

## Druhý ročník Svetového dňa trombózy na Slovensku

**MUDr. Lucia Stančiaková<sup>1</sup>, prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc.<sup>2</sup>, doc. MUDr. Mária Hulíková, CSc.<sup>3</sup>, MUDr. Juraj Sokol, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Zuzana Jedináková, PhD.<sup>1,4</sup>, MUDr. Juraj Chudej, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Peter Chudý, PhD.<sup>5</sup>, doc. RNDr. Zora Lasabová, PhD.<sup>6</sup>, doc. MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Ján Staško, PhD., mim. prof.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského (JLF UK) a Univerzitná nemocnica Martin (UNM), Martin

<sup>2</sup>II. interná klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského (LF UK) a Univerzitná nemocnica Bratislava (UNB)

<sup>3</sup>Centrum hemostázy a trombózy, HEMO MEDIKA, spol. s r. o., Košice

<sup>4</sup>Centrum hemostázy a trombózy, HEMO MEDIKA spol. s r. o., Martin

<sup>5</sup>Kysucká nemocnica s poliklinikou Čadca

<sup>6</sup>Ústav molekulevej biológie JLF UK, Biomed Martin

V dňoch 12. – 13. októbra 2015 sa v Martine opäť uskutočnili aktivity pri príležitosti druhého Svetového dňa trombózy (SDT). Uvedená celosvetová iniciatíva organizovaná Medzinárodnou spoločnosťou pre trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) sa na Slovensku konala pod záštitou Slovenskej spoločnosti pre hemostázu a trombózu (SSHT, prezident spoločnosti prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.), Slovenskej angiologickej spoločnosti (SAS, predsedníčka spoločnosti prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc.), Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského (JLF UK, dekan prof. MUDr. Ján Danko, CSc.) a mesta Martin.

Vask. med., 2015, 7(2): 91–94

Venóznym tromboembolizmus (VTE) je jednou z dominantných príčin globálnej chorobnosti a úmrtnosti a treťou najčastejšou príčinou úmrtí z kardiovaskulárnych príčin (1). Informovanosť obyvateľstva o trombóze je vo všeobecnosti nízka. Výsledky najnovšieho prieskumu, publikovaného v júni 2015 sú, že iba 45 % pacientov vo veku 40 – 64 rokov má vedomosť o hlbokéj žilovej trombóze (HVT) a pľúcnej embólii (PE). Len 45 % pacientov vie, že trombóza je preventabilná, a iba 25 % ľudí za rizikové faktory HVT a PE považuje hospitalizáciu, operáciu alebo onkologické ochorenie. Pritom jeden zo štyroch ľudí celosvetovo zomiera na následky trombózy (2).

Práve z týchto dôvodov je cieľom SDT zvýšiť informovanosť ľudí o trombóze, jej príčinách, rizikových faktoroch, príznakoch, možnostiach jej skoršej diagnostiky, prevencie a liečby (3, 4).

Pre snahu zvýšiť povedomie ľudí o trombóze, boli v rámci aktivít SDT po meste Martin už na začiatku októbra rozmiestnené bilbordy a informačné plagáty (obrázok 1), avšak SDT mal celoslovenský charakter. Dôkazom je rozsiahle množstvo dostupných informácií o SDT a tromboembolizme na sociálnych sieťach a v najsledovanejších médiách. Paletu aktivít realizovaných v rámci 2. SDT znázorňuje obrázok 2.

12. októbra mali ľudia príležitosť dozvedieť sa o trombóze v informačných stánkoch v zdra-

voťníckych zariadeniach a v nákupných centrách mesta (obrázok 3).

Problematikou trombózy sa v rozhlasovom éteri zaoberala MUDr. Lucia Stančiaková a 13. októbra o nej v rannom televíznom vysielaní diskutovala doc. Mária Hulíková, PhD.

Trombózu, teda doslova život ohrozujúci stav, študentom Univerzity tretieho veku JLF UK ako skupine ľudí s vyšším kardiovaskulárnym rizikom, priblížil MUDr. Juraj Sokol, PhD. (obrázok 4).

