

Perorálne antikoagulanciá v primárnej a sekundárnej prevencii vénovej tromboembólie

Peter Gavorník, Andrej Dukát, Ľudovít Gašpar, Gabriela Gubo, Naďa Hučková

Angiologická sekcia Slovenskej lekárskej komory, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Antagonisty vitamínu K (VKA – predovšetkým warfarín) boli donedávna jedinými perorálnymi antikoagulanciami na primárnu i sekundárnu prevenciu vénovej tromboembólie. Prevencia a liečba novými, priamymi, non-VKA perorálnymi antikoagulanciami (NOAC; DOAC: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) sa nedávno stala dostupnou alternatívou VKA. V klinických štúdiách sa ukázalo, že NOAC sú rovnocenné (non-inferior) alebo lepšie (superior) ako VKA. Doterajšie dostupné výsledky naznačujú, že účinnosť a bezpečnosť NOAC je v reálnej klinickej praxi väčšinou v súlade s výsledkami zistenými v klinických štúdiách. Najefektívnejšia je trojkombinovaná simultánna prevencia vénovej tromboembólie liekmi, pohybom a vénovou kompresiou.

Kľúčové slová: NOAC/DOAC – perorálne antikoagulanciá – tromboprophylaxis – vénová tromboembólia – VKA

Oral anticoagulants for primary and secondary prevention of venous thromboembolism

Summary

Until recently, vitamin K antagonists (VKA; predominantly warfarin) were the only oral anticoagulants for primary and secondary prevention of venous thromboembolism. Prevention and therapy with novel, direct, non-VKA oral anticoagulant agents (NOACs; DOACs: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban), have recently become available as an alternative to VKA. NOACs have been shown to be non-inferior or superior to VKA in clinical trials. Available results suggest that real world safety of NOACs is mostly consistent with results observed in clinical trials. The most effective method is triple simultaneous prevention of venous thromboembolism (pharmacokinomechanophlebothromboemboloprophylaxis).

Key words: oral anticoagulants – NOAC/DOAC – thromboprophylaxis – venous thromboembolism – VKA

Úvod

Trombóza je intravitálne zrážanie krvi v cievach alebo v srdci. Angiotrombóza, ktorá vzniká v žilách, je **žilová trombóza (hlbková vénová trombóza – HVT; flebotrombóza)**, pri uvoľnení trombu a jeho pohybe cievny mriežiskom (najčastejšie embólia do pľúcnych ciev – **pľúcna embólia**) sa táto cievna choroba označuje správnejšie ako **vénová tromboembólia (VTE); flebotromboembólia (FTE)** alebo **vénová tromboembolická choroba (VTECH)** [1–38] a patrí k hlavným príčinám vysokej vaskulárnej morbidity a mortality – angiopandémia 3. milénia [1–3,10,16,18,27].

Etiopatogenéza vénovej tromboembólie (VTE)

Z etiopatogenetického hľadiska je vénová tromboembólia (VTE) komplexným multifaktoriálnym procesom, pri ktorom sa zúčastňuje obvykle viac priamych i nepri-

mych predisponujúcich (rizikových) faktorov. **Priame (hlavné; angio-hemo-stázové) rizikové faktory trombozy** [1–3,10,16,18,27] formuloval už v roku 1856 Virchow a sú známe ako Virchowova a Rokitsanského triáda: vaskulárne poškodenie (vrátane endotelovej dysfunkcie); poruchy hemokoagulácie (trombofilné stavy); spomalenie krvného prúdu, stáza (angiohemoreologické mechanizmy). K **nepriamym (vedľajším) rizikovým protrombotickým faktorom** patrí: vyšší vek, nadhmotnosť až obezita, gravidita, hormonálna antikoncepcia, fajčenie, trauma (prípadne aj so sádrou či inou fixáciou), chirurgické výkony, malígne nádorové choroby, srdcové zlyhávanie (kardiálna insuficiencia), angiometabolický syndróm X, edémové stavy, chronická vénová choroba dolných končatín a i. [1–7,10]. Ďalšie všeobecné delenie rizikových faktorov tromboembólie je delenie na vrodené a získané rizikové faktory, často sa uplatňujú v rôznych kombináciách. Väčšina symptomatic-

