

PFLIEGLER GYÖRGY DR.

DEOEC, Belgyógyászati Intézet, II. Belklinika, Ritka Betegségek Tanszéke, Debrecen

# A TROMBOEMBÓLIÁS KOCKÁZAT

antitrombotikus (antikoaguláns és thrombocytá-gátló) gyógyszeres csökkentése kardiovaszkuláris veszélyeztetettség esetén

AZ EGYSÉGES ÉRRENDSZER VÉNÁS BETEGSÉGEIBEN INKÁBB AZ ANTIKOAGULÁNSOK, A KARDIÁLIS, CEREBROVASZKULÁRIS MEGBE-  
TEGÉDÉSEKBE A THROMBOCYTA-GÁTLÓK, ILLETVE A KOMBINÁLT KÉSZÍTMÉNYEK ÁLLNAK AZ ELSŐ HELYEN. SZERZŐ A TROMBO-  
EMBÓLIÁK MEGELŐZÉSÉNEK JELEN ANTIKOAGULÁNS ÉS ANTITHROMBOCYTA GYÓGYSZERES GYAKORLATÁT, AZ ALÁBBI PONTOK KI-  
EMELÉSÉVEL VÁZOLJA: ANTIKOAGULÁNS (HEPARINOK, K-VITAMIN ANTAGONISTÁK), THROMBOCYTA-GÁTLÓK (ASZPIRIN) ILLETVE  
CLOPIDOGREL MONOTERÁPIA INDIKÁCIÓI, ELLENJAVALLATAI; KOMBINÁLT ANTIPLATELET KEZELÉSEK; KOMBINÁLT ANTIPLATELET ÉS  
ANTIKOAGULÁNS TERÁPIA, ILLETVE EGYÉB, NEM SZOROSAN VETT ANTITROMBOTIKUS KEZELÉS SZEREPE A TROMBOEMBÓLIÁK MEG-  
ELŐZÉSÉBEN.

**Kulcsszavak: tromboembóliás kockázat, antitrombotikus kezelés, kardiovaszkuláris veszélyeztetettség**

ANTITHROMBOTIC (ANTICOAGULANT AND ANTIPLATELET) PREVENTION IN PATIENTS WITH INCREASED CARDIOVASCULAR RISK. THROMBOTIC DISORDERS OF THE GLOBAL VASCULAR SYSTEM NEED ANTICOAGULANTS ON THE VENOUS WHILE ANTIPLATELET OR COMBINED THERAPEUTIC MODALITIES ON THE CARDIAC AND CEREBROVASCULAR SIDE. A SUMMARY OF CURRENT ANTITHROMBOTIC AND ANTIPLATELET PRACTICE IS GIVEN WITH SPECIAL FOCUS TO THE FOLLOWING ISSUES: ANTIKOAGULANT (HEPARIN, VITAMIN-K ANTAGONISTS, ANTIPLATELET (ASPIRIN) AND CLOPIDOGREL MONOTHERAPY; COMBINED ANTIPLATELET THERAPY; COMBINED ANTIPLATELET AND ANTIKOAGULANT THERAPY; OTHER, NON-HAEMOSTATIC MEASURES IN THE PREVENTION OF THROMBOEMBOLISM.

**Keywords: thrombotic disorders, anticoagulants, cardiac and cerebrovascular diseases**

Az eddigi legnagyobb, a világ 35 országára kiterjedő, közel 68.000 beteg adatait feldolgozó REACH-regiszter (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) alapján újfent igazolást nyert a korábbi tanulmányokból és klinikai tapasztalatokból alaposan gyanított tény, hogy az érrendszer egységes, s az első trombotikus eseményt követően az újabbak kockázata sokszorosára nő, s nemcsak ugyanott, hanem bárhol az egész (globális) érrendszerben (3). A koronáriabetegség (CAD), a cerebrovaszkuláris (CVD) vagy a perifériás érbetegség (PAD) tehát egyazon szervrendszer megbetegedése, csak a

megjelenés helye más. A kérdés jelentőségét alátámasztja az is, hogy az ún. fejlett világban az aterotrombotikus eredetű halálok miatt elhunytak száma meghaladja a fertőzésekben, a rákban, a tüdőbetegségben vagy az erőszakos cselekmények által meghaltakét, s a WHO statisztikai előrejelzései arra utalnak, hogy, legalábbis 2020-ig tovább nő a CVD/CAD okozta halálozás részaránya. A kétségtelenül ijesztő jelenség oka azonban többrétű, s azok nem mindegyike negatív tényező: az életkor kitolódása miatt a népességben az idősek számarányának növekedése, a diagnosztika fejlődése, a malignus betegségekben a jobb túl-

élési esély szintén okai a változásnak, csakúgy, mint a puhány, ám egyidejűleg hajszolt életmód, az elhízás társadalmi mértékű elterjedése, a dohányzás stb. (3).