Prednášku doplnil autentický príbeh pacienta, ktorý v mladosti prekonal ischemickú cievnu mozgovú príhodu.

Vrcholom programu 2. SDT bola vedecká konferencia pre odborníkov z celého Slovenska.

**Obrázok 1.** Bilbordy a informačné tabule zvyrazňujúce potrebu informovanosti o trombóze



**Obrázok 2.** Mozaika aktivít 2. SDT



**Obrázok 3.** Študenti JLF UK v informačných stánkoch zdôrazňujúci riziká VTE

Seminár otvoril prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc., ktorý v úvodnej prednáške predstavil historický vývoj poznania trombozy, jej prejavov, príčin a liečebných možností (obrázok 5).

Patogénu VTE opísal po prvýkrát profesor Rudolf Virchow, ktorý medzi faktory vzniku trombozy zaradil iritáciu cievnej steny a jej okolia, prerušenie toku krvi a poruchy zrážania krvi. Dodnes sa toto zoskupenie označuje Virchowova triáda. SDT je organizované práve na počesť narodenia profesora Virchowa (5).

Pred tridsiatimi rokmi 20. storočia liečba HVT spočívala v dodržiavaní pokojového režimu, polohovaní končatiny a aplikácii tepla (6, 7). Heparín sa v liečbe trombozy začal používať až v roku 1938 (7, 8).

Okrem historických aspektov trombozy prof. Kubisz pripomenul existenciu výziev jej liečby – optimalizáciu perioperačných postupov, použitie antitrombotických prípravkov v rizikových situáciách, ale aj manažment nových perorálnych antikoagulancií (NOAK), ktorých komplikáciám možno v súčasnosti zabrániť použitím priameho antidota pre dabigatran – idarucizumabu (9).

Doc. RNDr. Zora Lasabová, PhD., následne prezentovala princípy dedičnosti a detekcie vrodených trombofilných stavov.

MUDr. Juraj Sokol, PhD. sa vo svojej prednáške zameril na rizikové faktory vzniku trombozy. Za najdôležitejší sa považuje vek, nakoľko v priebehu života dochádza k vzniku komorbidít, akými sú nádorové ochorenia, kardiorespiračná insuficiencia, chronická venózna insuficiencia, operácie, obezita, úrazy, hormonálna dysbalancia, dlhodobá hospitalizácia alebo imobilizácia z iných dôvodov.

Na vrodenú trombofiliu je nutné myslieť v prípade artériovej trombozy pri rozvoji vo veku menej ako 35 rokov a v prípade venózne trombozy menej ako 45 rokov. Ďalej na vrodený trombofilný stav poukazuje jej opakovaný výskyt aj napriek adekvátnej antitrombotickej liečbe, provokácia trombozy minimálnym podnetom, nezvyčajná oblasť cirkulácie (cerebrálne, renálne, axilárne vény), alebo v prípade ťažkého deficitu proteínu C, alebo proteínu S aj kumarínové kožné nekrózy (10).

VTE spôsobí odhadom celosvetovo 3 milióny úmrtí ročne (11). Medzi komplikácie VTE sa zaraďuje rekurencia HVT, PE, chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia a posttrombotický syndróm (10, 12). Prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc. práve v dôsledku tejto alarmujúcej štatistiky zdôraznila potrebu voľby najúčinnnejšej metódy prevencie VTE.

V priebehu prvého týždňa po VTE je indikovaná trombolýza a prípadná antikoagulácia. V liečbe sa používajú nefrakcionovaný heparín (UFH), nízkomolekulový heparín (LMWH) alebo fondaparín ako selektívny inhibítor aktivovaného koagulačného faktora X (FXa). Liečba pokračuje v priebehu nasledujúcich troch mesiacov alebo dlhodobo, podľa individuálneho posúdenia prínosu a rizika u pacienta. V rámci nej sa podáva antagonist vitamínu K (VKA), alebo priamych perorálnych inhibítorov trombínu, či FXa v monoterapii, alebo v kombinácii s UFH, alebo prostredníctvom LMWH (13, 14). Prof. Štvrtinová uzavrela, že NOAK sú vhodnou a bezpečnou modalitou v akútnej, pokračujúcej liečbe HVT a prevencii jej recidívy (15).

