: is thrombin a better target? *J Thromb Haemost* 2007; 5: (Suppl. 1): 65-67.
 19. Grüne S, Orlik J, Von Korn H. Clinical signs in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Int Angiol* 2011; 30: 64-70.
 20. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G. Can combined (mechanical and pharmacological) modalities prevent fatal VTE? *Int Angiol* 2011; 30: 115-122.
 21. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al. EXC-LAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients with Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 8-18.
 22. Gavorník P. Cestovná trombóza a varixy. *Interní Med* 2008; 10: 219-223.
 23. Gavorník P. Kompresívna terapia v prevencii a liečbe chorôb vénového a lymfového cievného systému dolných končatín. *Gen angiol* 2002; 2: 83-87.
 24. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-2315.
 25. Vaughan-Shaw PG, Cannon C. Venous thromboembolism prevention in medical patients: a framework for improving practice. *Phlebology* 2011; 26: 62-68.
 26. Knepper J, Ramacciotti E, Wakefield TW. Novel anticoagulants: a discussion of clinical use in the treatment and prevention of venous thromboembolism. *Phlebology* 2011; 26: 3-7.
 27. Becattini C, Lignani A, Masotti L et al. D-Dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombol* 2012; 33: 48-57.
 28. Dasari TW, Pappy R, Henneby TA. Pharmacomechanical Thrombolysis of Acute and Chronic Symptomatic Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review of Literature. *Angiology* 2012; 63: 138-145.
 29. Kei A, Florentin M, Elisaf MS et al. Anticoagulant drugs: what is new? *Int Angiol* 2011; 30: 299-320.
 30. Widimský J. Diagnostika a léčba akutní plicní embolie v roce 2010. *Vnitř Lék* 2011; 57: 5-21.
 31. Belicová M. Chronická tromboembolická plicná hypertenzia v spádovej nemocnici. *Vnitř Lék* 2011; 57: 140-146.
 32. Malý J, Pecka M, Malý R. Nová antitrombotika v prevencii žilní tromboembolie a nové protidestičkové léky. *Vnitř Lék* 2011; 57: 733-739.
 33. Malý J, Widimský J, Dulíček P. Profylaxe tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství. *Vnitř Lék* 2009; 55: 190-195.
 34. Jezovnik MK, Poredos P. Factors influencing the recanalisation rate of deep venous thrombosis. *Int Angiol* 2012; 31: 169-175.
 35. Harenberg J, Kalodiki E, Walenga JM. Ensuring safety of biosimilar low-molecular-weight heparins: a consensus statement of the International Union of Angiology. *Int Angiol* 2012; 31: 101-104.
 36. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. Joint ESC Guidelines. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACRP). *Atherosclerosis* 2012; 223: 1-68.
 37. Gavorník P. Kombinovaná flebotromboemboloprofylaxia (prevencia vénovej tromboembólie) v lekárskej klinickej praxi. *Medikom* 2012; 2: 18-21.

doc. MUDr. Peter Gavorník, CSc., PhD., *mim. prof.*

www.fmed.uniba.sk

e-mail: peter.gavornik@sm.unb.sk

Doručeno do redakce: 11. 4. 2012

Přijato po recenzii: 29. 5. 2012