

## Poruchy žilového systému

Spoločnou témou článkov Hlavnej témy tohto čísla sú poruchy žilového systému. Prvý článok podáva prehľad rizikových faktorov vzniku venózneho tromboembolizmu z pohľadu hematológa. V druhom článku autori predstavujú komplexný algoritmus liečby venózneho ulkusu predkolenia, najťažšej formy chronickej žilovej insuficiencie, založený na kombinácii kompresívnej skleroterapie podľa Fegana a larválnej terapie pri komplikovaných – infikovaných chronických defektoch predkolenia. No a posledný článok v tejto rubrike prináša jednu z najkontroverznejších tém v súčasnej vaskulárnej medicíne „úlohu chronickej cerebrálnych venózneho insuficiencie v patogenéze a/alebo progresii sclerosis multiplex. Autori predkladajú prehľad prác a súčasných pohľadov na túto tému.

## Rizikové faktory VTE z pohľadu hematológa

doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD.

HEMO MEDIKA, s. r. o., Košice

**V diagnostike, prevencii a liečbe venózneho tromboembolizmu (VTE) sa v ostatných rokoch dosiahli významné pokroky. V súčasnosti sa kladie dôraz na identifikáciu rizikových faktorov VTE a posúdenie individuálneho rizika VTE. Rizikové faktory sa uplatňujú v etiopatogenéze VTE. Ide o heterogénnu skupinu faktorov s rôznym stupňom klinickej dôležitosti. Stratifikácie rizika trombózy, ale aj rizika krvácania umožnia optimalizovať manažment VTE.**

**Kľúčové slová:** rizikové faktory VTE, stratifikácia, kategorizácia rizikových faktorov, trombofília.

### VTE risk factors from hematologist's point of view

**In recent years there have been a significant progress achieved in diagnosis, prevention and treatment of VTE. Currently, there is an emphasis on the identification of risk factors and the evaluation of the individual VTE risk. Risk factors are implied to the VTE etiopathogenesis. It is a heterogeneous group of factors with various levels of clinical significance. Thrombosis risk stratification and bleeding risk as well, will enable to optimize VTE management.**

**Key words:** risk factors of VTE, stratification, categorising risk factors, thrombophilia.

Vask. med., 2014, 6(1): 6–9

### Úvod

Vysoká prevalencia pacientov s rizikom VTE (64 % chirurgických a 42 % internistických pacientov) si vyžaduje zlepšenie mieru používanej profylaxie, ktorá je aj v súčasnosti suboptimálna. Dôležitým krokom pri riešení tohto problému je systematické vyhľadávanie a identifikácia rizikových faktorov a posudzovanie ich rizikovosti pre vznik VTE. Identifikované rizikové faktory často môžu objasniť príčinu vzniku trombózy/retrombózy a predikovať riziko retrombózy. Stratifikácia rizika VTE by mala byť založená na individuálnom hodnotení, vrátane stratifikácie rizika krvácania. Individuálny rizikový profil, ktorý zahŕňa: a) individuálne riziko (genetika, vek), b) aktuálne riziko (hodnotí aktuálnu situáciu, ochorenia, operácie, lieky), c) skupinové riziko (špecifické rizikové faktory operatívny), umožní zaradiť pacienta do správnej rizikovej skupiny (nízke, stredné, vysoké riziko VTE) a optimalizovať jeho manažment.

Rizikové faktory VTE predstavujú heterogénnu skupinu s rozdielnou klinickou manifestáciou a rozdielnou rizikovosťou. Zahnuté sú v patogenéze VTE, modulujú/regulujú generáciu trombínu, vytvárajú podmienky pre vznik VTE, iniciujú VTE

a v určitých situáciách sú spúšťačom VTE (napríklad operácia môže byť spúšťačom VTE u pacienta s asymptomatickou vrodenu trombofiliou). Hodnotenie ich rizika pre vznik VTE je dynamický proces a malo by byť vykonané a prehodnotené u pacienta pred preskripciou trombofylie.