kých tromboembolických príhod (50–70 %) a fatálnych pľúcnych embólií (70–80 %) sa vyskytuje u pacientov s vnútornými chorobami. Hospitalizácia pre akútnu vnútornú chorobu je nezávisle spojená približne s 8násobným zvýšením relatívneho rizika VTE a predstavuje takmer štvrtinu všetkých VTE príhod v celej populácii [1–8,10]. U pacientov s vnútornými chorobami sa objavili aj iné klasifikácie rizikových faktorov VTE, napr. podľa Turpieho: rizikové faktory špecifické pre pacienta a rizikové faktory súvisiace s chorobami [13]. Rizikové faktory pre profylaxiu VTE u pacientov s vnútornými chorobami rozdeľujú Cohen et al na 3 skupiny: na základe dôkazov, na základe dohody, podľa úvahy [14]. **Stratifikáciu klinickej pravdepodobnosti hlbkovej vénovej trombózy (HVT) a pľúcnej embólie (PE)** je možné určiť viacerými spôsobmi, napr. podľa modifikovaného skóre Wellsa et al [6,10,28], klinickú pravdepodobnosť PE podľa revidovaného „Ženevského skóre“ – Geneva score [10,15,28]. Riziko vzniku a rekurencie VTE sa dá významne znížiť vhodnou tromboterapiou.

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

Pre diagnózu vénovej tromboembólie je nenahraditeľné základné anamnestické a fyzikálne lekárske vyšetrenie vrátane fyzikálnych angiologických testov [10,23] a stratifikácie klinickej pravdepodobnosti VTE [10], kým ultrasonografické (echovaskulografické, echokardiografické), pletyzmografické a ďalšie prístrojové vyšetrenia a D-diméry i ostatné laboratórne vyšetrenia sú pomocné vyšetrovacie metódy, 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 [1–3,10,16,18,27].

Farmakoflebotromboemboloprofylaxia

Na základe mnohých klinických štúdií boli vypracované mnohými autoritami odporúčania na prevenciu a liečbu VTE. Z angiologického hľadiska sú z nich najdôležitejšie americké odporúčania konferencie **American College of Chest Physicians (ACCP)**, 9. verzia (z roku 2012) a jej ostatná aktualizácia v roku 2016 [4] a európske odporúčania **International Consensus Statement** viacerých odborných spoločností, vrátane **Medzinárodnej Angiologickej Únie – International Union of Angiology (IUA)** (2013–2016) [5–8]. V ostatných (z roku 2014) Odporúčaniach Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) o diagnóze a manažmente akútnej pľúcnej embólie [28] z nepochopiteľných dôvodov opäť chýba prevencia hlbkovej vénovej trombózy (HVT). Efektívna prevencia flebotrombózy je totiž najúčinnější spôsob prevencie pľúcnej embólie (PE). Bez trombózy nie je tromboembólia^[10]. Vzhľadom k veľkému rozsahu týchto a mnohých ďalších dokumentov, ktoré vyžadujú dlhotrvajúce štúdium, sa **Angiologická sekcia SLK** pokúsila v svojich opakovane revidovaných odporúčaniach o stručné zhrnutie súčasných princípov racionálnej farmakoflebotromboemboloprofylaxie [1–3,10,16,18,27].

Klasické vénové antitrombotické lieky

Vénová tromboterapia (flebotromboemboloprofylaxia) štandardnými (klasickými) antitrombotickými (antikoagulačnými) liekmi, konkrétne nefrakcionovaný heparín (unfractionated heparin – UFH), heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (low molecular weight heparins – LMWH): enoxaparín (Clexane), nadroparín (Fraxiparin), dalteparín (Fragmin), bemiparín (Zibor), ale aj pentasacharid fondaparín (Arixtra) a kumarínové antagonisty vitamínu K (VKA) – predovšetkým warfarín znižujú riziko asymptomatickej a symptomatickej VTE najmenej o 50 % u širokého spektra pacientov s vnútornými chorobami v porovnaní s pacientmi bez tromboterapie [1–38].

