

Žilní tromboembolická nemoc a antikoagulační léčba u seniorů

doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

1. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Výskyt TEN velmi úzce souvisí s věkem. Nejzranitelnější skupinou jsou staří, hospitalizovaní lidé obou pohlaví. Více se zde uplatňují získané a zevní rizikové faktory. Hereditární faktory mají ve srovnání s mladými jedinci menší vliv. Diagnostika TEN je u seniorů stejná jako v jiných věkových skupinách, ale ve vyšším věku výrazně narůstá procento asymptomatických žilních trombóz. Na účinnost orální antikoagulační léčby u starších pacientů má největší vliv aktuální klinický stav, složení stravy včetně případných potravinových doplňků a užívané léky. Závislost mezi rizikem krvácení a věkem při antikoagulační léčbě není jednoznačná. Existují práce, které ukazují, že senioři, u kterých je o antikoagulační léčbu dobře postaráno, mají stejné riziko krvácení jako mladí pacienti. Nová perorální antikoagulantia jsou po zavedení nízkomolekulárních heparinů v 90. letech 20. století, které umožnily standardní ambulantní léčbu hluboké žilní trombózy u mnoha starších pacientů, dalším pronikavým zásahem do léčby TEN.

Klíčová slova: starší pacienti, hluboká žilní trombóza, plicní embolie, epidemiologie, rizikové faktory, antikoagulační léčba, nová perorální antikoagulantia.

Venous thromboembolic disease and anticoagulant therapy in elderly patients

The occurrence of venous thromboembolic disease (VTD) is very closely related to age. Elderly, hospitalized persons of both sexes are the most vulnerable group. Acquired and external risk factors are involved to a greater degree here. Hereditary factors have a smaller effect in comparison with young individuals. The diagnosis of VTD in the elderly is similar to that in other age groups; however, the proportion of asymptomatic venous thromboses increases significantly in older age. The efficacy of oral anticoagulant therapy in elderly patients is most influenced by their current clinical condition, their diet composition, including possible food supplements, and the medications taken. The relationship between the risk of bleeding and the age during anticoagulant therapy is not unequivocal. There are papers showing that elderly patients in whom anticoagulant therapy has been well adhered to, have the same risk of bleeding as young patients. Following the introduction of low-molecular-weight heparins in the 1990s that allowed standard outpatient treatment of deep vein thrombosis in many elderly patients, novel oral anticoagulants are another breakthrough development in the treatment of VTD.

Key words: elderly patients, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, epidemiology, risk factors, anticoagulant therapy, novel oral anticoagulants.

Interní Med. 2013; 15 (3–4): 94–98

Úvod

Žilní tromboembolická nemoc, zahrnující hlubokou žilní trombózu a plicní embolii, stále představuje velkou medicínskou výzvu. Po ischemické chorobě srdeční a cévní mozkové příhodě je třetím nejčastějším cévním onemocněním. Na tromboembolickou nemoc (TEN) ročně umírá víc lidí než na AIDS, dopravní nehody a karcinom prsní žlázy dohromady (1). TEN však většinou lze, na rozdíl od výše zmíněných příčin smrti, cíleně a poměrně jednoduše předcházet.

Epidemiologie

V evropských zemích incidence TEN v celé populaci kolísá v závislosti na studovaném vzorku od 56 případů/100 000/rok po 182 případů/100 000/rok. U dětí je TEN vzácná (do 14 let věku 0,6 případu/100 000/rok), ale její incidence u obou pohlaví exponenciálně narůstá mezi 20. a 80. rokem života. Zatímco ve věkové skupině 20–39 let to je 39 případů/100 000/

rok, tak u velmi starých osob (85–99 let) se incidence šplhá až na 310 případů/100 000/rok (2, 3) (tabulka 1). To představuje osminásobný nárůst relativního rizika, spojený pouze se stárnutím. Při srovnání s dětmi je nárůst relativního rizika TEN u seniorů ještě pronikavější. Je tedy zřejmé, že **výskyt TEN velmi úzce souvisí s věkem. Nejzranitelnější skupinou jsou staří, hospitalizovaní lidé obou pohlaví**, bez ohledu na to, zda na chirurgii, interně, neurologii nebo na plicním oddělení.

TEN je spojená s významnou morbiditou a mortalitou, rizikem recidivy a se vznikem zá-

važných chronických komplikací, potrombotickým syndromem a chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí.