### Etiopatogenéza VTE a rizikové faktory

Etiopatogenéza VTE je multifaktoriálna. Ide o komplexný proces, na ktorom sa podieľa viac rizikových faktorov. Okrem základného patogenetického mechanizmu (spomalenie toku krvi/žilová stáza, hyperkoagulačný stav, poškodenie cievnej steny) boli identifikované bunkové a molekulové mechanizmy, ktoré vo vzájomnej závislosti ovplyvňujú Virchowovu triádu. V súčasnosti sa akceptuje názor, že kombinácia stázy a hyperkoagulácie má pri vzniku venózne trombózy dôležitejšiu úlohu ako poškodenie endotelu. Je celý rad klinických rizikových faktorov, ktoré aktivujú hemostázu. Výsledkom je hyperkoagulácia, zvýšená generácia trombínu a zvýšené riziko VTE.

**Zápal.** Pri zápalovom procese je zvýšené riziko trombózy. Prozápalové cytokíny aktivujú hemostázu a inhibujú fibrinolýzu. Interleukín-1 (IL-1),

interleukín-6 (IL-6) a nádor nekrotizujúci faktor alfa kachektín (tumor necrosis factor alfa TNF $\alpha$ ) zvyšia expresiu tkanivového faktora (TF), IL-1 zníži expresiu trombomodulínu (TM), endotelového receptora pre proteín C (EPCR), tkanivového aktivátora plazminogénu (tissue plasminogen activator-tPA) a zvýši expresiu inhibítora aktivátora plazminogénu 1 (plazminogen activator inhibitor 1, PAI-1) (1).

**Obezita.** Považuje sa za nezávislý rizikový faktor VTE. Trombóza u obéznych ľudí je výsledkom spolupôsobenia niekoľkých mechanizmov: a) zvýšená koagulačná aktivita a znížená fibrinolýza (zvýšená agregácia trombocytov potencovaná adipocytokínmi – leptín, adiponektín, zvýšená aktivita FVIII, FII, zvýšená hladina TF, fibrinogénu, znížená hladina plazminogénu, zvýšená hladina PAI), b) oxidatívny stres, c) zvýšená produkcia prozápalových cytokínov, d) dysfunkcia endotelu (2).

**Nádor, chemoterapia.** U pacientov s nádorovými ochoreniami je zvýšené riziko VTE. V súčasnosti vieme, že asociácia nádoru s trombózou je viac ako epifenomén. Trombogénny potenciál nádoru zabezpečuje niekoľko faktorov. Po prvé, nádorové bunky disponujú prokoagulačnou

**Tabuľka 1.** Rizikové faktory pre VTE (15)


Všeobecné (príťažujúce, provokujúce)	operácia
	centrálny žilový katéter
	imobilizácia
	pokročilý vek
	obezita
	srdcová nedostatočnosť
	trauma
	fraktúry panvy a dolných končatín
	nefrotický syndróm
	nádorové ochorenia
zápaly, infekcie, sepsa	
Špecifické (predisponujúce)	vrodené trombofilné stavy
	získané trombofilné stavy

**Tabuľka 2.** Vrodené a získané rizikové faktory pre VTE a prekonaná trombóza (16)

Vrodené rizikové faktory	FV Leiden
	mutácia protrombínu G20210A
	defekt antitrombínu
	defekt PC
	defekt PS
	defekt PAI-1
Získané neovplyvniteľné	veľký vek
	antifosfolipidové protilátky
	lupusový inhibítor
	vysoká aktivita FVIII
	získaná hyperagregabilita trombocytov
Získané ovplyvniteľné	obezita
	varixy
	imobilnosť
	operácia
	hyperhomocysteinémia
	hormonálna substitučná liečba perorálna antikoncepcia
Prekonaná trombóza	trombóza v nezvyčajnej lokalizácii
	trombóza bez predchádzajúcej príčiny
	trombóza v mladom veku
	retrombóza
	trombóza počas antikoagulačnej liečby

