

Trombofília

Ladislava Čingerová, Marta Kučeráková

Hematologické oddelenie FNsP, Žilina, Slovenská republika

Súhrn

Trombofília je rizikovým faktorom trombózy. Hematológovia sa preto v poslednom období dostali pod tlak zvyšujúceho sa počtu testovaných pacientov na trombofíliu. Tento článok sumarizuje praktické dôsledky zamerané na: koho testovať, prečo testovať, aký použiť test, čo netestovať a na vyplývajúce dôsledky pre jednotlivca, v prípade pozitívneho testu na trombofilný stav.

Kľúčové slova: trombofília – trombóza

Thrombophilia

Summary

Thrombophilia is a risk factor for thrombosis. The hematologists have come under pressure to initiate thrombophilia testing on an increasing number of patients. This article summarized practical aspects, with focus on whom to test, why to test, what to test, what not to test and clinical management consequences for individuals having been identified with a thrombophilia.

Key words: thrombophilia – thrombosis

Úvod

V roku 1965 bol opísaný opakovaný výskyt venózne tromboembólie (VTE) v príbuzenstve nórskej rodiny. To bol začiatok systematického pátrania a výskumu s cieľom odhaliť prítomnosť genetických defektov spojených s familiárnou trombózou. Odhalenie heterozygotov pre mutáciu v géne pre antitrombín (AT), medzi členmi spomenutej rodiny, umožnilo po prvýkrát dokázať spojenie génových defektov so zvýšeným rizikom trombózy [1]. Nasledovalo obdobie, ktoré charakterizovalo objavenie génových defektov pre tri endogénne antikoagulačné proteíny: AT, proteín C (PC) a proteín S (PS) [2–9]. No, v 85 % rodín, v ktorých sa vyskytla predispozícia k trombóze sa prítomnosť žiadnej mutácie nenašla. Stav sa zmenil zavedením vyšetrenia rezistencie na aktivovaný PC a objavením mutácie FV Leiden (G→A 1691; FVL), čím bol daný molekulový základ pre existenciu fenotypu rezistencie na aktivovaný PC [6,7]. Postupne dochádza i k ďalším odhaleniam genetických abnormalít. Termín vrodená trombofília uznáva prítomnosť určitého dedičného faktoru, ktorý sám o sebe je len predispozíciou k trombóze a k manifestácii trombózy vyžaduje interakciu s inými vrodenými alebo získanými rizikovými faktormi. Pojem vrodená trombofília je pojem funkčný. Pôvodne vychádzal z včasnej prítomnosti odchýlky, obvyčajne spojenej s dedičnou fenotypovou abnormalitou jedného z inhibičných proteínov koagulácie. Trombofilný stav môže byť vyvolaný rôznymi príčinami. V tab. 1 uvádzame ich prehľad [10–14]. Na Slovensku v posledných rokoch prebieha intenzívny výskum pred-

všetkým 2 trombofilných stavov, a to syndrómu lepičiek a geneticky podmienenej zvýšenej aktivity faktora XI. Dôkazom toho je rad publikovaných prác v karentovaných, resp. impaktovaných časopisoch [15–19]. Treba však zdôrazniť, že trombóza je multifaktoriálnym ochorením. Medzi významné rizikové faktory patrí napr. vek, dlhodobá imobilizácia, nádorové ochorenie, užívanie hormonálnej substitučnej liečby, antikoncepcia a iné.

Praktické aspekty

Trombofilné stavy sa vyznačujú rôznym stupňom rizika VTE. Trombofilný stav detekovaný u pacienta s VTE je považovaný za jeden z rizikových faktorov vzniku VTE. Relatívne riziko rozvoja prvej epizódy VTE je uvedené v tab. 2. Prítomnosť pomerne častých trombofilných stavov (napr. heterozygotná forma mutácia G20210A protrombínového génu – PTM a FVL) je spojená len s malým rizikom recidívy. Jedným z cieľov vyšetrenia prítomnosti trombofilného stavu je snaha odhaliť stavy spojené s vysokým stupňom recidívy. Medzi tzv. „závažné“ trombofilné stavy zaraďujeme: homozygotnú formu FVL, homozygotnú formu PTM, súčasné nosičstvo heterozygotných foriem FVL a PTM, deficit PC, deficit PS, deficit AT a antifosfolipodový syndróm (APS) [20–27].