További hozadéka a REACH-felmérésnek, hogy a regionális különbségekre is ráirányította a figyelmet, vagyis a betegség globális megjelenése mellett figyelembe kell venni az egyes területek etnikai, étkezési, társadalmi, életkörülményekben meglévő különbségeit is, hogy igazi kockázatra illesztett, „risk assessment” modell (RAM) révén megtaláljuk a leghatékonyabb gyógyszeres és életmódbeli védekezés eszközeit. Ilyen fel-

ismerés, hogy pl. az elhízott, s azon belül is a kórosan kövérek aránya Észak-Amerikában a legaggasztóbb, számunkra viszont különösen azok az adatok kedvezőtlenek, amelyek arra utalnak, hogy mind a magas vérnyomás, mind a hypercholesterinaemia, illetve a vaszkuláris történést követően is dohányzók körében a kelet-európai régió áll az „élen” (12, 18).

Az érbetegségek megelőzésében a megfelelő táplálkozásról, az elhízás elleni harcról, a zsírcsökkentők és az antidiabetikumok szerepéről, a helyes vérnyomás-beállításról és a megfelelő stratégia megválasztásához elengedhetetlen kockázati felmérésről és besorolásról, a II. Magyar Terápiás Konszenzus Ajánlás (10) óta eltelt időszak új szempontjairól ezen kiadvány többi munkájában olvashatunk szakavatott szerzőktől iránymutatást.

A Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság „A tromboembóliák megelőzése és kezelése” címmel – két korábbi munka által megalapozva – 22 szakmai kollégium együttműködésével és jóváhagyásával 2005-ben dolgozott ki, elsősorban a vénás tromboembóliák (VTE) megelőzésére irányelveket, amelyek az Egészségügyi Minisztérium hivatalos állásfoglalásának rangjára emelkedtek (14). Ennek során, pl. belgyógyászati betegekben három nagy kockázati kategóriát különítettek el, amelyek közül a közepes és nagy kockázatú csoportokban egyértelmű (1A-bizonyíték szintű, tehát randomizált, kettős vak, kontrollált tanulmányokon alapuló) igazolást nyert az antikoaguláns, mindenképp a kis molekulatömegű (LMWH) heparin profilaxis átmeneti vagy tartós alkalmazásának előnyös volta. Nagy kockázatot jelent a 70 év feletti életkor, a 72 óránál hosszabb ágyhoz kötöttség, a szívelégtelenség NYHA III-IV. stádiuma, a nephrosis szindróma, a krónikus obstruktív tüdőbetegség, a kórelőzményben szereplő VTE vagy a súlyos thrombophilia (pl. protein-C vagy antitrombin-hiány, homozigóta Leiden-mutáció). Míg a vénás oldalon az alvadásgátló heparinok, illetve K-vitamin-antagonisták; VKA, illetve újabb közvetlen trombingátló vagy anti-Xa hatású készítményeknek, az artériás ágon (koszorúerek, agyi erek) inkább a vérlemezke-gátlóknak (aszpirin, clopidogrel) van kitüntetett – de

1. TÁBLÁZAT: AZ ANTITROMBOTIKUS GYÓGYSZEREK ALKALMAZÁSÁNAK TERÜLETEI

ANTIKOAGULÁNS MONOTERÁPIA: HEPARIN, LMWH, VKA

THROMBOCYTA-GÁTLÓ (ASZPIRIN VAGY CLOPIDOGREL) MONOTERÁPIA

KOMBINÁLT THROMBOCYTA-GÁTLÓ KEZELÉS

KOMBINÁLT THROMBOCYTA-GÁTLÓ ÉS ANTIKOAGULÁNS TERÁPIA

EGYÉB, NEM SZOROSAN VETT ANTITROMBOTIKUS KEZELÉS SZEREPE A TROMBOEMBÓLIÁK MEGELŐZÉSÉBEN

nem kizárólagos(!) szerepe (13). Az antitrombotikus készítmények alkalmazásának szempontjait az 1. táblázatban rendszereztük.