aktivitou. Podporujú uvoľnenie TF z poškodených orgánov počas expanzie a metastatického procesu. Nádorové bunky produkujú TF nesúce mikroparticuly, ktoré adherujú na monocytov a iné bunky a podporujú tvorbu fibrínu. Nádorové bunky aktivujú hemostázu aj prostredníctvom zápalových a proangiogénnych cytokínov (TNF $\alpha$ , IL-1, rastový faktor pre cievny endotel (vascular endothelial growth factor, VEGF)), adhezívnych molekúl, rastových faktorov a proteáz. Po druhé, nádorová masa môže spôsobiť stázu kompresiou alebo inváziou ciev. Stáza ovplyvňuje aj zníženú pohyblivosť pacienta. Za tretie, chemoterapia zvýši riziko trombózy. Predpokladané mechanizmy zahŕňajú: a) priame poškodenie endotelu onkologickými liekmi, b) zvýšenú ex-

**Tabuľka 3.** Výpočet rizika VTE u chirurgických pacientov (22)

		Odporúčanie Slovenskej spoločnosti pre hemostázu a trombózu	
<b>Zhodnotenie rizika VTE u chirurgických pacientov</b>			
Meno a priezvisko: .....		Oddelenie: .....	
Rok narodenia: .....		Pohlavie: M <input type="checkbox"/> Ž <input type="checkbox"/>	
Výpočet rizika VTE u chirurgických pacientov pre indikáciu profylaxie HNMH			
Ochorenie			Body
Operácie traumatologické			3
Veľké operácie všeobecnej chirurgie			3
Veľká trauma (polytrauma)			3
Poranenie miechy			3
Artroskopia (kolena)			2
Maligne ochorenia aktívne			2
Kardiálne/pulmonálne zlyhanie			2
CMP ischemická (pareza, iktus)			2
VTE v anamnéze			2
Trombofília (vrodená/získaná)			2
Vek > 60r			2
Vek 40-60r			1
Obezita BMI > 30			1
Laparoskopia			1
CVK			1
Chemoterapia			1
Hormonálna substitúcia/hormonálna antikoncepcia			1
Tehotenstvo (antepartum/postpartum/puerperium)			1
Imobilizácia			1
Fajčenie			1
Varixy			1
Zápalové/autoimunitné/systémové ochorenie			1
Profylaxia HNMH – navrhovaná			1 bod
Profylaxia HNMH – odporúčaná			2 body
Profylaxia HNMH – odporúčaná			3 body
Iné..... – navrhovaná/odporúčaná			1 bod/ 2 – 3 body
<i>VTE – venózne tromboembolizmus, HNMH – heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou</i>			

presiu TF na makrofágoch a monocytoch asociovanú so zvýšenou prokoagulačnou aktivitou. Iné protrombotické mechanizmy rádioterapie a chemoterapie sú vo vzťahu k hepatotoxicite, ktorá môže spôsobiť zníženú plazmatickú hladinu prirodzených inhibítorov zrážania (antitrombín, proteín C (PC), proteín S (PS) (3, 4). Nádor je získaný rizikový faktor pre VTE.

Miera rizika VTE u pacientov s nádorovým ochorením závisí od lokalizácie, typu nádoru, od štádia ochorenia a liečby. Riziko VTE sa významne zvýši pri operácii, zavedení CVK, infekcii, pri hormonálnej, antiangiogénnej liečbe a liečbe rastovými faktormi (erythropoetín) (5).