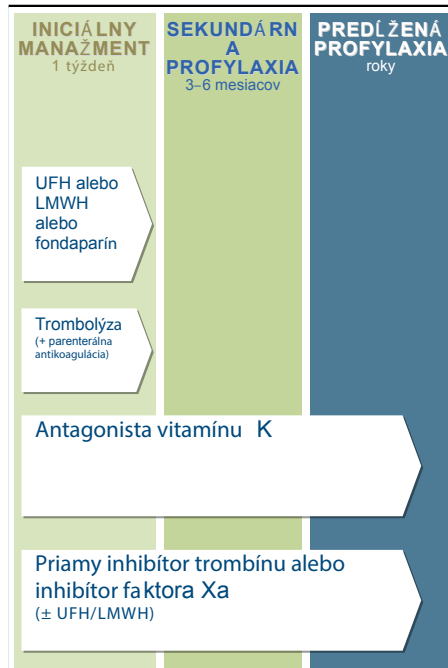
**Obrázok 4.** Prednáška pre študentov Univerzity tretieho veku JLF UK**Obrázok 5.** Predsedníctvo prvej sekcie odborného programu podujatia – prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc. a prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Druhý ročník SDT bol zameraný na VTE vzniknutú počas pobytu v nemocnici. Jha et al., vo svojej štúdií zverejnenej na stránke Svetového dňa trombozy (<http://www.worldthrombosisday.org/issue/hospital-associated-vte/#footnote8>) totiž zistili, že približne 60 % prípadov VTE vznikne v priebehu alebo po ukončení hospitalizácie, čo predstavuje vedúcu preventabilnú príčinu úmrtnosti v priebehu hospitalizácie (16). MUDr. Peter Chudý, PhD. práve preto zdôraznil potrebu dôrazu na túto skupinu pacientov. Hospitalizácia je spojená s 8-násobne vyšším rizikom VTE (17). Avšak, vďaka adekvátnej tromboprophylaxii je možné znížiť incidenciu VTE u hospitalizovaných pacientov na jednu polovicu až dve tretiny (18, 19, 20, 21).

Platné odporúčania Americkej spoločnosti hrudných chirurgov (ACCP 2012) preferujú u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku trombozy počas hospitalizácie tromboprophylaxiu prostredníctvom LMWH, nízkodávkovaného UFH podávaného 2 – 3-krát denne alebo fondaparínu (13).

V plynule pokračujúcom priebehu seminára sa MUDr. Juraj Chudej, PhD, zameril predovšetkým na trombozu vo vzťahu k malignite. Onkologické ochorenia totiž reprezentujú viac ako 20 % príčin všetkých nových epizód VTE (22). Najvyšší je ročný výskyt VTE u pacientov s pokročilým nádorom pankreasu, žalúdka, centrálného nervového systému, pľúc, matrice, močového mechúra a obličky (23, 24, 25).

**Obrázok 6.** NOAK v úvodnom manažmente a predĺženej sekundárnej profylaxii VTE



Viacere štúdie potvrdili porovnateľnú efektivitu UFH, LMWH a fondaparínu v prevencii VTE u onkologických pacientov (26, 27, 28, 29, 30, 31). Avšak vypracovanie prediktívneho modelu vzniku VTE spojenej s chemoterapiou u ambulantných onkologických pacientov viedlo k záveru, na základe ktorého sa rutinná profylaxia u pacientov podstupujúcich chemoterapiu neodporúča (32).

So starnutím populácie a pribúdaním prokoagulačných rizík sa diskutuje o manažmente trombotickej epizódy u pacientov s krváčovými ochoreniami. Pritom okrem vyššie uvedených rizikových faktorov sa na vzniku trombózy podieľa tiež substitučná liečba a použitie tzv. bypassových látok (33, 34, 35, 36, 37, 38, 39). Ako zdôraznila aj MUDr. Lucia Stančíaková, u pacientov s hemofiliou a nevalvulárnou fibriláciou predsieň (NAF) sú perorálne antikoagulanciá účinnejšie než antiagreganciá (40, 41). V prípade rozvoja akútneho koronárneho syndrómu (AKS) a infarktu myokardu je u týchto pacientov v dôsledku krváčového ochorenia potreba duálnej antitrombotickej liečby skrátená na jeden mesiac (41, 42).