Antagonisty vitamínu K (warfarín) sú už viac ako 60 rokov používané, účinné antikoagulačné lieky so širokou škálou indikácií klasickej tromboterapie, ktoré sa v Severnej Amerike na rozdiel od Európy intenzívne používajú aj v prevencii VTE po veľkých ortopedických operáciách. 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 pri INR 2–3 [1–38].

Nové (priame) orálne antikoagulanty (NOAC; DOAC)

Flebotromboemboloprofylaxia novými – priamymi – novými antitrombotikami (Novel – Direct Oral Anticoagulants; NOAC; DOAC) sa opiera o najnovšie poznatky v regulácii angiohemostázy. Cieľom vývoja nových antitrombotík je obísť limitácie a riziká klasických antitrombotík [4–8]. 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. Nové vénové antitrombotiká by mali spĺňať tieto požiadavky: predvídateľný účinok; vyššiu bezpečnosť, najmä pri dlhotrvajúcom užívaní; nižšie riziko krvácania; perorálnu aplikáciu; jednoduché dávkovanie bez potreby monitorovania a v konečnom dôsledku by mali znížiť reziduálny výskyt VTE [4–10]. Okrem vyššej ceny je nevýhodou DOAC ťažko zrušiteľný účinok pri krvácaní, aktuálne už je antidotum pre dabigatran [36], perspektívne aj pre xabany [40]. V klinických štúdiách sa ukázalo, že NOAC sú rovnocenné (non-inferior) alebo lepšie (superior) ako VKA. Doterajšie dostupné výsledky naznačujú, že účinnosť a bezpečnosť NOAC je v reálnej klinickej praxi väčšinou v súlade s výsledkami zistenými v klinických štúdiách [4–38].

Priame perorálne inhibitory faktora Xa ukazujú, že inhibícia faktora Xa je kritickým miestom antitrombotickej stratégie. **Rivaroxaban (Xarelto)** je prvým registrovaným liekom z tejto skupiny [4,5,8,10,20], najskôr schválený na prevenciu VTE len pri nahradení bedrového a kolenného kĺbu (1-krát 10 mg tbl.), od 19. 11. 2011 (EMA) aj na liečbu VTE (2-krát 15 mg tbl. v trvaní 3 týždne) a pre-

vinciu recidív VTE (1-krát 20 mg tbl.) i na trombopropylaxiu systémovej artériovej tromboembólie a prevenciu cievnych mozgových príhod pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení (1-krát 20 mg tbl. denne). Je prvé a zatiaľ jediné DOAC, ktoré možno použiť od začiatku farmakoterapie VTE [1–8]. **Apixaban (Eliquis)** bol najprv schválený EMA len na vénovú trombopropylaxiu po nahradení bedrového a kolenného kĺbu; 2-krát 2,5 mg tbl. denne, prvá tbl. 12–24 hod po operácii a od novembra roku 2012 aj na artériovú tromboembolopropylaxiu pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení [4,8,10]. V júni roku 2014 vydala EMA stanovisko k schváleniu apixabanu na liečbu a prevenciu VTE (2-krát 10 mg denne 1. týždeň; od 2. týždňa 2-krát 5 mg alebo 2-krát 2,5 mg denne). **Edoxaban (Lixiana)** je tretím schváleným xabanom (EMA, 19. 6. 2015) pre liečbu a prevenciu VTE [4,8,41]. U nás ešte nie je k dispozícii. Vo vývoji sú ďalej otamixaban, betrixaban, darexaban a ďalšie xabany [39].