**Gravidita.** Fyziologická gravidita je sprevádzaná zmenami v koagulácii a fibrinolytickom systéme. Z pohľadu hematológa ide o získaný „fyziologický hyperkoagulačný stav“ so zvýšeným rizikom tromboembolizmu. Hyperkoagulácia je spôsobená zvýšenou ak-

tivitou koagulačných faktorov (XII, X, IX, VIII, V, von Willebrandov faktor (vWF), fibrinogén), zvýšenou generáciou trombínu, zvýšenou hladinou doštičkového faktora 4 (PF4), získanou rezistenciou na aktivovaný proteín C (APC rezistencia), zníženou hladinou PS, zvýšenou hladinou solubilného TM, PAI-1, PAI-2. Zvýšené riziko VTE u gravidných žien je okrem hyperkoagulácie výsledkom stázy (znížený venózne prietok – mechanická obštrukcia maternicou, zvýšený venózne objem, viskozita, znížená mobilita, vaskulárna rezistencia), poškodenia cievnej steny (uvoľnenie tromboplastínu a TF do cirkulácie) a celého radu vrodených faktorov (vrodená trombofília), získaných faktorov (získaná trombofília, obezita, krčové žily, zápal, sepsa, nefrotický syndróm) a faktorov, ktoré sú špecifické pre graviditu (vek > 35 rokov, cisársky rez, preeklampsia, abrupcia placenty, multipara, ovariálna hyperstimulácia).

**Tabuľka 4.** Výpočet rizika VTE u hospitalizovaných pacientov s interným ochorením (23)

Ochorenie/rizikový stav	body
Srdcové zlyhanie NYHA III – IV	3
Akútne respiračné zlyhanie	3
Ischemická NCMP (s parézou/plégiou)	3
Infarkt myokardu	2
Akútne infekčné ochorenie (vrátane sepsy)	2
Aktívne nádorové ochorenie (vyžadujúce liečbu)	2
Nefrotický syndróm	2
Prekonaná žilová trombóza/plúcna embólia v minulosti, známy hyperkoagulačný stav	2
Vek > 60 rokov	2
Vek > 40 rokov	1
Obezita (body mass index > 30)	1
Chronická vénová choroba, varixy dolných končatín	1
Tehotnosť, popôrodné obdobie, hormonálna liečba (orálne kontraceptíva)	1
Dehydratácia, šok, hyperviskozita	1
Cesta na väčšiu vzdialenosť (> 6 hodín) pred menej ako 1 mesiacom pred hospitalizáciou (napríklad letecky)	1

## Možnosti trombofylie

Počet bodov	Odporučená trombofylie
≤ 1 bod	Bez trombofylie
≤ 2 body	Nefarmakologická trombofylie
	Elastická kompresívna bandáž
	Elastické pančuchy s definovaným tlakom
	Intermitentná pneumatická kompresia s nožnou pumpou
	Intermitentná pneumatická kompresia dolných končatín
≥ 3 body	Farmakologická trombofylie (HNMH...)

NCMP – náhla cievna mozgová príhoda, HNMH – heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou

Vrodená a získaná trombofília v gravidite (deficit antitrombínu, PC, PS, FV Leiden, mutácia protrombínu 20210, mutácia metyltetrahydrofolátreduktázy (MTHFR C677T) s hyperhomocysteinémiou, antifosfolipidový syndróm) významne potencuje zmeny v tkanivovej ceste a celom systéme hemostázy a fibrinolýzy a niekoľkonásobne zvyšuje riziko tromboembolizmu (6, 7, 8).

**Hormonálna antikoncepcia.** Jedným z najčastejších získaných rizikových faktorov pre VTE u žien v produktívnom veku je užívanie hormonálnej antikoncepcie. Riziko VTE závisí od obsahu ethynilestradiolu a typu gestagénu v prípravku. Vyššie riziko pre VTE majú kontraceptíva III. generácie (desogestrel, gestoden) v porovnaní s prípravkami II. generácie (norgestrel, levonorgestrel).