Rizika a jejich působení

Cesty, které vedou k žilní trombóze, jsou známy přes 150 let jako Virchowova triáda (poškození žilní stěny, venostáza, hyperkoagulační stav). V průběhu let byl tento model upřesněn, vylepšen a přetavený do současné definice rizikových faktorů. Některá rizika se uplatňují po celý život, jiná v mladém věku a další spíše ve stáří. Jak ukázala italská multicentrická, průřezová, observační studie FAST, prevalence významných rizikových faktorů se zvyšuje s věkem. Rizikové faktory kumulativně interagují a vytvářejí vysoce rizikové pacienty, takže incidence TEN exponenciálně stoupá s věkem (4).

Tabulka 2 srovnává význam rizikových faktorů podle věku. Se srovnáním je zřejmé, že rizikové faktory jsou u starších osob odlišné od těch, které působí v mladším věku. **Více se zde uplatňují**

Tabulka 1. Srovnání incidence TEN v Evropě podle věku (podle (2, 3))

Celá populace	56–182 případů/100 000/rok
Děti do 15 let	0,6 případu/100 000/rok
Dospělí 20–39 let	39 případů/100 000/rok
Senioři 65–69 let	180 případů/100 000/rok
Senioři 70–75 let	235 případů/100 000/rok
Senioři 85–99 let	310 případů/100 000/rok

Tabulka 2. Rizikové faktory TEN podle věku

Osoby mladší 40 let	Osoby starší 65 let
- vrozené trombofilie - pozitivní rodinná anamnéza - perorální antikoncepce - těhotenství a šestinedělí - maligní onemocnění typická pro mladý věk - traumata – polytrauma, popáleniny, poranění hlavy a páteře - sádrová fixace na dolních končetinách - drogy - sportovní aktivity - dlouhé cesty letadlem (nad 6 hodin)	- věk – nejvýznamnější rizikový faktor vůbec (mezi 15. a 65. rokem riziko TEN narůstá 300x) - nadváha, obezita - TEN v osobní anamnéze - chronické onemocnění (srdeční selhání, kardiostimulátor, respirační selhání, selhání ledvin, nefrotický syndrom, nádorové onemocnění, IBD, imobilita) - akutní onemocnění (infarkt myokardu, CMP, akutní plicní onemocnění, infekce, septický stav) - ortopedické operace – totální endoprotéza kyčelního a kolenního kloubu - operační výkony v celkové anestezii, zejména pro nádor - centrální žilní katetry

IBD = inflammatory bowel disease (nespecifické střevní záněty)

Tabulka 3. Změny relativního rizika (RR) hluboké žilní trombózy při pozitivní rodinné anamnéze s věkem (podle (6))

Věk (roky)	RR (95% CI)
18–29	3,2 (1,7–6,0)
30–39	2,4 (1,6–3,6)
40–49	2,1 (1,5–2,8)
50–59	2,1 (1,6–2,8)
60–69	2,2 (1,6–3,1)

CI – interval spolehlivosti (confidence interval)

získané a zevní rizikové faktory. Hereditární faktory mají ve srovnání s mladými jedinci menší vliv.

Byla prokázána úzká závislost mezi pozitivní rodinnou anamnézou a rizikem TEN. Podle výsledků velké národní studie je výskyt TEN v rodině významným prediktorem vzniku hluboké žilní trombózy a plicní embolie (5). Pozitivní rodinná anamnéza je spojená s rizikem hluboké žilní trombózy ve všech věkových skupinách, ale s věkem se relativní riziko mírně snižuje (tabulka 3) (6). Hereditární faktory se uplatňují zejména u lidí se dvěma a více příbuznými s TEN, ale zatímco u osob s pozitivní rodinnou anamnézou ve věku 10–19 let je relativní riziko pětinasobné, ve věku 60–69 let pouze dvojnásobné ve srovnání s osobami s negativní rodinnou anamnézou (5, 6).

V klinické praxi může být při hodnocení rizika první epizody TEN rodinná anamnéza užitečnější než všechny současné testy na trombofilii dohromady. Pozitivní rodinná anamnéza odráží zvýšené riziko TEN komplexněji než vrozené trombofilie, protože zahrnuje jak známé, tak neznámé genetické faktory a snad také dnes ještě neměřitelné rizikové faktory (5, 6). Pozitivní rodinná anamnéza spolu se zevními rizikovými faktory prostředí výrazně zvyšují riziko žilní trombózy. Zatímco u mladších jedinců se uplatňují více rodinné,

vrozené faktory, u starších lidí to jsou zevní rizikové faktory.