Manažment VTE u pacientov s krváčovým stavom pozostáva zo substitúcie chýbajúceho koagulačného faktora a antikoagulačnej liečby (UFH alebo LMWH v monoterapii alebo s pokračujúcou liečbou VKA) (36, 43, 44). Údaje o tejto diskutabilnej téme sú však veľmi obmedzené.

Popri perorálnych antikoagulanciách typu VKA sa v dlhodobej liečbe VTE čoraz častejšie využívajú NOAK. Pozitíva ich užívania boli prezentované v prednáškach MUDr. Zuzany Jedinákovovej, PhD. a doc. MUDr. Márie Hulíkovovej,

**Obrázok 7.** Auditórium vedeckej konferencie



PhD. NOAK majú predvídateľný farmakologický profil, nízku interindividuálnu variabilitu, dobrú biologickú dostupnosť s rýchlym nástupom účinku a relatívne krátkym biologickým polčasom a nízky potenciál liekových interakcií (45). Ich využitie v úvodnom manažmente, ale aj predĺženej sekundárnej profylaxii VTE je uvedené na obrázku 6.

Rivaroxaban a apixaban predstavujú aj v monoterapii rovnocenný ekvivalent liečby akútneho VTE v porovnaní s LMWH alebo VKA (46, 47). Po úvodnej parenterálnej antikoagulačnej liečbe sa dabigatran svojou účinnosťou vyrovnal warfarínu, a dokonca ho vysoko prevýšil svojou efektivitou (48, 49). V predĺženej prevencii rekurencie VTE dabigatran oproti warfarínu zaznamenal 29 %-ný pokles výskytu krvácania (15).

NOAK nevyžadujú rutinné laboratórne monitorovanie a ich dávkovanie je fixné. Napriek tomu je individualizácia liečby nevyhnutná pri zmene antikoagulačnej liečby alebo jej dávkovacieho režimu, podozrení na predávkovanie – s krvácaním alebo bez neho, pri urgentných operáciách a invazívnych výkonoch u pacientov užívajúcich NOAK, v prípade liekových interakcií, vrodených alebo získaných porúch zrážanlivosti krvi, trombocytopenie alebo trombocytopenie.

Doc. Hulíková v ďalšom priebehu prezentácie zhrnula možnosti zmeny antikoagulačnej liečby a hodnotenia rizika krvácania pri invazívnych výkonoch. Pri urgentných zákrokoch je nevyhnutné vysadiť NOAK, a ak je to možné, odložiť chirurgický výkon o viac ako 12 hodín, ideálne o viac ako 24 hodín od poslednej dávky. Dôležité je tiež posúdenie štandardných, ako aj špecifických testov, akými sú dilučný trombinový čas pre dabigatran a anti-Xa aktivita pre inhibitory FXa (50).

Súhrnne možno povedať, že NOAK predstavujú účinnú a bezpečnú formu antikoagulácie a sekundárnej tromboprophylaxie v liečbe akútneho VTE a predĺženej antikoagulačnej terapie, zvyšujú komfort i compliance pacienta a majú predvídateľný a stály antikoagulačný efekt. Idarucizumab aplikovaný intravenózne je špecifické antidotum s okamžitým, úplným a pretrvávajúcim zvratom účinku dabigatranu u zdravých starších dobrovoľníkov a pacientov s obličkovým postihnutím (51, 52). Celkové trvanie antikoagulačnej liečby po epizóde VTE predstavuje minimálne tri mesiace. V prípade idiopatického vzniku HVT, recidívy VTE, pretrvávania provokujúceho rizikového faktora alebo komplikácií je nutné túto liečbu predĺžiť na 6 – 12 mesiacov.