Užívanie hormonálnej antikoncepcie je sprevádzané komplexnými zmenami v hemostáze a fibrinolýze: 1. zvýšená aktivita koagulačných faktorov – fibrinogén, FII, FVII, FVIII, FX, 2. znížené inhibítory krvného zrážania – PS (celkový, voľný), mierne znížený antitrombín, získaná APC rezistencia, 3. zvýšený trombínom aktivovaný inhibítor fibrinolýzy (TAFI), zvýšený plazminogén, zvýšený t-PA, znížený PAI-1 (9, 10). Riziko

a vznik VTE sú niekoľkonásobne zvýšené u žien s vrodenou alebo získanou trombofiliou.

**Vek.** Riziko arteriálnej a venózne trombózy sa s vekom exponenciálne zvyšuje. Vek > 60 rokov sa považuje za rizikový faktor VTE. Predpokladané mechanizmy zahŕňajú kumulatívny efekt viacerých rizikových faktorov (zvýšená chorobnosť, znížená mobilita, znížený svalový tonus, lieky, zvýšená aktivita koagulačných faktorov V, VII, VIII, IX, vWF, fibrinogén, zvýšená aktivácia trombocytov, zvýšená expresia tkanivového faktora asociovaná so zápalom, znížená fibrinolytická aktivita, štrukturálne a funkčné zmeny v cievnej stene) (11).

**Vrodená a získaná trombofília.** Pacienti s trombofiliou majú zvýšenú náchylnosť či nebezpečenstvo vzniku trombózy. Vrodené rizikové faktory (deficit antitrombínu, PC, PS, genetické mutácie – FV Leiden, protrombín G20210A), získané rizikové faktory (antifosfolipidový syndróm) alebo iné, metabolické rizikové faktory (hyperhomocysteinémia), zvýšená hladina fibrinogénu, FVIII, IX, XI) sú pre VTE predisponujúce. Klinicky sa manifestujú len za určitých okolností v určitých situáciách alebo v prítomnosti iných rizikových faktorov. Riziko trombózy je významne ovplyv-

nené environmentálnymi faktormi (operácia, gravidita, kontraceptíva, imobilizácia) (12, 13, 14).

**Kategorizácia rizikových faktorov VTE**

Rizikové faktory VTE sú rôznorodé a môžeme ich posudzovať a kategorizovať z rôznych hľadísk.

**Všeobecné rizikové faktory.** Ide o preexistujúce, pritažujúce, provokujúce stavy, ktoré vedú k vyššiemu riziku vzniku trombózy. V populácii sú bežne prítomné a sú zvyčajne vo vzťahu k pridruženým ochoreniam pacienta.

**Špecifické, predisponujúce rizikové faktory.** Predstavujú zvýšenú náchylnosť či nebezpečenstvo na vznik trombózy. Trombózou sa prejaví iba v určitých situáciách a za vhodných okolností (tabuľka 1).

Klasická kategorizácia rozdeľuje rizikové faktory VTE na vrodené a získané.

**Vrodené rizikové faktory.** Z hematologického hľadiska ide o vrodené trombofilné stavy, ktoré sú perzistentné. Predstavujú geneticky podmienený sklon k vzniku trombózy asociovaný s patologicky vystupňovanou pohotovosťou k zrážanlivosti krvi. Vznik trombózy je významne ovplyvnený prítomnosťou iných klinických rizikových faktorov.

**Získané rizikové faktory.** Spojené sú s rôznymi ochoreniami a patologickými stavmi, ktoré zvyšujú sklon k vzniku trombózy. Môžu byť ovplyvniteľné (zvyčajne prechodené, aktuálne prítomné) a neovplyvniteľné.

**Prekonaná trombóza.** Osobitné postavenie v kategorizácii rizikových faktorov VTE má prekonaná trombóza. Zvlášť, ak je trombóza v nezvyčajnej lokalizácii (napríklad mezenterálna cievy, mozgové splavy), ak je trombóza bez predchádzajúcej príčiny, ak je trombóza v detstve, v puberte, pred 40. rokom života, ak ide o retrombózu, prekonaný tranzitórny ischemický atak (TIA), cievnu mozgovú príhodu (CMP), trombózu počas antikoagulačnej liečby. Prekonaná trombóza sa považuje za varovný signál dispozície na vznik VTE (15, 16), (tabuľka 2).