## ANTIKOAGULÁNS MONOTERÁPIA

### VTE KEZELÉSE ÉS MEGELŐZÉSE

#### KEZELÉS

Indokolt az antikoaguláns kezelés a VTE minden formájában, ha abszolút ellenjavallat (pl. koponyaűri vérzés) nem áll fenn. Az alvadásgátló kezelést minden esetben heparin (elsősorban LMWH, esetenként nem frakcionált, Na-heparin; UFH) adása vezet be, amelyet aznap vagy a rákövetkező nap indított VKA adása követ, ha a beteget orális alvadásgátlóra (OAC) tervezzük átállítani. A két készítmény együtt alkalmazandó, a nemzetközi normalizált ráta, azaz a cél-INR (2–3) eléréséig. A heparinkezelés előtt és a 3., 5. napon meghatározandó a thrombocytaszám, az esetleges heparin indukálta thrombocytopenia (HIT) idejében történő észlelésére. A VTE-kezelés egyben másodlagos megelőzést is jelent.

#### ELSŐDLEGES MEGELŐZÉS

Indokolt az alvadásgátló (többnyire LMWH) megelőzés a VTE bekövetkezésének közepes és/vagy nagy kockázata esetén. Ezek (a részleteket illetően hivatkozunk az idézett iránylevelekre): ún. nagy sebészeti beavatkozások során, ha a beteg életkora >40 év, de kisműtétek kapcsán is, ha egyéb kockázati tényezők – pl. ismert trombozishajlam – áll fenn. 60 éves kor felett mindenki fokozott, illetve nagy tromboziskockázatú. Az elvek igazak az általános sebészeti gyakorlaton túl a nőgyógyászati, az urológiai, az idegsebészeti, illetve az ortopédiai műtétek, a traumatológia területén is. Az irodalmi adatok a műtéteket követő,

ún. időben elnyújtott profilaxis (4–6 hét) mellett szólnak a rövid (perioperatív, illetve 5–7 nap posztoperatív) megelőzéssel szemben. A megelőzés kis kockázat esetén korai mobilizálást jelent, illetve fizikai módszereket. Súlyos vérzésveszélykor ez utóbbit (megfelelő minőségű pneumatikus kompresszió, rugalmas harisnya) önmagában is alkalmazzuk.

A háziorvosi, illetve belgyógyászati gyakorlatban ugyancsak, mint fentebb már utaltunk rá, indokolt az antikoaguláns (LMWH) profilaxis a közepes és nagy kockázatú csoportokban. Az onkológiai betegek esetén különösen fontos nagy trombogenitású tumorokban, illetve a kezeléseik időtartamára biztosítani a megfelelő antikoaguláns (LMWH) adását (15).

A profilaxis időtartama általában a kockázat fennállásának idejére szorítkozik. Ez jelenthet egy-két alkalmat (pl. utazási trombozissal nagy kockázatú esetei), de éveket (pl. súlyos poszt-trombotikus szindróma, thrombophilia) is. Az alvadásgátlás intenzitását a kockázat és a vérzéses szövődmény együttes figyelembevételével határozzuk meg.

## KARDIOLÓGIAI INDIKÁCIÓK

Az antikoaguláns kezelés indikált pitvari fibrillációban (PF), mivel bizonyítottan hatékonyabb, mint a thrombocytagátló monoterápia és biztonságosabb, mint az antikoaguláns+thrombocytagátló kombinált kezelés. Határozatlan (évekig) ideig mitralis billentyű szűkületében sinusritmus esetén akkor kell antikoagulálni a beteget, ha a kórelőzményben embólia szerepel és/vagy tág bal pitvart észlelünk. Biológiai műbillentyű esetén csak egyéb indikáció egyidejű fennállta esetén kell az előzőeknek megfelelően, határozatlan ideig folytatni az alvadásgátlást. Billentyűplasztika, illetve biológiai műbillentyű önmagukban csak a beavatkozástól számított 3 hó-