Priame perorálne inhibítory trombínu (faktora IIa): ximelgatran bol prvým orálnym inhibítorom trombínu, hepatotoxicita viedla k jeho stiahnutiu z používania; **dabigatranetexilát (Pradaxa)** je reverzibilný orálny priamy inhibítor trombínu 2. generácie, ktorý nevyžaduje monitorovanie [4,5,8,10,33,34]. Bol registrovaný v krajinách EÚ začiatkom roku 2008 na prevenciu VTE pri artroplastikách bedrových a kolenných kĺbov, v súčasnosti aj na liečbu (po iniciálnej liečbe LMWH minimálne 5 dní) a na prevenciu VTE (2-krát 150 mg alebo 2-krát 110 mg cps. denne) a na prevenciu akútnych tromboembolických cerebrovaskulárnych príhod pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení (2-krát 150 mg cps., denná dávka 300 mg).

Idarucizumab (Praxbind) je špecifické antidotum pre dabigatran (fragment humanizovanej monoklonálnej protilátky – Fab, ktorý sa viaže na dabigatran s veľmi vysokou afinitou) a je indikovaný dospelým pacientom liečeným liekom Pradaxa (dabigatranetexilát) v prípadoch, keď sa vyžaduje rýchla reverzia antikoagulačných účinkov dabigatranu: pri neodkladných chirurgických/urgentných zákrokoch a pri živote ohrozujúcom alebo nekontrolovanom krvácaní. Odporúčaná dávka Praxbindu je 5 g (2-krát 2,5 g/50 ml i.v.). Liečba dabigatranetexilátom sa môže obnoviť 24 hod po podaní Praxbindu, ak je pacient klinicky stabilný a dosiahla sa adekvátna angiohemostáza [9,36].

Okrem farmakotrombopropylaxie treba v rámci komplexnej prevencie a liečby VTE vždy používať aj pohybovú kineziotrombopropylaxiu [3,10,26] a kompresívnu mechanotrombopropylaxiu [3,10,12,26,27]. Možno hovoriť o **kinezio-mechano-farmako-flebotromboembolopropylaktickej triáde; trojkombinovanej trombopropylaxii** [1–3,10,16,18,26,27].

Súčasnité metódy (spôsoby) farmakoterapie a farmakoprevencie VTE

Prvá, klasická simultánna kombinovaná metóda [1–8,10], pri ktorej sa od začiatku podáva parenterálna antikoagulačná liečba minimálne 5 dní a súčasne sa od 1. dňa podáva warfarín s adjustáciou dávky podľa INR (2–3). Terapeutické dávky LMWH sú vyššie ako profy-

laktické. U pacientov s HVT a podozrením aj na PE treba začať ihneď podaním **nefrakcionovaného heparínu (UFH) 5 000–10 000 j. i.v. v boluse**, aj keď ešte nemajú stanovenú definitívnu diagnózu. Platí to predovšetkým pre pacientov s PE a vysokým rizikom, teda s hypotenziou a šokom (CEPv) a u pacientov s chronickou obličkovou chorobou [10,28]. Po transporte do angiocentra sa vykonáva trombolytická alebo endovaskulárna invazívna liečba [4,5]. Pri pokračujúcej heparinizácii: kontinuálna i.v. infúzia, v dávke 1 000 j. UFH/hod, v trvaní 5 dní. Inou možnosťou je dávkovanie podľa telesnej hmotnosti, t.j. bolus 80 j/kg i.v. a následne 18 j/kg/hod v kontinuálnej i.v. infúzii. Subkutánne podanie sa pri liečbe VTE nepoužíva. Heparinizácia sa monitoruje laboratórne pomocou aPTT (aktivovaný parciálny tromboplastínový čas).