Koho vyšetřovať a dĺžka antikoagulačnej liečby

Neexistuje jednoznačné odporúčanie, kto by mal byť vyšetrený na trombofilný stav. Je jednoduchšie určiť pod-

Tab. 1. Príčiny trombofilných stavov. Upravené podľa [10]**zvýšená produkcia koagulačných faktorov**

primárne (vrodená): zvýšenie F I, F II, F VIII, F IX, F XI

sekundárne: pri traume, operácii, infekcii, pri malígnom ochorení alebo v tehotenstve

porušená regulácia koagulácie

deficitom prirodzených inhibítorov koagulácie (vrodený alebo získaný): AT, PC, PS, heparínového kofaktora II, TFPI, TM

dysfunkciou receptorov pre inhibítory koagulácie – mutácia génu endotelového receptora pre PC

nedostatočná odpoveď koagulačných faktorov na účinok inhibítora koagulácie (vrodený alebo získaný): získaná rezistencia na aktivovaný proteín C (APC-R), FVL

dysfunkcia alebo nedostatok niektorého koagulačného faktora

dysfibrinogenémia

mutácia G20210A protrombínového génu (PTM)

dysfunkcia alebo nedostatok F XII

zlyhanie regulácie fibrinolýzy

pri nadbytku inhibítorov fibrinolýzy: zvýšenie inhibítora aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1) a TAFI

pri nedostatku aktivátorov fibrinolýzy: t-PA

pri deficite plazminogénu a dysplazminogenémii

pri zvýšení koncentrácie GP bohatého na histidín (HRGP)

metabolické zmeny

hyperhomocysteinémia (spôsobená mutáciou génu pre metyléntetrahydrofolát reduktázu – MTHFR alebo génu pre cystation-β-syntetázu)

autoimunitné prejavy

antifosfolipidový syndróm (APS) (prítomnosť autoprotilátok proti doštičkovým, endotelovým alebo koagulačným fosfolipidom)

hyperagregačné poruchy trombocytov

syndróm lepičých doštičiek (SPS)

APS – antifosfolipidový syndróm AT – antitrombín F – koagulačný faktor FVL – mutácia faktora V Leiden MTHFR – mutácia metyléntetrahydrofolát reduktázy PAI1 – inhibitor aktivátora plazminogénu 1 PC – proteín C PS – proteín S PTM – mutácia G20210A protrombínového génu SPS – syndróm lepičých doštičiek TAFI – trombínom aktivovateľný inhibitor fibrinolýzy TFPI – inhibitor systému tkanivového faktora TM – trombomodulín t-PA – tkanivový aktivátor plazminogénu

Tab. 2. Riziko venózneho tromboembolizmu (VTE) asociovaného z rôznymi trombofilnými stavmi

Upravené podľa [20–26]

*vzhľadom k protichodným literárnym údajom nie je jasné, aké riziko predstavuje pre recidívu VTE

trombofília	relatívne riziko	
	prvá VTE	rekurentný VTE
trombofília nie je prítomná	referenčná skupina	referenčná skupina
heterozygot PTM	3,8 (95% CI 3,0–4,9)	1,45 (95% CI 0,96–2,21)
heterozygot FVL	4,9 (95% CI 4,1–5,9)	1,56 (95% CI 1,14–2,12)
homozygot PTM	nejednoznačné údaje	nejednoznačné údaje
heterozygot FVL + heterozygot PTM*	20 (95% CI 11,1–36,1)	1,0 (95% CI 0,6–1,9) alebo 4,81 (95% CI 0,5–46,3)
homozygot FVL*	18 (95% CI 4,1–41)	1,2 (95% CI 0,5–2,6) alebo 2,65 (95% CI 1,18–5,97)
deficit PS	30,6 (95% CI 26,9–55,3)	zvýšené, ale relatívne riziko sa nedá vypočítať pre veľkú heterogennosť údajov
deficit PC	24,1 (95% CI 13,7–42,4)	
deficit AT	28,2 (95% CI 13,5–58,6)	
APS	zvýšené, ale relatívne riziko sa nedá vypočítať pre veľkú heterogennosť údajov	dostupné údaje sú nízkej kvality

