

Prevence žilního tromboembolismu v ortopedii podle 7. konference American College of Chest Physicians (ACCP)

Prevention of Venous Thromboembolism: the Seventh Conference American College of Chest Physician (ACCP)

T. TRČ¹, J. KVASNIČKA², Z. KUDRNOVÁ²

¹ Ortopedická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

² Centrální hematologické laboratoře a Trombotické centrum 1. LF UK a VFN, Praha

ÚVOD

Žilní tromboembolismus je nežádoucí komplikací chirurgických výkonů a přispívá nejen k prodloužení hospitalizace, ale i ke zvýšení morbidita a mortality (25, 26). Riziko žilního tromboembolismu u chirurgických pacientů je dáno jednak predisponujícími faktory, které se vyskytují u postiženého jedince (některé z nich jsou dědičné, zejména mutace FV-Leiden nebo mutace genu pro protrombin), jednak faktory, které vyplývají z operace samotné (1, 13).

Obecně rizikovou skupinu pro rozvoj tromboembolické nemoci pak představují pacienti ve vyšším věku nad 65 let a více, protože se u nich většinou kumulují rizikové faktory predisponující nemocné ke vzniku žilního tromboembolismu. Je to imobilita (nad 72 hodin), prodělaná žilní trombóza v minulosti a přidružené choroby, které nejsou ve vyšším věku výjimkou (srdeční selhání, malignita, chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc, obezita, ischemická choroba dolních končetin, onemocnění jater a ledvin) (14).

Bez profylaxe je incidence objektivně potvrzené žilní trombózy (ŽT) u hospitalizovaných pacientů po velkých ortopedických operacích 40–60 %. Závažné je, že v jedné čtvrtině až jedné třetině pooperační trombóza postihuje proximální žíly, kde je pravděpodobnost rozvoje plicní embolizace daleko vyšší než při postižení distálních hlubokých žil. Výskyt plicní embolie je sice méně zmapován, ale podle 7. konference American College of Chest Physicians (ACCP) dochází k plicní embolizaci až u 28 % pacientů v průběhu dvou týdnů od provedené operace velkých kloubů dolních končetin (artroplastika kyčelního nebo kolenního kloubu) pokud jim není poskytnuta dlouhodobá profylaxe. Fatální plicní embolie je pak daleko častější u pacientů operovaných pro zlomeninu (až 7,5 %), než u elektivních operací kyčelního kloubu (7).

Poměrně častý je také u těchto pacientů výskyt asymptomatické hluboké žilní trombózy. Při absenci profylaxe postihuje až 50 % pacientů (7, 15). Prevalence žilní trombózy podle typu ortopedických operací je uvedena v tabulce 1. Mnohé z těchto němých tromboembolií se sice rozpustí bez následků, avšak u některých pacientů přítom-

nost trombu, přetrvávající žilní poranění, imobilita a následná stáza krve dovolí narůstání trombu. Ten se pak projeví okluzí cévy nebo přímo plicní embolií (7).

Většina symptomatických tromboembolických komplikací tedy ortopedicky operovaného pacienta postihne až po propuštění z nemocnice a bývá pak nejčastější příčinou znovupřijetí k hospitalizaci (7, 20). Přerušení tromboprophylaxe po propuštění z nemocnice může vést k narůstání trombu přítomného již po operaci nebo ke vzniku nové trombózy během rekonvalescence.

Riziko vzniku tromboembolické nemoci (TEN) přetrvává tedy u ortopedických operací déle než se původně očekávalo, a to přinejmenším 2 měsíce (3, 12).

Protože v současné době neexistuje způsob jak identifikovat pacienty, u kterých dojde k rozvoji symptomatické TEN, je tromboprophylaxe doporučena u všech pacientů, kteří podstoupí velký ortopedický výkon. I když včasná vertikalizace a mobilita pacientů po operaci je efektivní ve snižování rizika vzniku TEN, profylaktické podávání antikoagulancií je nezbytné u všech těchto pacientů (7)!