## 2. TÁBLÁZAT: AZ ANTIKOAGULÁNS MONOTERÁPIA INDIKÁCIÓI

**VÉNÁS TROMBOEMBÓLIA (VTE)**

- KEZELÉSE ÉS MÁSODLAGOS MEGELŐZÉSE
- KÖZEPES ÉS NAGY TROMBÓZISKOCKÁZATTAL JÁRÓ BEAVATKOZÁSOK ÁLLAPOTOK

**KARDIOLÓGIAI INDIKÁCIÓK (HATÁROZATLAN IDEIG, TARTÓSAN)**

- PITVARI FIBRILLÁCIÓ
- MITRALIS STENOSIS, HA A KÖRELŐZMÉNYBEN EMBÓLIA ÉS/VAGY TÁG BAL PITVAR
- BIOLÓGIAI MŰBILLENTYŰ + EGYÉB INDIKÁCIÓ

**KARDIOLÓGIAI INDIKÁCIÓK (≤3 HÓNAP)**

- BILLENTYŰ PLASZTIKA
- BIOLÓGIAI MŰBILLENTYŰ EGYÉB INDIKÁCIÓ NÉLKŰL

napig igényel alvadásgátlást. A megelőzést (kezelést) ezekben az esetekben is LMWH/UFH adása vezeti be, s az átállás is hasonlatos a VTE-nál leírtakkal. A cél-INR általában 2–3 (8). Az antikoaguláns monoterápia indikációit a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A fentebb vázolt elvekben és gyakorlatban – amennyiben a széles körű alkalmazás igazolja a várakozásokat – az új antikoagulánsok (közvetlen FX-gátlók: pl. fondaparinux, idraparinux), közvetlen, orális FII gátlók: pl. dabigatran) elterjedésével jelentős változások várhatók.

**THROMBOCYTA-GÁTLÓ MONOTERÁPIA**

A vérlemezke-gátló készítmények közül a ciklooxigenáz utat irreverzibilisen gátló aszpirin, illetve az ADP-receptort gátló thienopyridinek (clopidogrel, ticlopidin), jönnek elsősorban a gyakorlat szempontjából számításba, de esetenként egyéb készítmények is, mint pl. nem-kardiogén stroke-ot követően a dipirydamol. Alkalmazásukkor (a vérzésveszéllyel járó beavatkozásokhoz) tudni kell, hogy a vérlemezkek élettartama kb. 7 nap, tehát – figyelembe véve az újonnan képződöt-

teket – pl. a ma bevett aszpirin hatása, igaz csökkenő mértékben, de még 4-5 nap múlva is észlelhető. A dózis általában napi 1 tableta, ami az aszpirin esetén 75-150 mg-ot, a clopidogrelnél 75 mg-ot jelent. Ez utóbbi feltétlenül előnyben részesítendő a sokkal gyakoribb mellékhatással (elsősorban neutropénia) járó ticlopidinnel szemben.

Gondot jelenthet a thrombocyta-gátlók alkalmazásakor az aszpirinnel szembeni érzéketlenség (aszpirin non-reszponzió), amikor kezdetben sem észlelünk, legalábbis laboratóriumi módszerrel kimutatható hatást, illetve, amikor a beteg kezdetben jól reagáló vérlemezkei néhány hónapos aszpirin-szedést követően válnak érzéketlenné (aszpirinrezisztencia). Ez utóbbit, pl. nagymérvű hyperlipidaemia esetén tapasztaljuk. Aszpirin-intolerancia áll fenn, ha bronchospasmus vagy gasztrointesztinális okok miatt nem tudja valaki szedni az acetil-szalicilsav-tartalmú készítményeket (2).

**PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉG (PAD)**

A thrombocyta-gátlók ugyanolyan hatékonyaknak bizonyultak, mint az OAC monoterápia, a vérzéses szö-

vdmények száma viszont kisebb. Az antiplatelet és OAC kombinációja szintén megengedhetetlenül növelte mind az ösztimilitást, mind a súlyos vérzés veszélyét.

Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) ajánlásában korábban megfogalmazott aszpirin elsődleges stroke-megelőzésre nem állta ki az idő próbáját (már csak azért sem, mert éppen a diabéteszesek közt igen magas az aszpirinrezisztensek aránya) (1).

**KOMBINÁLT THROMBOCYTA-GÁTLÓ KEZELÉS**

Aszpirin és elnyújtott hatású dipirydamol előnyösebbnek bizonyult a stroke másodlagos megelőzésében, mint az aszpirin monoterápia (4, 6, 9). A kiegészítő heparin, illetve VKA-kezelés a hatékonyságot nem növelte, a vérzésveszély viszont szignifikánsan nőtt.

Az aszpirin és a clopidogrel egyidejű adása a koronária stentek elzáródásának megelőzésére hatékonyabb, mint akár egyik, akár másik monoterápiában történő alkalmazása.