APS – antifosfolipidový syndróm AT – antitrombín CI – confidential interval FVL – faktor V Leiden PC – proteín C PS – proteín S PTM – mutácia G20210A protrombínového génu VTE – venózny tromboembolizmus

mienky, kto by nemal byť vyšetrený. Väčšina odborníkov sa zhodne v tom, že vyšetrovať neselektovanú skupinu pacientov s trombózou nemá klinický význam. Tab. 3 sumarizuje skupiny pacientov, u ktorých by podľa súčasných odporúčaní malo byť zvážené vyšetrenie prítomnosti trombofilného stavu [20,21].

Venózna trombóza

U pacientov s VTE rozhodujú o dĺžke antikoagulačnej liečby (3-mesačnej alebo prolongovanej) 3 faktory [20]:

- riziko rekurencie VTE
- riziko veľkého krvácania
- preferencie pacienta

Pacient s anamnézou VTE, ktorý bol spojený so závažnou vyvolávajúcou príčinou (veľká operácia, imobilita alebo trauma) má nízke riziko rekurencie VTE. Preto 3-mesačná antikoagulačná liečba je adekvátna a odporúčaná [28]. Vyšetrenie trombofilného stavu, u takéhoto pacienta sa neodporúča. Riziko rekurencie je aj v prípade dokázanej trombofilie nízke [20,28].

Pacienti s idiopatickou VTE majú vysoké riziko rekurencie. Preto sa u týchto pacientov, v prípade dobrej tolerancie a akceptovania zo strany pacienta, odporúča dlhodobá antikoagulačná liečba [20]. Prítomnosť alebo neprítomnosť trombofilného stavu nezmení toto odporúčanie. Vyšetrenie na prítomnosť trombofilného stavu sa preto neodporúča [20]. V prípade, že má pacient nevyprovokovanú venóznú trombózu a zároveň má zvýšené riziko možných krvávacích komplikácií alebo dlhodobá antikoagulačná liečba je pre pacienta neakceptovateľná, je vyšetrenie trombofilného stavu vhodné [20].

Pacienti, u ktorých je dokázaná nízkoriziková a/alebo prechodná príčina VTE (antikoncepcia obsahujúca estrogén, substitučná liečba estrogénom, malý chirurgický zákrok, krátkodobá imobilita), majú stredne vysoké riziko rekurencie trombózy [29,30]. Preto sa u týchto pacientov odporúča vyšetrenie na prítomnosť trombofilného stavu [20].

Artériová trombóza

Trombofilné stavy hrajú v prípade artériovej trombózy len malú úlohu. Prevládajúcou príčinou je ateroskleróza. Heterozygotné formy FVL a PTM prispievajú k riziku artériovej trombózy len minimálne [31]. Z doterajších realizovaných štúdií nie je jasné, či homozygotné formy mutácií FVL a PTM, resp. spoločné nosičstvo heterozygotných foriem FVL + PTM, zvyšujú riziko artériovej trombózy [20].

Veľké rodinné štúdie neukázali súvis medzi artériovou trombózou a deficitom AT. Zároveň, ale demonštrovali jasnú asociáciu medzi artériovou trombózou a deficitom PC alebo PS [32]. Antifosfolipidové protilátky sú rovnako významným rizikovým faktorom rozvoja artériovej trombózy.

Preto vyšetrenie trombofilného stavu u mladého pacienta s artériovou trombózou sa má zamerať na vyhľadanie

Tab. 4. Vplyvy rôznych stavov na aktivitu PS, PC a AT. Upravené podľa [20]

koagulačný faktor	stavy ovplyvňujúce aktivitu faktora
PC	akútna trombóza vitamín K-dependentný antagonista ochorenie pečene enteropatia (strata proteínov)
PS	akútna trombóza vitamín K-dependentný antagonista ochorenie pečene zápal estrogény (antikoncepcia, tehotenstvo, puerperium, substitučná liečba) enteropatia (strata proteínov)
AT	akútna trombóza terapia heparínom ochorenie pečene nefrotický syndróm enteropatia (strata proteínov)