Ďalšie delenie rizikových faktorov zohľadňuje vzťah rizikových faktorov k pacientovi a vzťah k procedúram.

**Rizikové faktory vo vzťahu k pacientovi** sú vek > 60 rokov, dehydratácia, trombofília, obezita, komorbidita – napríklad ochorenie srdca, metabolické, endokrinné, respiračné ochorenia, zápalový proces, prekonaná trombóza, hormonálna substitučná liečba, kontraceptíva, varixy, gravidita, šestonedelie.

**Rizikové faktory vo vzťahu k operáciám.** Všeobecná chirurgia, traumatologická, ortopedická,

gynekologická operácia, bariatrická chirurgia a urologická chirurgia sú asociované s vysokým rizikom VTE, ktoré je signifikantne potencované v prítomnosti ďalších rizikových faktorov (národové ochorenie, trombofília, lieky). Sú silné dôkazy, že typ a priebeh operácie majú vplyv na riziko VTE. Riziko VTE sa signifikantne zvyšuje, ak celková anestéza a čas operácie je dlhší ako 90 minút alebo dlhší ako 60 minút, ak ide o operáciu panvy alebo dolnej končatiny.

Stupeň a trvanie imobilnosti po operácii, sadra a s ňou spojená imobilnosť významne ovplyvňujú riziko a vznik VTE. Skorá pooperačná mobilita sa odporúča po všetkých operáciách, ak je to možné.

**Rizikové faktory VTE podľa stupňa závažnosti.** Podľa závažnosti rizika VTE sa u chirurgických pacientov rizikové faktory delia na závažné (typ, dĺžka operácie, trauma, nádorové ochorenie, trombofília) a menej závažné (kardiovaskulárne ochorenie, obezita, chronické zápalové ochorenie), (17, 18), (tabuľka 3).

Riziko VTE u hospitalizovaných pacientov závisí nie len od aktuálnych rizikových faktorov, ale tiež od preexistujúcich faktorov vo vzťahu k pacientovi, ktoré sú bežne prítomné v populácii. U hospitalizovaných pacientov s interným ochorením sa považujú za najrizikovejšie faktory pre vznik VTE: a) srdcové zlyhanie (funkčné štádium NYHA III a IV), b) akútne respiračné zlyhanie, c) ischemická CMP s parézou/plégiou. Ďalšie dôležité rizikové faktory sú infarkt myokardu, akútne infekčné ochorenie, sepsa, aktívne nádorové ochorenie, nefrotický syndróm, v minulosti prekonaná hlbková žilová trombóza, embolizácia do a. pulmonalis, známy hyperkoagulačný stav, vek > 60 rokov. Menej závažné rizikové faktory sú vek > 40 rokov, obezita (body mass index > 30), chronická vénová choroba, varixy, tehotnosť, užívanie hormonálnych prípravkov, dehydratácia, šok, zápalové ochorenie čreva, aktívne reumatické ochorenie, znížená mobilita > 30 dní, fajčenie a podobne (19, 20).

Každý rizikový faktor disponuje relatívnym rizikom VTE. Na vzniku VTE sa vždy podieľa niekoľko rizikových faktorov, ktorých trombogénny potenciál sa navzájom modifikuje a kumuluje (tabuľka 4).