Desetiletá retrospektivní studie u pacientů starších 65 let, u kterých byla po traumatu diagnostikována TEN, jako nejvýraznější rizikové faktory identifikovala poranění hlavy a hrudníku, mechanickou ventilaci a velkou operaci ($p < 0,001$). Až na dalším místě mezi riziky figurovala pozitivní rodinná anamnéza ($p < 0,05$). TEN ale posttraumatickou mortalitu neovlivnila. Na vzniku TEN mělo u starších pacientů s traumatem větší vliv samotné poranění a s ním související rizika než vyšší věk, komorbidity nebo vrozená rizika (7).

Dnes je jasné, že TEN je multifaktoriální onemocnění s rodinnými riziky srovnatelnými s jinými komplexními poruchami (např. s diabetem nebo arteriální hypertenzí), které vzniká složitou interakcí mnoha vrozených a získaných rizikových faktorů (6). Tato interakce představuje trombotický potenciál. Pokud kumulativní trombotický potenciál všech rizikových faktorů překročí určitou hranici, vznikne trombóza. U starších lidí je tato hranice překračována snadněji, a proto častěji, než u lidí mladších (8).

Vysoce rizikový starý pacient je vytvořený kombinací věku s nahromaděnými získanými rizikovými faktory, které lze dobře identifikovat, počítat s nimi a provést příslušná preventivní opatření. Účinná a důsledná prevence TEN kompresí dolních končetin a antikoagulační léčbou by u starších osob při vysoké incidenci onemocnění v této věkové skupině (viz výše) vedla k výraznému poklesu výskytu žilní trombózy v celé populaci.

Diagnostika a léčba

Diagnostika hluboké žilní trombózy se opírá o klinické vyšetření a **zejména o duplexní sono-**

grafii. Stanovení D-dimérů v krevní plazmě by mělo být pro svou velmi nízkou specifitu pouze pomocným vyšetřením. U plicní embolie to je kromě klinického vyšetření na prvním místě spirální CT angiografie a také perfuzní a ventilační plicní scintigrafie. Tyto diagnostické principy platí pro všechny věkové kategorie stejně. Vždy však musíme mít na zřeteli, že **ve vyšším věku výrazně narůstá procento asymptomatických žilních trombóz.**

Léčba TEN se 70 let opírá o kompresi postižené končetiny a antikoagulancia. Od 60. let 20. století přibyla trombolýza a také chirurgická žilní trombektomie, uvedená klasickou prací Fogartyho (9). Primárním cílem antikoagulační léčby je zastavit nárůst trombózy, umožnit tak vnitřnímu trombotickému systému organismu rozpustit trombózu a zabránit plicní embolii. Podle současných odborných doporučení zahajujeme léčbu TEN heparinem, v České republice již výhradně nízkomolekulárním (LMWH) a současně podáváme antagonisty vitamínu K (warfarin) (třída doporučení a stupeň důkazů 2C) (10). Heparinizace většinou trvá 7–14 dnů, warfarin podáváme minimálně 3 měsíce (1B) (10).

Perorální antikoagulační léčba antagonisty vitamínu K

Po zahájení léčby warfarinem lze antikoagulační efekt prokázat během 2 až 7 dnů, v závislosti na dávce. Pokud začínáme s průměrnou udržovací dávkou 5 mg/den, lze očekávat hodnotu INR > 2 za 4–5 dnů. LMWH je vysazen, pokud je INR v terapeutickém rozmezí 2–3 ve dvou měřeních s odstupem alespoň 24 hodin. Současné podávání LMWH a warfarinu většinou trvá 7–14 dnů.

Ve výběru startovací dávky existuje jistá flexibilita. Někteří lékaři preferují vyšší startovací dávky (7,5–10 mg/den), ale u starších pacientů je bezpečnější začínat s dávkou pod 5 mg/den. U seniorů musí lékař vždy počítat s faktory, které mohou ovlivnit odpověď na antikoagulační léčbu. Dávka warfarinu, potřebná k udržení INR v terapeutickém rozmezí, u osob starších 60 let s věkem klesá v důsledku progresivního snižování clearance warfarinu (11). U starších pacientů se často uvažuje o řadě dalších biologických a sociálních faktorů, které by mohly ovlivnit stabilitu INR a zvýšit riziko krvácení.