U pacientov s HVT a podozrením na PE bez vysokého rizika (CEPs; CEPn) sa začína liečba LMWH alebo fondaparinuxom s.c. [10,28], **enoxaparín** (Clexane) 1 mg/kg telesnej hmotnosti 2-krát denne alebo 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti 1-krát denne s.c.; **dalteparín** (Fragmin) 100 anti-Xa IU/kg telesnej hmotnosti 2-krát denne alebo 200 anti-Xa IU/kg telesnej hmotnosti 1-krát denne s.c.; **nadroparín** (Fraxiparine) 85 anti-Xa IU/kg telesnej hmotnosti (t.j. 0,1 ml/10 kg) 2-krát denne alebo 170 anti-Xa/kg telesnej hmotnosti 1-krát denne. Pri liečbe LMWH kontrolujeme hladinu anti-Xa (nie aPTT), vzorku krvi odoberieme 4 hod po raňajšej injekcii. Každý LMWH má svoje špecifické vlastnosti, ktoré treba brať do úvahy [35]. **Fondaparinux** (Arixtra) 5 mg 1-krát denne s.c. (pri telesnej hmotnosti ≤ 50 kg), 10 mg 1-krát denne s.c. (pri telesnej hmotnosti ≥ 100 kg), bežnou dávkou je 7,5 mg 1-krát denne s.c. [4,5,8,10,17–19]. Simultánne sa od začiatku podáva **warfarín** [4,5].

Druhá, sekvenčná metóda [4,5,10,17,33,34] začína iniciálnym podávaním LMWH v trvaní 5–10 dní s prechodom na dabigatranetexilát (Pradaxa), perspektívne možno edoxaban (Lixiana).

Tretia, jednoduchá jednoličková (single drug) metóda [4,5,10,17,33,34] – od začiatku monoterapia rivaroxaban (Xarelto), perspektívne pravdepodobne aj iné xabany.

Trvanie tromboemboloterapie/ tromboembolopropylaxie

Trvanie liečby a prevencie VTE bolo v ostatnej dekáde jednou z najdiskutovanejších aktuálnych medicínskych otázok. Z dlhotrvajúcich porovnávajúcich štúdií vyplynulo, že 70–80 % pacientov s VTE je vhodné liečiť ambulantne, ale v trvaní **minimálne 3 mesiace – krátkotrvajúce trvanie liečby a prevencie VTE (3–6 mesiacov)**. Takto relatívne krátko (voči minulosti podstatne dlhšie) liečime sekundárnu HVT so známym vyvolávajúcim faktorom (po operácii, po úraze a pod). **Štandardné trvanie (6–12 mesiacov)** je indikované u väčšiny pacientov s idiopatickou VTE, pri recidíve VTE, pri trombofilných stavoch s menším rizikom rekurencie, pri trvaní rizikového vyvolávajúceho faktoru a pod. **Dlhotrvajúce (> 12 mesiacov) a neohraničené trvanie** je indikované pri opakovaných recidívach VTE, pri závažných

trombofilných stavoch (antifosfolipidový syndróm, deficit antikoagulačných proteínov), pri chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzii (CTEPH), pri sekundárnej posttrombotickej chronickej vénovej chorobe („posttrombotickom syndróme – PTS“) a pri všetkých chorobách s vysokým rizikom recidívy (zhubné nádorové choroby, kortikosteroidy a pod) [4,5,10,25,33–38]. Pri rozhodovaní môže pomôcť DAMOVES skóre [34].

Napriek tomu, že účinnosť a bezpečnosť vénovej trombopropylaxie v rizikových situáciách bola dokázaná v 3. fáze klinického hodnotenia, reálny stav je v klinickej praxi stále doteraz neuspokojivý.

Záver

Trojkombinovaná kinezio-mechano-farmako-flebotromboembolopropylaxia je účinná, bezpečná a ekonomicky výhodná a treba urobiť všetko pre to, aby sa v rizikových skupinách pacientov stala rutinným postupom. Neurobenie stratifikácie flebotromboembolickeho rizika a nevykonanie racionálnej flebotromboembolopropylaxie 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 tromboembolickej pľúcnej hypertenzie. Napriek veľkým pokrokom na veľa otázok ešte nepoznáme správne odpovede. Očakávame ich z výsledkov štúdií v reálnej klinickej praxi.