## Individuálne hodnotenie rizika VTE

Rizikové faktory zahrnuté v patogenéze VTE predstavujú heterogénnu skupinu s rozdielnou klinickou manifestáciou a rozdielnou rizikovosťou. Kombinácia rizikových faktorov určuje individuálny rizikový profil, ktorý zahŕňa: a) individuálne riziko: čo znamená, že dispozícia sa zásadne nemení (genetika, vek), b) aktuálne riziko: predstavuje dočasný rizikový stav (hodnotí aktuálnu situáciu, ochorenia, lieky), c) skupinové riziko: je vopred definované (špecifické rizikové faktory operatívny). Rizikové faktory VTE sa historicky menia (starnutie populácie, výkony a medikácie v pokročilom veku, nové, invazívne výkony, permanentné katetre). Preto si stratifikácia rizika VTE vyžaduje individuálne hodnotenie, vrátane stratifikácie rizika krvácania. Individuálne hodnotenie rizika VTE umožní vyčleniť pacienta, ktorý nespadá do kategórie jednotného postupu (21). Hodnotenie rizika VTE je dynamický proces a malo by byť vykonané a prehodnotené pred preskripciou tromboprofylaxie. Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu vypracovala rýchly a jednoduchý výpočet rizika VTE pre chirurgických pacientov a hospitalizovaných pacientov s interným ochorením pre indikáciu profylaxie heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou (22, 23), (tabuľka 3, 4).

## Záver

VTE je závažný, ale preventabilný medicínsky problém. Identifikácia rizikových faktorov, ktoré sa uplatňujú v patogenéze VTE, systematické vyhľadávanie rizikových faktorov a stratifikácia rizika umožnia optimalizovať manažment VTE, zaradiť pacienta do režimu bezpečnej a účinnej liečby a tromboprofylaxie.

## Literatúra

1. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg.* 2010;199(Suppl.1):S3–10.
2. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:1–9–16.
3. Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al. Venous thromboembolism in the cancer outpatient setting: Contemporary rates and predictors in the United States. *J Thromb Haemost.* 2011;11:125–131.
4. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *MThrombRes.* 2010;125:490–493.

5. Khorana AA. Cancer and coagulation. *Am J Hematol.* 2012;87:S82–S87.
6. Kashif M, Isermann B. Role of the coagulation system in development. *Thrombosis Research.* 2013;131(Suppl.1):S14–S17.
7. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004;114:409–14.
8. Hellgren M. Hemostasis during Normal Pregnancy and Puerperium. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(2):125–130.
9. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception.* 2002;65:187–196.
10. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy – results of the randomized, double-blind, placebo-controlled Estrogen in Venous Thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost.* 2000;84:961–967.
11. Bahl V, Hu HM, Henke PK, et al. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Am Surg.* 2010;251:344–50.
12. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359:938–49.
13. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1222–31.
14. Ye Z, Liu EH, Higgings JP, et al. Seven hemostatic gene polymorphisms in coronary disease: metaanalysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet.* 2006;367:1729–30.
15. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1–7.
16. Henke PK, Pannucci CJ. Venous thromboembolism risk factor assessment and prophylaxis. *Phlebology.* 2010;25:219–223.
17. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* 2011;9:120–38.
18. Hulíková M. Prevencia a liečba hlbkovej žilovej trombózy v ambulancii praktického lekára. *Revie medicíny v praxi.* 2013;(11):5:13–16.
19. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med.* 2004;164:963–968.
20. Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost.* 2004;2:2156–2161.
21. Eikelboom JW, Weitz JI. Importance of family history as a risk factor for venous thromboembolism. *Circulation.* 2011;124:996–997.
22. Hulíková M, Ornst P. Stanovenie rizika VTE u chirurgických pacientov. *Vask. Med.* 2012;4(S2):37.
23. Dobrotová M, Plameňová I, Hulíková M, et al. Hodnotenie rizika vénového tromboembolizmu u hospitalizovaných pacientov s interným ochorením. *Vask. Med.* 2012;4(S2):37–38.

**doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD.**

Centrum hemostázy a trombózy  
HEMO MEDIKA, s. r. o., Košice  
mhulikova@hemomedika.sk