AT – antitrombín PC – proteín C PS – proteín S

Tab. 3. Skupiny pacientov, u ktorých by sa malo zvážiť vyšetrenie na prítomnosť trombofilného stavu Upravené podľa [20]

pacienti s HVT alebo PE:

VTE asociovaná s málo závažným spúšťačom (menšie chirurgické zákroky, cestovanie na krátke vzdialenosti, antikoncepcia)

VTE nemá vyvolávajúcu príčinu, avšak pacient má zvýšené riziko krvávacích komplikácií alebo existuje u neho iný dôvod prečo nepodávať antikoagulačnú liečbu

VTE je v neobvyklej lokalizácii (v splenickej alebo renálnej cirkulácii, prípadne v intrakraniálnych venózných sínusoch)

členovia rodiny, ktorí sú prvostupňoví príbuzní človeka so „závažným“ trombofilným stavom

nevysvetlená artériová trombóza u mladých ľudí (predovšetkým deficit AT, PC a PS)

tehotenské komplikácie:

≥ 3 nevysvetlené potraty pred 10 týždňom alebo ≥ 1 potrat po 10 týždni

nevysvetlené tehotenské komplikácie (preeklampsia, intrauterinná rastová retardácia plodu, abrupcia placenty)

? na žiadosť pacienta, ktorý prekonal VTE a nemá zjavnú príčinu trombózy alebo sa táto príčina spája s minimálnym rizikom

AT – antitrombín HVT – hlboká venóza PE – embólia do a. pulmonalis PC – proteín C PS – proteín S VTE – venóznym tromboembolizmus

danie „závažnejších“ trombofilných stavov. Avšak nie je jasné, či pacienti s non-aterosklerotickou artériovou trombózou a „závažnejšou“ formou trombofílie majú byť liečení dlhodobo. Dá sa predpokladať, že antiagregačná terapia by mohla byť účinnou terapiou artériovej trombózy, keďže doštičky hrajú významnú úlohu v patogeneze artériovej trombózy. Je tiež rozumné predpokladať, že kombinácia antiagregačnej a antikoagulačnej liečby by mohla byť najúčinnnejšou terapeutickou kombináciou. Samozrejme je potrebné zvážiť aj riziko krvácania [20].

Kedy vyšetrovať a čo ovplyvňuje výsledok?

Zdá sa byť správne, aby všetci pacienti s VTE boli liečení po dobu minimálne 3 mesiacov. Tesne pred uplynutím tohto obdobia sa môžeme rozhodnúť, či má význam vyšetriť pacienta na trombofíliu. Hlavná otázka, ktorú si lekár musí klásť, je to, či ovplyvní výsledok dĺžku antikoagulačnej liečby. Medzi prvé vyšetrenia na trombofíliu patrí FVL, PTM, antikardiolipín a anti- β_2 -glykoproteín I. Neskôr môžeme vyšetriť aj ostatné trombofilné stavy (lupus anticoagulans, aktivitu PC, PS a AT). Tab. 4 sumarizuje vplyvy rôznych stavov na aktivitu PS, PC a AT [20].

V tab. 5 je sumár vplyvu akútnej trombózy a rôznych antikoagulancií na výsledok testovaného trombofilného stavu [20,33,34].

Záver

Vrodené alebo získané trombofilné stavy zvyšujú riziko VTE, ako aj riziko opakovaných strát plodu, ťažkej pre eklampsie a zvyšujú riziko intrauterínneho úmrtia plodu. Napriek narastajúcim vedomostiam o etiológii trombózy, vyšetrenie trombofílie vo všeobecnosti nezmenilo liečebné postupy. Testovanie by sa preto nemalo vykonávať rutinne, ale vždy až po dohovore s hematológom.

Literatúra

1. Egeberg O. Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516–530.
2. Lane DA, Olds RJ, Boiscclair M et al. Antithrombin III mutation database: first update. *Thromb Haemost* 1993; 70(2): 361–369.
3. Reitsma PH, Bernadi F, Doig RG et al. Protein C deficiency: A database of mutations 1995 update. *Thromb Haemost* 1995; 73(5): 876–889.
4. Aiach M, Gandrille S, Emmerich J. A review of mutations causing deficiencies of antithrombin, protein C and protein S. *Thromb Haemost* 1995; 74(1): 81–89.