Na záver odborného programu seminára prezident SSHT prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc. poďakoval všetkým účastníkom za spoluprácu na organizácii 2. SDT a skonštatoval, že podujatie bola po všetkých stránkach úspešné (obrázok 7). Zároveň potvrdil potrebu realizácie jeho ďalších ročníkov, a týmto všetkých zúčastnených pozval na 3. SDT, ktorý sa uskutoční dňa 13. 10. 2016 opäť v Martine.

## Literatúra

1. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism Thrombolytic: A clarion call for international collaboration. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(2):246–247. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90473-Z.
2. Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM, Buller H, Weitz JJ, Raskob G. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2015;13(8):1365–71. DOI: 10.1111/jth.13031.
3. *World Thrombosis Day* [online]. Available from: <<http://www.worldthrombosisday.org/>>. Accessed October 24, 2015.
4. *The Global World Thrombosis Day. Movement* [online]. Available from: <<http://www.worldthrombosisday.org/about/wtd/>>. Accessed October 24, 2015.
5. Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis

- and cellular biology. *Clin Med Res*. 2010;8(3–4):168–72. DOI: 10.3121/cmr.2009.866.
6. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(5–6):209–12.
7. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2013;11(3):402–11. DOI: 10.1111/jth.12127.
8. Best CH. Preparation of heparin and its use in the first clinical cases. *Circulation*. 1959;19(1):79–86.
9. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511–20. DOI: 10.1056/NEJMoA1502000. Epub 2015 Jun 22.
10. Kubisz P, et al. *Hematológia a transfuziológia*. 1. vyd. Bratislava – Praha: Grada Slovakia – Grada, Publishing; 2006: 323.
11. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1580–1590.
12. Mazuch J, et al. *Tromboembolická choroba venózneho pôvodu*. 1. vyd. Martin: Osveta; 2008: 252.
13. Kearon C, Akl EA, Comero A, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(Suppl 2):e419S–94S. DOI: 10.1378/chest.11-2301.
14. Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(45):3145–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu393.
15. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ. RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):709–18. DOI: 10.1056/NEJMoA1113697.
16. Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, Prasopa-Plaisier N, Waters H, Bates DW. The global burden of unsafe medical care: analytic modelling of observational studies [online]. *BMJ Qual Saf*. 2013;22:809–15. Available from: <http://qualitysafety.bmj.com/content/22/10/809.full.pdf+html>.
17. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809–15.
18. Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, Boissel JP. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicenter double-blind study comparing two doses of logiparin and standard heparin. *Br J Surg*. 1991;78:412–416.
19. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(11):793–800.
20. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, Turpie AG, Egberts JF, Lensing AW; ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7537):325–9.
21. Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2008;6(3):405–14.
22. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166:458–464.
23. Agnelli G, Verso M. Thrombosis and cancer: relevance of a dangerous liaison. *Haematologica*. 2005;90:155–6.
24. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(Suppl 3):338S–400S.
25. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–22.
26. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg*. 1988;208:227–240.
27. Bergqvist D, Burmark US, Friselli J, et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicenter trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg*. 1986;73:204–208.
28. Bergqvist D, Matzsch T, Friselli J, et al. Low molecular weight heparin given in the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in the prevention of thrombosis. *Br J Surg*. 1988;75:888–891.
29. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, Combe-Tamazali S, Larson Y, Tissot E. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in the prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg*. 1988;75:128–131.
30. Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, Boissel JP. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicenter double-blind study comparing two doses of logiparin and standard heparin. *Br J Surg*. 1991;78:412–416.