Akut koronária szindróma nem-ST-elevációs formájában (NS-ACS) tartós másodlagos megelőzésre: aszpirin (határozatlan ideig) + clopidogrel (9-12 hónapig) (11).

A vérlemezke gátlók adásának indikációit a 3. táblázatban foglaltuk össze.

**KOMBINÁLT ANTIKOAGULÁNS ÉS THROMBOCYTA-GÁTLÓ KEZELÉS**

Az antikoaguláns és az antiplatelet készítmények egyidejű alkalmazás bizonyosan fokozott vérzésveszéllyel jár. Mégis, lehetnek olyan helyzetek, amikor ennek tudatában is vállalni lehet és kell együttes alkalmazásukat. Az indikációk nagy betegszámon nyert olyan tanulmányokon alapulnak, amelyekben az ún. keményvégpontot a halál, illetve a miokardiális infarktusz jelentette, és figyelembe vették, a „rentábilisságot” is vagyis azt, hogy hány beteget kell kezelni ahhoz, hogy az esetleges előny érvényre jusson. Ezek alapján a kombinált antiplatelet + antikoaguláns kezelés indokolt az akut koronária szindróma mindkét (tehát ST-elevációval járó; ST-ACS, illet-

## 3. TÁBLÁZAT: A THROMBOCYTA-GÁTLÓ KEZELÉS INDIKÁCIÓI

**THROMBOCYTA-GÁTLÓ MONOTERÁPIA**

- PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉG

**THROMBOCYTA-GÁTLÓ KOMBINÁLT TERÁPIA**

- KORONÁRIA STENT: (ASZPIRIN+CLOPIDOGREL)
- AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA NEM-ST-ELEVÁCIÓS FORMÁJÁBAN (NST-ACS) TARTÓS MÁSODLAGOS MEGELŐZÉSRE: ASZPIRIN (HATÁROZATLAN IDEIG)+CLOPIDOGREL (9-12 HÓNAPIG)
- NEM-KARDIOGÉN (ISZKÉMIÁS) STROKE: ASZPIRIN+DIPYRIDAMOL RETARD

## 4. TÁBLÁZAT: KOMBINÁLT ANTIKOAGULÁNS ÉS THROMBOCYTA-GÁTLÓ KEZELÉS INDIKÁCIÓI

## ANTIKOAGULÁNS+ANTIPLATELET (MONO)TERÁPIA

→ AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA (NST-ACS, ST-ACS), KEZDETI ÉS HOSSZÚ TÁVÚ KEZELÉSE

→ MECHANIKAI MŰBILLENYŰ

→ VKA-REZISZTENCIA/TÚLZOTT IGÉNY

→ ISMÉTELT VTE ADEKVÁT INR ELLENÉRE; RAGADÓS THROMBOCYTA SZINDRÓMA

→ PERKUTÁN KORONÁRIA-INTERVENCIÓ (PCI)

## ANTIKOAGULÁNS+ANTIPLATELET (DUAL) TERÁPIA

→ KORONÁRIA STENT+PITVARI FIBRILLÁCIÓ

ve – anélküli; NST-ACS) formájában kezdeti kezelésére, illetve ST-ACS-ben és NST-ACS-ben tartós kezelésre is (hatékonyabb, mint az antiplatelet kombináció, de több a vérzés is) (7, 16, 19). A jelenlegi, még további vizsgálatokat igénylő helyzetet jól jellemzi azonban az OASIS-6 és OASIS-5 tanulmány.

Az előzőben UFH-val, az utóbbiban LMWH-val (enoxaparin) hasonlították össze a fondaparinux hatásosságát és biztonságosságát. A fondaparinux szignifikánsan csökkentette mind a halálozást, mind a reinfarktust, azonban, ha a PCI-vel kezelt csoportot külön vizsgálták, a 30. napon, igaz, nem szignifikánsan de a fondaparinux kezeltekben volt magasabb a halálozás (17, 20, 21). Kombinált antikoaguláns antiplatelet kezelés javallt to-