Tab. 5. Vplyvu akútnej trombózy a rôznych antikoagulancií na výsledok testovaného trombofilného stavu
Upravené podľa [20]

test	akútna trombóza	UHF	LMWH	antagonisty vitamínu K	NOAK
FVL (genetika)	spoľahlivý	spoľahlivý	spoľahlivý	spoľahlivý	spoľahlivý
APC-R	podľa typu testu	?? ^a	?? ^b	podľa typu testu	nespoľahlivý ^h
PMT (genetika)	spoľahlivý	spoľahlivý	spoľahlivý	spoľahlivý	spoľahlivý
PC aktivita	?? ^c	spoľahlivý	spoľahlivý	nízky	zvýšený ^f
PC antigén	?? ^c	spoľahlivý	spoľahlivý	nízky	spoľahlivý
PS aktivita	môže byť nízky	spoľahlivý	spoľahlivý	nízky	zvýšený ^f
PS antigén	môže byť nízky	spoľahlivý	spoľahlivý	nízky	spoľahlivý
AT aktivita	môže byť nízky	môže byť nízky	môže byť nízky	môže byť zvýšený	zvýšený ^g
lupus anticoagulans	presný ^d	?? ^e	?? ^e	?? ^e	falošne pozitívny ⁱ
antikardiolipín	presný ^d	spoľahlivý	spoľahlivý	spoľahlivý	spoľahlivý
anti- β_2 -glykoproteín I	presný ^d	spoľahlivý	spoľahlivý	spoľahlivý	spoľahlivý
homocysteín	spoľahlivý	spoľahlivý	spoľahlivý	spoľahlivý	spoľahlivý

^a výsledok je spoľahlivý, ak sa test robí pomocou plazmy ochudobnenej o koagulačný faktor V, lekár musí skúmať, ako laboratória vyšetrujú APC

^b v závislosti ako sa test vykonáva, výsledky môžu byť nespoľahlivé, lekár by sa mal obrátiť na laboratórium a opýtať sa, aký špecifický test vykonávajú na prítomnosť heparínu

^c pravdepodobne je test spoľahlivý, avšak máme zatiaľ k dispozícii len obmedzené literárne zdroje

^d výsledok testu je presný, ale často prechodne pozitívny alebo elevovaný v čase akútnej trombózy

^e väčšina kitov používaných na testovanie lupus anticoagulans obsahuje neutralizačné činidlo na heparín, preto možno tieto testy považovať za spoľahlivé v prípade používania UHF, pri použití LMWH by sa mal lekár priamo informovať v laboratóriu, ako prebieha vyšetrenie

^f aktivita PC, PS a AT môže byť normálna aj v prípade, ak má pacient deficit PC alebo PS (Adcock DM et al, 2013)

^g niektoré štúdie ukazujú, že koncentrácia AT môže byť zvýšená u niektorých rodín

^h výsledok na APC-R môže byť falošne normálny, t.j. falošne negatívny (Johnson NV et al, 2012)

ⁱ test na lupus anticoagulans môže byť falošne pozitívny pri terapii NOAK

APC-R – rezistencia na aktivovaný proteín **AT** – antitrombín **FVL** – mutácia faktora V Leiden, **LMWH** – heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou **NOAK** – nové perorálne antikoagulanty **PC** – proteín C **PS** – proteín S **PTM** – mutácia G20210A protrombínového génu **UHF** – nefrakcionovaný heparín