Literatúra

- Gavorník P. Kombinovaná flebotromboembolopropylaxia (prevencia vénovej tromboembólie) v lekárskej klinickej praxi. *Medikom/MediNews* 2012; 2(1): 18–21.
- Gavorník P, Mátyás K. Flebotromboembolopropylaxia vénovej tromboembólie (VTE) – 3. verzia odporúčaní AS SLK, 2014. *Medikom/MediNews* 2014; 4(4): 12–14.
- Gavorník P, Gašpar L, Dukát A. Kombinovaná kinezio-flebotromboembolopropylaxia, mechano-flebotromboembolopropylaxia a farmako-flebotromboembolopropylaxia vénovej tromboembólie v internej medicíne. *Vnitrí Lék* 2012; 58(11): 851–855.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149(2): 315–352. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>.
- Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2013; 32(2): 111–260.
- Nicolaides AN, Kakkos S, Eklof B et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2014; 33(2): 87–208.
- Roussin A. Effective management of acute deep vein thrombosis: direct oral anticoagulants. *Int Angiol* 2015; 34(1): 16–29.
- Lee BB, Nicolaides AN, Myers K et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol* 2016; 35(3): 236–352.
- Paikin JS, Hirsh J, Chan NC et al. Timing the First Postoperative Dose of Anticoagulants: Lessons Learned From Clinical Trials. *Chest* 2015; 148(3): 587–595. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14–2710>.
- Gavorník P. Najčastejšie choroby vénového cievneho systému. Univerzita Komenského: Bratislava 2014. ISBN 978–80–223–3453–2.
- Gary T. Cancer related venous thromboembolism – prophylaxis and therapy. *Vasa* 2014; 43(4): 245–251. Dostupné z DOI: <http://10.1024/0301–1526/a000359>.
- Partsch H. Compression therapy for deep vein thrombosis. *Vasa* 2014; 43(5): 305–307. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1024/0301–1526/a000368>.
- Turpie AG. Extended duration of thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: optimizing therapy? *J Thromb Haemost* 2007; 5(1): 5–11.
- Cohen AT, Alikhan R, Arcelus J et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94(4): 750–759.
- Van Es N, Bleker SM, Wilts IT et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: Focus on Drug Therapy. *Drugs* 2016; 76(3): 331–341. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265–015–0526–3>.
- Gavorník P, Dukát A, Gašpar L et al. Súčasný a budúci stav v manažmente vénových vaskulárnych chorôb. *Vnitrí Lék* 2015; 61(2): 151–156.
- Hirschl M, Kundi M. New oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism – a systematic review with indirect comparisons. *Vasa* 2014; 43(5): 353–364. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1024/0301–1526/a000373>. Erratum in *Vasa*. 2014; 43(6): 477.
- Gavorník P. Angiológia 1 pre všeobecných praktických lekárov. *Flebológia*. Dr. Josef Raabe: Bratislava 2013. ISBN 978–80–8140–083–4.
- Dobesh PP, Fanikos J. New Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolism: Understanding Differences and Similarities. *Drugs* 2014; 74(17): 2015–2032. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265–014–0301-x>.
- Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet* 2015; 386(9990): 281–291. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(15)60243–4>.
- Remková A et al. Žilová trombóza a pľúcna embólia.: Samedi: Bratislava 2013. ISBN 978–80–970825–2–9
- Barillari G, Londero AP, Brenner B et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with recent gestational deep vein thrombosis or pulmonary embolism: Findings from the RIETE Registry. *Eur J Intern Med* 2016; 32: 53–59. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijim.2016.02.013>.
- Grüne S, Orlik J, Von Korn H et al. Clinical signs in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Int Angiol* 2011; 30(1): 64–70.
- Palareti G, Antonucci E, Lip GY et al. [START-register participants]. The SAME-TT2R2 score predicts the quality of anticoagulation control in patients with acute VTE. A real-life inception cohort study. *Thromb Haemost* 2016; 115(6): 1101–1108. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1160/TH15–10–0830>.
- Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al. [EXCLAIM (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(1): 8–18. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003–4819–153–1–201007060–00004>.
- Gavorník P. Cestovná trombóza a varixy. *Interní Med* 2008; 10(5): 219–223.
- Gavorník P, Dukát A, Gašpar L. Manažment povrchovej tromboflebitidy. Odporúčania Angiologickej sekcie Slovenskej lekárskej komory (2013). *Vnitrí Lék* 2013; 59(11): 1009–1016.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. [The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)]. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35(43): 3033–3069, 3069a–3069k. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
- Vaughan-Shaw PG, Cannon C. Venous thromboembolism prevention in medical patients: a framework for improving practice. *Phlebology* 2011; 26(2): 62–68. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1258/phleb.2010.010003>.
- Knepper J, Ramacciotti E, Wakefield TW. Novel anticoagulants: a discussion of clinical use in the treatment and prevention of venous

thromboembolism. *Phlebology* 2011; 26(1): 3–7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1258/phleb.2010.010023>>.