vábbá golyós mechanikai műbillentyűvel élők esetén, egyidejű artériás betegség fennállásakor, ha stentje van a betegnek, illetve ha adekvát antikoagulálás mellett lépett fel embólia; túlzottan nagy VKA-igény esetén annak csökkentésére (napi 100 mg aszpirin hozzáadásával kisebb kumarin/warfarin adagok esetén érhető el a kívánt INR); adekvát INR mellett ismételt fellépő VTE esetén, illetve a thrombophilia speciális formája, az ún. „ragadós thrombocyta” szindróma fennállásakor. Perkután koronária-intervenció (PCI) során, bár erre nem áll randomizált tanulmány rendelkezésre (5). Antikoaguláns és ketős anti-thrombocyta kezelés (ún. hármas kombináció) adása koronária stent és pitvari fibrilláció egyidejű fennállása esetén indokolt. A kombi-

nált kezeléseket a 4. táblázat tekinti át. A kardiovaszkuláris kockázat antikoaguláns és/vagy anti-thrombocyta szerekkel történő csökkentésén túlmenően lényegében hasonló indikációval kerülhet sor, nem a fenti hatáscsoportba tartozó készítmények alkalmazására, pl. magas homociszteinszint esetén (B<sub>6</sub>-, B<sub>12</sub>-vitamin és folsav), lipidcsökkentők adására, a vérvizkozitás csökkentésére stb. Ezekről részletesebben máshol szoltunk (13).

## VÉGEZETŰL, MERRE TOVÁBB?

Az elmúlt évek gyógyszerügyi törekvéseinek iránya a minél ritkábban, lehetőleg szájon át beveendő/bevehető, laboratóriumi kontrollt nem igénylő, biztonságos, az adott egyénre szabott, vagyis mind az indikációt, mind a mellékhatás kockázatát figyelembe vevő készítmények felé mutat. A mi tendőnk pedig az irányelvek és statisztikai igazságok alapos ismerete mellett a beteg lehető legtöbb tényezőjének (társbetegségek, vesefunkció, tünetek ideje, kora, általános egészségi állapota, egyéb gyógyszerek stb.) mind jobb megismerése után a rá szabott, csak neki szóló döntés meghozatala – vele együtt.

## IRODALOM

- Ambrosi P, Villani P, Bouvenot G. Antiplatelet therapy for primary prevention in diabetes. *Diabetes Metab* 2006; 32: 2552–2556.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherosclerosis. *JAMA* 2006; 295: 180–189.
- Diener HC. Primary and secondary stroke prevention with antiplatelet drugs. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 1293–1297.
- Eikelboom JW, Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks. *J Thromb Haemost* 2007; 5(S1): 255–263.
- Fintel DJ. Antiplatelet therapy in cerebrovascular disease: implications on MATCH and CHARISMA results for cardiologists. *Clin Cardiol* 2007; Sep 10 (Epub ahead of print)
- Jánosi A. Az akut koronária szindróma kezelése. In: A kardiológiai betegségek kezelése. Czuriga I, editor. Docindex; 2007. p. 107–113.
- Lengyel M, Kiss RG. Balszívfél eredetű thromboemboliák megelőzése és kezelése. *Kardiológiai Útmutató*. 2007. március pp. 35–50.
- Lutsep HL. New developments in secondary stroke prevention: impact of the European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (ESPRIT) on clinical management. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007; 16: 263–267.
- Pados Gy, Szollár L, Farsang Cs, et al. II. Magyar Terápiás Konszenzus Ajánlás a kardiovaszkuláris betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. *Háziorv Továbbképző Szle* 2006; 11: 131–138.
- Peters RJ, Mehta S, Yusuf S. Acute coronary syndromes without ST segment elevation. *BMJ* 2007; 334: 1265–1269.
- Pfliegler G. REACH – Nemzetközi felmérés az atherothrombosis kockázatának csökkentésére. *Hippocrates* 2005; 7: 150–151.
- Pfliegler G. A vénás thromboemboliák megelőzése és kezelése. *Háziorv Tképző Szle* 2007; 12: 10–14.
- Pfliegler G, editor. A thromboemboliák megelőzése és kezelése. *Magyar Irányelvek* 2005, *Hematologia – Transzfuziológia* 2005; 38 (Suppl 2) 2–46.
- Pfliegler G. Tumor és thrombosis. <http://www.webdoki.hu>, 2007. szeptember
- Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, et al. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eu Heart J* 2007; 28: 1193–1204.
- Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143: 241–250.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197–1206.
- Voith L, Pfliegler G, Hegedűs I, et al. Kumarin és kis adagú acetilszalicilsav együttes adása mitralis és aorta mechanikus műbillentyűs betegek thromboemboliás szövődményeinek megelőzésében. *Orv Hetil* 1997; 138: 925–929.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464–1476.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1519–1530.