5. Borgel D, Duchemin J, Matheron C et al. Molecular defects responsible for type I and IIa protein-S (PS) deficiencies in a panel of 120 French families. *Thromb Haemost* 1995; 73(6): 1256.
6. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(3): 1004–1008.
7. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369(6475): 64–67.
8. Rosendaal FR, Koster T, Vandebroucke JP et al. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85(6): 1504–1508.
9. Vooberg J, Roelse J, Koopman R et al. Association of idiopathic venous thromboembolism with single point-mutation at Arg506 of factor V. *Lancet* 1994; 343(8912): 1535–1536.
10. Kubisz P, Staško J, Dobrotová M et al. Hematológia a transfuziológia. Grada: Praha 2006. ISBN 80–247–1779–4. ISBN 80–8090–000–0.
11. Kvasnička J. Doporučený postup pro indikaci molekulárně genetických vyšetření v rámci diagnostiky trombofilních stavů v žilním systému. *Vnitř Lék* 2010; 56(12): 1251.
12. Dulíček P. Trombofilní stavy. *Vnitř Lék* 2005; 51(7–8): 819–825.
13. Piňha J, Auzký O, Roztočil K. Co mají společného žilní a tepenná onemocnění? *Vnitř Lék* 2014; 60(11): 985–989.
14. Dulíček P, Vodičková L, Malý J et al. „Nejasná“ příčina vzniku a recidivy venózního tromboembolizmu. *Vnitř Lék* 2006; 52(1): 87–88.
15. Sokol J, Biringir K, Skerenova M et al. Platelet aggregation abnormalities in patients with fetal losses: the GP6 gene polymorphism. *Fertil Steril* 2012; 98(5): 1170–1174. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1108>>.
16. Sokol J, Biringir K, Skerenova M et al. Different models of inheritance in selected genes in patients with sticky platelet syndrome and fetal loss. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41(3): 330–335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1395351>>.
17. Sokol J, Biringir K, Skerenova M et al. Activity of coagulation factor XI in patients with spontaneous miscarriage: The presence of risk alleles. *J Obstet Gynaecol* 2015; 35(6): 621–624. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/01443615.2014.991284>>.
18. Simonova R, Bartosova L, Chudy P et al. Nine kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19(4): 395–401. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1076029612439340>>.
19. Sokol J, Skerenova M, Biringir K et al. Genetic variations of the GP6 regulatory region in patients with sticky platelet syndrome and miscarriage. *Expert Rev Hematol* 2015; 8(6): 863–868. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1586/17474086.2015.1083417>>.
20. Moll S. Thrombophilia: a clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 39(3): 367–378. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1197-3>>.
21. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009; 113(21): 5314–5322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-10-184879>>.
22. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJ et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation* 2010; 121(15): 1706–1712. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906347>>.
23. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA* 2009; 301(23): 2472–2485. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.853>>.
24. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P et al. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann Intern Med* 2004; 140(5): 330–337.
25. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism – pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; 86(3): 809–816. Erratum in *Thromb Haemost* 2001; 86(6): 1598.
26. Garcia D, Akl EA, Carr R et al. Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism: a systematic review. *Blood* 2013; 122(5): 817–824. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-04-496257>>.
27. Buliková A, Penka M. Antifosfolipidový syndróm – diagnostika a léčba. *Vnitř Lék* 2005; 51(7–8): 809–817.
28. Hicks LK, Bering H, Carson KR et al. Five hematologic tests and treatments to question. *Blood* 2014; 124(24): 3524–3528. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-09-599399>>.
29. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after a first oestrogen-associated episode. Data from the REVERSE cohort study. *Thromb Haemost* 2010; 104(3): 498–503. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1160/TH09-10-0685>>.
30. Iorio A, Kearon C, Filippucci E et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1710–1716.
31. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J* 2003; 146(6): 948–957.
32. Mahmoodi BK, Brouwer JLP, Veeger NJ et al. Hereditary deficiency of protein C or protein S confer increased risk of arterial thromboembolic events at a young age. Results from a large family cohort study. *Circulation* 2008; 118(16): 1659–1667. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.780759>>.
33. Adcock DM, Gosselin R, Kitchen S et al. The effect of dabigatran on select specialty coagulation assays. *Am J Clin Pathol* 2013; 139(1): 102–109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1309/AJCPY6G6ZITVKPVH>>.
34. Johnson NV, Khor B, Van Cott EM. Advances in laboratory testing for thrombophilia. *Am J Hematol* 2012; 87(Suppl 1): S108–S112. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23186>>.

MUDr. Ladislava Čingerová

✉ ladislava.cingerova@gmail.com

Hematologické oddelenie FNŠP, Žilina, Slovenská republika
www.fnspza.sk

Doručeno do redakcie 12. 2. 2016

Prijato po recenzii 6. 9. 2016