Jsou ale všechny tyto faktory pro warfarinizaci seniorů důležité? Ve skupině 49 osob ve věku 65–89 let, léčených 6 měsíců až 6 let warfarinem, nezávisela kontrola antikoagulační léčby, vznik krvácivých komplikací nebo selhání léčby na věku, pohlaví, sociálním postavení, mobilitě,

Tabulka 4. Kontraindikace antikoagulační léčby při chronických onemocněních

Antikoagulans	Onemocnění jater	Onemocnění ledvin	Jiné
Warfarin	Těžké selhání jater (Child-Pugh C) Jaterní onemocnění spojené se závažnou koagulopatií	Selhání ledvin s CrCl pod 30 ml/min	Chronický alkoholizmus Trombocytopenie (pod 50.10 ⁶ /ml) Demence Psychózy Krvácející karcinom
Nefrakcionovaný heparin (heparinum natricum)	Těžké selhání jater (Child-Pugh C)	Selhání ledvin s CrCl pod 30 ml/min	Aktivní TBC Trombocytopenie (pod 50.10 ⁶ /ml) Trombocytopenie po heparinu v anamnéze Krvácející karcinom
LMWH (enoxaparin, dalteparin, nadroparin)	Těžké selhání jater (Child-Pugh C)	Selhání ledvin s CrCl pod 30 ml/min Selhání ledvin s CrCl 30–50 ml/min – snížení dávky o 25–30 %	Trombocytopenie (pod 50.10 ⁶ /ml) Trombocytopenie po LMWH v anamnéze
Rivaroxaban (přímý, orální inhibitor faktoru Xa)	Těžké selhání jater (Child-Pugh C) Jaterní onemocnění spojené se závažnou koagulopatií Středně těžké selhání jater (Child-Pugh B) – snížení dávky	Selhání ledvin s CrCl pod 15 ml/min Selhání ledvin s CrCl 15–29 ml/min – snížení dávky	Bronchiectázie nebo plicní krvácení v anamnéze Intracerebrální cévní abnormality

zrakové ostrosti, domácí péči nebo na indikaci antikoagulační léčby. Hodnoty INR byly výrazně ovlivněny konkomitantní léčbou zesilující/zeslabující účinek warfarinu (12). Pokud nedeme brát v úvahu nedodržování léčebného režimu, problémy v komunikaci mezi pacientem a lékařem, nebo variabilitu laboratorního stanovení, **ma na účinnost orální antikoagulační léčby u starších pacientů největší vliv aktuální klinický stav, složení stravy včetně případných potravinových doplňků a užívané léky.** Antikoagulační léčba je významně ovlivněna při hepatopatii, tyreopatii, městnavé srdeční slabosti, ledvinném selhání, nádorových onemocněních, při febriliích, průjmech, změny mohou nastat i při migréně a sideropenii (13) (tabulka 4).

Závislost mezi rizikem krvácení a věkem pacienta při antikoagulační léčbě není jednoznačná. Některé práce zde vztah nalezly, jiné ne (14, 15). Čistá kauzalita pouze mezi věkem a vyšším rizikem krvácení je obtížně určitelná, protože starší lidé mají většinou řadu komorbidit predisponujících ke zvýšenému krvácení (např. polypy na tlustém střevě, hypertrofii prostaty, gynekologická onemocnění, fragilní kůže, parodontózu atd.), užívají léky interagující s warfarinem nebo je jejich adherence k antikoagulační léčbě nedostatečná. Existují práce, které ukazují, že senioři, u kterých je o antikoagulační léčbu dobře postaráno, mají stejné riziko krvácení jako mladí pacienti (16). Věk zde jistě hraje svou roli, avšak v kontextu s dalšími faktory. Tato filozofie je zohledněna v HAS-BLED skóre, kde věk nad 65 let je jedním ze sedmi faktorů (art. hypertenze, poruchy funkce jater a ledvin, CMP, krvácení v anamnéze, labilní INR, abúzus alkoholu nebo léků), které stratifikují riziko krvácení při antikoagulační léčbě fibrilace síní (17).

Velká multicentrická, prospektivní, observační studie EPICA, sledující 4093 velmi starých pacientů ve věku 80 a více let, kteří poprvé užívali warfarin pro fibrilaci síní nebo TEN, prokázala, že samotný věk by neměl být kontraindikací pro antikoagulační léčbu antagonisty vitamínu K. Krvácení se objevovalo častěji u mužů než u žen, většinou ve věku nad 85 let. Nezávislými rizikovými faktory byly krvácení a opakované pády v osobní anamnéze a aktivní nádor (18).