31. Becattini C, Lignani A, Masotti L et al. D-Dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thromb* 2012; 33(1): 48–57. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11239-011-0648-8>>.

32. Dasari TW, Pappy R, Henneby TA. Pharmacomechanical Thrombolysis of Acute and Chronic Symptomatic Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review of Literature. *Angiology* 2012; 63(2): 138–145. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0003319711410050>>.

33. Konstantidines S, Torbicki A. Management of venous thromboembolism: an update. *Eur Heart J* 2014; 35(41): 2855–2863. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu243>>.

34. Moreno AIF, Navarro MJG, Sanches JO et al. A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES). *Eur J Intern Med* 2016; 29: 59–64. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.12.010>>.

35. Harenberg J, Kalodiki E, Walenga JM. [Working Group of the IUA Scientific Committee]. Ensuring safety of biosimilar low-molecular-weight heparins: a consensus statement of the International Union of Angiology. *Int Angiol* 2012; 31(2): 101–104.

36. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373(6): 511–520. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1502000>>.

37. Cohen AL, Lim CS, Davies AH. Is there a role yet for new direct oral anticoagulants in cancer patients? *Phlebology* 2016; 31(3): 157–159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0268355515604255>>.

38. Renneberg RJ. Oral anticoagulants, effect on thrombus resolution and post-thrombotic syndrome. *Phlebology* 2016; 31(1 Suppl): S24–S27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0268355516632101>>.

39. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med* 2016; 375(6): 534–544. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1601747>>.

40. Siegal DM, Cumutte JT, Connolly SJ et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015; 373(25): 2413–2424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1510991>>.

41. Piazza G, Mani V, Goldhaber et al. for edoxaban Thrombus Reduction Imaging Study (eTRIS) investigators. Magnetic resonance venography to assess thrombus resolution with edoxaban monotherapy versus parenteral anticoagulation/warfarin for symptomatic deep vein thrombosis: A multicenter feasibility study. *Vasc Med* 2016; 21 (4): 361–368.

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

✉ gavornik.peter@gmail.com

Angiologická sekcia Slovenskej lekárskej komory, Bratislava, Slovenská republika

www.lekom.sk

Doručeno do redakce 19. 6. 2016



Pojed'te na misi s Lékaři bez hranic

Rádi bychom Vás tímto pozvali na informační večer organizace Lékaři bez hranic / Médecins Sans Frontières, která je mezinárodní humanitární organizací poskytující odbornou zdravotnickou pomoc lidem v ohrožení a v případě krizí v téměř 70 zemích světa.

Informační večer je určen všem zdravotnickým profesím a dozvíte se na něm, co obnáší práce na misi v projektech Lékařů bez hranic. Podáme Vám informace o našich požadavcích, ukážeme Vám fotky z rozdílných míst našich projektů a zkušení kolegové budou mluvit o tom, co sami v terénu zažili. Na závěr Vás seznámíme s výběrovým procesem a dostanete prostor zeptat se na to, co Vás zajímá. Informační večer probíhá v anglickém jazyce a potrvá přibližně 2 hodiny.

Místa a časy konání infovečerů naleznete na:

<http://www.lekari-bez-hranic.cz/cz/informacni-vecery>

S pozdravem,
HR Tým Lékařů bez hranic

Lékaři bez hranic / Médecins Sans Frontières in Czech Republic, o.p.s.

Seifertova 555/47 • 130 00 Praha 3 • tel.: (+420) 257 090 155 • hr@lekari-bez-hranic.cz