Následující doporučení profylaxe TEN vycházejí z „evidence based guidelines“ (doporučení) 7. konference ACCP (7). Doporučení jsou rozdělena do dvou stupňů. Stupeň 1 (silné doporučení) znamená, že výhody terapeutického postupu převyšují/nepřevyšují rizika a/nebo náklady na léčbu. Pokud je poměr výhod k rizikům nejednoznačný, je daný postup ohodnocen stupněm 2 (slabší doporučení). Stupeň metodologické kvality studií, ze které doporučení vychází je označen písmeny A, B, C a C+.

Tab. 1. Prevalence hluboké žilní trombózy po velkých ortopedických operacích bez profylaxe ŽT (7)

Výkon	HŽT %		PE %	
	Celkem	Proximální	Celkem	Fatální
Aloplastika kyčelního kloubu	42–57	18–36	0,9–28	0,1–2,0
Aloplastika kolenního kloubu	41–85	5–22	1,5–10	0,1–1,7
Operace kyčelního kloubu pro trauma	46–60	23–30	3–11	2,5–7,5

Tab. 2. Výsledky klinických studií profylaxe ŽT použité při formulování doporučení daného postupu podle 7. ACCP (7)

Studie	Výkon	Profylaxe	Počet pacientů	Incidence HŽT
Porovnávací dvojité slepá studie pooperační prevence TEN-UFH versus LMWH – The Bemiparin Assessment group; Kakkar, V. V., Howes, J., Sharma, V., Kadziola, Z. (11)	THR	UFH 2x5000 IU LMWH 1x3500 anti Xa IU	149 149	18,7% 7,2%
Prevence postoperační žilní trombózy: randomizovaná studie porovnávací UFH s LMWH u pacientů po THR; Planes, A., Vochelle, N., Mazas, F., Mansat, C., Zucman, J., Landais, A., Pascariello, J. C., Weill, D., Butel, J. (21)	THR	UFH 3x5000 IU LMWH 1x4000 anti Xa IU	113 124	18,5% 7,5%
Adjustované versus fixní dávky s. c. heparinu v prevenci hluboké žilní trombózy po THR; Leyvraz, P. F., Richard, J., Bachmann, F., Van Melle, G., Treyvaud, J. M., Livio, J. J., Candardjis, G. (18)	THR	UFH 3x5000 IU Adjustované dávky UFH	41 38	39% 13%
Randomizovaná studie LMWH versus adjustované dávky s. c. standardního heparinu při prevenci hluboké žilní trombózy po THR; Dechavanne, M., Ville, D., Berruyer, M., Trepo, F., Clermont, N., Lerat, J. L., Moyon, B., Fischer, L. P., Kher, A. et al. (4)	THR	Adjustované dávky UFH LMWH 2x2500 anti Xa IU LMWH 1x5000 anti Xa IU	124	10% 4,9% 7,3%
Prevence hluboké žilní trombózy po THR: randomizovaná srovnávací studie mezi UFH; Leyvraz, P. F., Bachmann, F., Hoek, J., Buller, H. R., Postel, M., Samama, M., Vandenbroek, M. D. (17)	THR	LMWH 41 a 62 IU/kg/den Adjustované dávky UFH	174 175	12,6% 16%
LMWH a adjustované dávky nefrakcionovaného heparinu při prevenci hluboké žilní trombózy po elektivní operaci kyčelního a kolenního kloubu; Rader, C. P., Kramer, C., Konig, A., Hendrich, C., Eulert, J. (23)	THR TKR	Adjustované dávky UFH LMWH 1x4000 anti Xa IU	116 130	2,9% THR 10% TKA 1,8% THA 1,7% TKA