Pády v anamnéze samy o sobě ještě neznamenají, že se budou v budoucnu dále opakovat. Abychom takového staršího pacienta neléčili warfarinem, musíme ještě vzít v úvahu další faktory – schopnost bezpečné chůze, stupeň zranitelnosti v běžném životě a další rizikové faktory spojené s pády. Zda napsat nebo nenapsat warfarin staršímu pacientovi, který v minulosti opakovaně padal, je třeba hodnotit individuálně podle poměru rizika a přínosu a na základě opatření, která by mohla v budoucnu nebezpečí pádu významně omezit. Některé literární prameny ukazují, že riziko pádů nepřevažuje prospěch warfarinizace (19).

Nová perorální antikoagulační léčba

Antagonisté vitamínu K mají řadu nedostatků, pomalý nástup a vymizení účinku, úzké terapeutické okno, četné lékové a potravinové interakce a potřebu opakovaných laboratorních kontrol s různě častými úpravami dávkování. Nyní by se měla situace změnit. Do běžné klinické praxe se dostávají nová perorální antikoagulantia, která nevyžadují monitoraci, mají rychlý nástup účinku a vysoký poměr mezi účinkem a rizikem krvácení.

V roce 2012 byl pro léčbu akutní hluboké žilní trombózy a plicní embolie uvolněn rivaroxaban, orální, přímý, selektivní inhibitor faktoru Xa. Kombinovaná analýza dvou studií, **EINSTEIN-DVT a EINSTEIN-PE** (20, 21, 22) ukázala, že **optimálně lze rivaroxaban při léčbě akutní TEN podávat první tři týdny v dávce 15 mg dvakrát denně a dále jednou denně 20 mg po dobu 3, 6 nebo 12 měsíců, podle okolností. Toto dávkovací schéma je stejně účinné a bezpečné jako konvenční léčba LMWH a warfarinem.**

Ve studii **EINSTEIN-Extension** byli pacienti, kteří ukončili 6 nebo 12měsíční léčbu rivaroxabanem či warfarinem pro akutní epizodu TEN, randomizováni na dalších 6 nebo 12 měsíců buď k léčbě rivaroxabanem 20 mg jednou denně nebo placebem (Einstein investigators, 2010). Výsledky ukázaly, že rivaroxaban byl ve srovnání s placebem spojený s významně nižším výskytem symptomatické recidivy TEN, bez signifikantního zvýšení rizika velkého krvácení. Farmakokinetika a farmakodynamika byly u obou dávkování (2x15 mg a 1x20 mg) dobře předvídatelné, ovlivňované demografickými faktory (věk, pohlaví), BMI a renálními funkcemi. Jedna třetina rivaroxabanu je vylučována bez metabolického zpracování játry ledvinami, proto při poklesu clearance s věkem lze očekávat zvýšenou expozici starších pacientů účinné dávce rivaroxabanu. Máme se zde proto obávat krvácení? Sdružená subanalýza studií EINSTEIN-DVT a EINSTEIN-PE tyto obavy nepotvrdila. Naopak ukázala, že riziko velkého krvácení bylo u pacientů ve věku 65–75 let nižší (HR = 0,68; 95 % CI = 0,34–1,37) a ve věku nad 75 let dokonce výrazně nižší (HR = 0,26; 95 % CI = 0,12–0,56), než ve srovnatelné věkové skupině.

ně léčené enoxaparinem a warfarinem. Snížená clearance kreatininu (50–80 ml/min a pod 50 ml/min) také nebyla, v porovnání se standardní léčbou, spojená s vyšším rizikem velkého krvácení (HR = 0,44; 95 % CI = 0,24–0,84; HR = 0,21; 95 % CI = 0,06–0,73) (23).

Další nová perorální antikoagulanční, přestože prošla fází klinických zkoušek (**dabigatran – RE-COVER, 2009, RE-COVER II, 2011, RE-MEDY, 2011, RE-SONATE, 2011, apixabam – BOTTICELLI, 2008**) (23) nebyla zatím pro léčbu a sekundární prevenci TEN schválena.

Nová perorální antikoagulanční jsou po zavedení nízkomolekulárních heparinů v 90. letech 20. století, které umožnily standardní ambulantní léčbu hluboké žilní trombózy u mnoha starších pacientů, dalším pro-nikavým zásahem do léčby TEN. Svým rychlým nástupem a vymizením účinku, žádnými potravinovými a minimálními lékovými interakcemi, bez nutnosti jakéhokoliv laboratorního monitorování antikoagulačního účinku dále významně usnadní léčbu TEN lékařům i jejich pacientům. Na základě farmakokinetického modelování je možné rivaroxaban podávat také pacientům se středně závažnou a závažnou ledvinovou nedostatečností, až do clearance kreatininu 15 ml/min. Tento fakt, spolu s perorálním podáváním, nesporně rozšíří spektrum doma léčených starších pacientů s hlubokou žilní trombózou, kterým pro neschopnost injekční aplikace LMWH nebo pro ledvinové onemocnění nemohla být domácí léčba doporučena.