31. Boneu B. An international multicenter study: Clivarin in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing general surgery. *Blood Coag Fibrinolysis*. 1993;Suppl 4: S21–S22.
32. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;15:4902–4907.
33. Girolami A, Tezza F, Scapin M, Vettore S, Casonato A. Arterial and venous thrombosis in patients with von Willebrand's disease: a critical review of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(2):175–8.
34. Girolami A, Bertozzi I, Rigoni I, Muzzolon R, Vettore S. Congenital FVII deficiency and thrombotic events after replacement therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;32(3):362–7. DOI: 10.1007/s11239-011-0603-8.
35. Hassan SA, Amer S, Qureshi W, Alirhayim Z, Kuriakose P. Treating symptomatic coronary artery disease in patients with Von Willebrand disease. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2013;6(3–4):101–4. DOI: 10.1016/j.hemonc.2013.08.004.
36. Bicer M, Yanar M, Tuydes O. Spontaneous deep vein thrombosis in hemophilia A: a case report. *Cases J*. 2009;2:6390. DOI: 10.1186/1757-1626-0002-0000006390
37. Mariani G, Herrmann FH, Schulman S, Batorova A, Wulff K, Etro D, Dolce A, Auerswald G, Astermark J, Schved JF, Ingerslev J, Bernardi F. International Factor VII Deficiency Study Group. Thrombosis in inherited factor VII deficiency. *J Thromb Haemost*. 2003;1(10):2153–8.
38. Giansily-Blaizot M, Marty S, Chen SW, Pellequer JL, Schved JF. Is the coexistence of thromboembolic events and Factor VII deficiency fortuitous? *Thromb Res*. 2012;130 Suppl 1: S47–9. doi: 10.1016/j.thromres.2012.08.273.
39. Marty S, Barro C, Chatelain B, Fimbel B, Tribout B, Reynaud J, Schved JF, Giansily-Blaizot M. The paradoxical association between inherited factor VII deficiency and venous thrombosis. *Haemophilia*. 2008;14(3):564–70. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01647.x.
40. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256–63. DOI: 10.1182/blood-2009-07-215665.
41. Ferraris VA, Boral LI, Cohen AJ, Smyth SS, White GC 2nd. Consensus review of the treatment of cardiovascular disease in people with hemophilia A and B. *Cardiol Rev*. 2015;23(2):53–68. DOI: 10.1097/CRD.000000000000045.
42. Rathore S, DeLeon D, Akram H, Sane D, Ball T. Percutaneous Coronary Intervention and the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients With von Willebrand Disease. *J Invasive Cardiol*. 2013;25(4):E81–E86.
43. Girolami A, Berti de Marinis G, Bertozzi I, Peroni E, Tasinato V, Lombardi AM. Discrepant ratios of arterial vs. venous thrombosis in hemophilias A and B as compared to FVII deficiency. *Eur J Haematol*. 2013;91(2):152–6. DOI: 10.1111/ejh.12129.
44. Girolami A, Ferrari S, Sambado L, Peroni E, Cosi E. Myocardial infarctions and other acute coronary syndromes in rare congenital bleeding disorders: a critical analysis of all reported cases. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(4):359–64. DOI: 10.1177/1076029614548056.
45. Cavender MA, Giugliano RP. Pharmacokinetics of Anticoagulants: Why It Matters. *Clinical Advances in Anticoagulation in AF and VTE*.
46. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499–2510. DOI: 10.1056/NEJMoA1007903
47. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287–97. DOI: 10.1056/NEJMoA1113572.
48. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342–52. DOI: 10.1056/NEJMoA0906598.
49. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Mauff F, Peter N, Kearon C. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
50. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, Themeles E, Heidbuchel H, Avezum A, Reilly P, Connolly SJ, Yusuf S, Ezekowitz M; RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012;126(3):343–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090464.
51. Glund S, Stangier J, Schmohl M, De Smet M, Gansser M, Lang B, Moschetti V, Ramael S, Reilly PA. Abstract 17765: A Specific Antidote for Dabigatran: Immediate, Complete and Sustained Reversal of Dabigatran Induced Anticoagulation in Healthy Male Volunteers. *Circulation*. 2013;128:A17765.
52. Glund S, et al. *Idarucizumab, a Specific Antidote for Dabigatran: Immediate, Complete and Sustained Reversal of Dabigatran Induced Anticoagulation in Elderly and Renally Impaired Subjects* [abstract] [online]. Presented on 8th December at the 56th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition, San Francisco, USA. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper74690.html>.

**MUDr. Lucia Stančiaková**

Národné centrum hemostázy a trombózy  
Klinika hematológie a transfuziológie  
JLF UK a UNM  
Kollárova 2, 036 59 Martin  
lucia.stanciakova@jfm.uniba.sk