Porovnání s. c. LMWH s Warfarinem v profylaxi hluboké žilní trombózy po elektivní artroplastice kyčelního a kolenního kloubu; Hull, R., Raskob, G. E., Pineo, G., Rosenbloom, D., Evans, W. Mallory, T., Anquist, K., Smith, F., Hughes, G. Green, D., Elliott, C. G., Panju, A., Brant, R. (9)	THR, TKR	Adjustované dávky warfarinu (INR 2-3) LMWH 75 anti Xa IU/kg 1x denně	617 590	37,4% 31,4%
LMWH s. c. nebo perorální antikoagulancia v prevenci hluboké žilní trombózy po elektivní artroplastice kyčelního a kolenního kloubu? Fraxiparine Oral Anticoagulant Study Group; Hamulyak, K., Lensing, A. W., Van der Meer, J., Smid, W. M., Van Ooy, A., Hoek, J. A. (8)	THR, TKR	Adjustované dávky warfarinu (INR 2-3) LMWH 60 anti Xa IU/kg 1 x denně	257 260	20% 17%
Pooperačně fondaparinux versus enoxaparin preoperačně v profylaxi tromboembolismu u THR: randomizovaná dvojité slepá studie, European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee; Lassen, M. R., Bauer, K. A., Eriksson, B. I., Turpie, A. G. (16)	THR	Fondaparinux 2,5 mg 1 x denně LMWH 40 mg 1 x denně	908 191	4% 9%
Pooperačně fondaparinux versus pooperačně enoxaparin při profylaxi žilního tromboembolismu po THR: randomizovaná, dvojité slepá studie. PENTATHALON 2000 Study Steering Committee; Turpie, A. G., Bauer, K. A., Eriksson, B. I., Lassen, M. R. (24)	THR	Fondaparinux 2,5 mg 1 x denně LMWH 30 mg 2 x denně	787 797	6% 8%
Fondaparinux v porovnání s enoxaparinem při prevenci žilního tromboembolismu po velkých operacích kolenního kloubu; Kenneth, A., Bauer, M. D., Bengt, I., Eriksson, M. D., Michael, R., Lassen, M. D. Alexander, G. G., Turpie, F. R. C. P., for the Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study (2)	Velké operace kolenního kloubu	Fondaparinux 2,5 mg 1 x denně LMWH 30 mg 2 x denně	361 363	12,5% 27,8%
Fondaparinux v porovnání s enoxaparinem při prevenci žilního tromboembolismu po operacích zlomenin horní části stehenní kosti; Bengt, I., Eriksson, M. D., Kenneth, A., Bauer, M. D., Michael, R., Lassen, M. D. Alexander, G. G., Turpie, F. R. C. P., for the Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study (5)	HFS (hip fracture surgery)	Fondaparinux 2,5 mg 1 x denně LMWH 40 mg 1 x denně	626 624	8,3% 19,1%
Časná preoperační tromboprofylaxe s Clexane u pacientů po operaci zlomeniny horní části stehenní kosti, placebem kontrolovaná studie; Jorgensen, P. Š., Strandberg, C., Wille-Jorgensen, P., Torholm, C., Neergaard, K. Paaske, B. P., Rasmussen, S. W., Christensen, S. W., Mantoni, M., Thamsen, H. (10)	HFS	LMWH 40 mg 1 x denně Placebo	75 72	12% 21%
Prospektivní dvojité slepá studie, LMWH 1 x denně versus UFH 3x denně v prevenci žilního tromboembolismu u pacientů po operaci pro zlomeninu horního konce stehenní kosti; Monreal, M., Lafoz, E., Navarro, A., Granero, X., Caja, V., Caceres, E., Salvador, R., Ruiz, J. (19)	HFS	UFH 5000 IU 3 x denně LMWH 5000 IU 1 x denně	30 32	ŽT 6x ŽT 14x PE 6x