Závěr

Starší pacienti obou pohlaví jsou skupinou výrazně ohroženou TEN. Riziko TEN exponenciálně narůstá s věkem. Stáří je spojené s kumulací zejména získaných a zevních rizikových faktorů. Situace se někdy komplikuje častějším asymptomatickým průběhem žilní trombózy. Principy diagnostiky a léčby jsou ve vyšším věku stejné jako u mlad-

ších pacientů. Pro zvýšené riziko a častý asymptomatický/oligosymptomatický průběh musíme zde na toto onemocnění častěji myslet a odeslat pacienta k vyšetření. Při správně vedené antikoagulační léčbě u dobře spolupracujících pacientů není samotný věk faktorem, který by zvyšoval riziko krvácivých komplikací. Příchodem nových perorálních antikoagulantů bude terapie TEN pro lékaře a pacienty snadnější a bezpečnější. Domácí léčba akutní hluboké žilní trombózy se stane standardem ve všech věkových skupinách.

Literatura

1. Khorana AA, Spyropoulos AC, Zwicker J, Lyman GH, Francis CW. Preventing VTE in Outpatients With Cancer. *Chest*. 2012; 142: 265–266.
2. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991; 151: s. 933–938.
3. Dostálová K, Štvrtinová V, Móricašová S, Placka P. Venous thromboembolism in young adults. *Int Angiol* 2012; 31(Suppl. 1): s. 50–51.
4. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: s. 1459–1466.
5. Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism. *Circulation* 2011; DOI 10.1161/circulationaha.110.965020.
6. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009; 169: s. 610–615.
7. Kim DY, Kobavashi L, et al. Venous thromboembolism in the elderly: the result of comorbid conditions or a consequence of injury? *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: s. 1286–1291.
8. Bulger CM, Jacobs C, Patel NH. Epidemiology of acute deep venous thrombosis. *Tech Vasc Interv Radiol* 2004; 7: s. 50–54.
9. Fogarty TJ, Krippaehne WW. Catheter technique for venous thrombectomy. *Surg Gynecol Obstetr* 1965; 121: 362–364.
10. Guyatt GH, Akl AE, Crowther M, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Free To View CHEST 2012; 141(2 suppl): 7S–47S.
11. Gurnitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, et al. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992; 116: s. 901–904.
12. Wickrawasinghe LS, Basu SK, Bansal SK. Long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients. *Age ageing* 1987; 17: s. 388–396.

13. Matýšková M. Warfarin, potrava a potravinové doplňky. *Interní Med* 2010; 12: 87–91.
14. Fihn JD, McDonnell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multicentric study. *Ann Intern Med* 1993; 118: s. 511–520.
15. Ansell JE. Anticoagulation management as a risk factor for adverse events: ground for improvement. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5(suppl): S13–S18.
16. McCormic D, Gurwitz JH, Goldberg J, et al. Long-term anticoagulant therapy for atrial fibrillation in elderly patients: efficacy, risk, and current pattern of use. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 7: 157–163.
17. Prisco D, Cenci C, Silvestri E, Emmi G, Barnini T, Tamburini C. The risk stratification in atrial fibrillation. *Intern Emerg Med*. 2012; 7(Suppl 3): S233–240.
18. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosi A, et al. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation* 2011; 124: 824–829.
19. Garwood CL, Corbett TL. Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Ann Pharmacother* 2008; 42: s. 523–532.
20. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the Factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the EINSTEIN-DVT dose-ranging study. *Blood* 2008; 112: s. 2242–2247.
21. The EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: s. 2499–2510.
22. The EINSTEIN-PE investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. EINSTEIN-PE study. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–1297.
23. Buller HR. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE studies. 54th American Society of Hematology annual meeting and exposition, Atlanta, GA, December 8–11 2012.
24. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–2353.

Článek přijat redakcí: 25. 9. 2012
Článek přijat k publikaci: 4. 3. 2013

doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

1. interní klinika – kardiologická,
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
musil.dalibor@quick.cz