Pokračování tab. 2

Studie	Výkon	Profylaxe	Počet pacientů	Incidence HŽT
Trvání profylaxe žilního tromboembolismu s fondaparinuxem u pacientů po operaci zlomeniny horního konce stehenní kosti. Randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie; Bengt, I., Eriksson, B. I., Lassen, M. R., for the PENTasaccharide in Hip-FRacture Surgery Plus (PENTHIFRA Plus) Investigators (6)	HFS	Fondaparinux 2,5 mg 1 x denně do 19.–23. dne	208	1,4%
		Placebo od 8. do 23. dne	220	35%
Randomizovaná studie pooperační profylaxe žilního tromboembolismu s warfarinem nebo aspirinem u pacientů po operaci zlomeniny horní části stehenní kosti; Powers, P. J., Gent, M., Jay, R. M., Julian, D. H., Turpie, A. G., Levine, M., Hirsh, J. (22)	HFS	Adjustované dávky	65	20%
		Warfarinu (INR 2-2,7)	66	40,9%
		Aspirin 650 mg 2 x denně	63	46%
		Placebo		

Stupeň A – Potvrzeno ve více randomizovaných, kontrolovaných, multicentrických klinických studiích se shodnými výsledky.

Stupeň B – Potvrzeno v randomizovaných klinických studiích s většími metodologickými nedostatky.

Stupeň C – Observační studie nebo zobrazené závěry randomizovaných klinických studií.

Stupeň C+ – Zobrazení z randomizovaných studií je ověřeno jako bezpečné v observační studii.

Nehodnotí se osobní zkušenosti, doporučení expertů apod., která nejsou zároveň podložena výsledky výše uvedených typů studií. Nově je zde přihlíženo i k ceně léčby v poměru k nákladům léčby komplikací TEN.

Přehled klinických studií, ze kterých vycházejí doporučení 7. ACCP, je uveden v tabulce 2.

Doporučení 7. ACCP k profylaxi žilní trombózy – souhrn závěrů

1.0. Obecná doporučení v profylaxi žilní trombózy

1.1. Mechanická prevence žilní trombózy (ŽT) je primárně indikována u nemocných s vysokým rizikem krvácení (stupeň 1C+), nebo se použije jako doplněk antikoagulační profylaxe ŽT, (stupeň 2A). Je však doporučeno věnovat pozornost jejímu řádnému použití i snášenlivosti aplikovaných prostředků (stupeň 1C+).

1.2. Samotné podání aspirinu k profylaxi ŽT je neúčinné a nehodí se pro žádnou skupinu nemocných (stupeň 1A).

1.3. Pro každé antitrombotikum je doporučeno dodržovat dávky určené výrobcem (stupeň 1C).

1.4. Dávkování nízkomolekulárního heparinu (LMWH, z anglického Low Molecular Weight Heparin), fondaparinuxu, přímých inhibitorů trombinu a jiných antitrombotik, které jsou vylučovány ledvinami, je třeba přizpůsobit stavu renálních funkcí, zejména u starších pacientů a sklonu pacienta ke krvácení (stupeň 1C+).

1.5. Při antikoagulační profylaxi ŽT je třeba speciální obezřetnosti u všech nemocných s neuroaxiální anestézií nebo analgezií (stupeň 1C+).

2.0 Ortopedické operace

2.1. Elektivní artroplastika kyčelního kloubu (THR z angl. Total Hip Replacement).

2.1.1. Nemocným s elektivní THR se doporučuje rutinní použití jednoho z těchto tří antikoagulans:

(1) LMWH (obvykle ve vysoké dávce, zahájení 12 hodin před operací, či 12–24 hodin po operaci, nebo zahájení 4–6 hodin po operaci poloviční dávkou LMWH, která se opět navýší v následujících dnech do plné dávky.

(2) Fondaparinux (zahájení v dávce 2,5 mg za 6–8 hodin po operaci) nebo

(3) Kontrolovaná léčba perorálními antikoagulancii, která se zahájí večer před operací, příp. večer po operaci (po které je obvykle 3. den docíleno INR 2,5, v rozmezí INR 2,0–3,0) (stupeň 1A).

Poznámka:

Autoři doporučení 7. ACCP upozorňují, že dávat jednoznačnou přednost fondaparinuxu před LMWH a orálními antikoagulancii, či LMWH před orálními antikoagulancii nedoporučují, protože při svém rozhodování přikládali poměrně nižší vliv prevenci venograficky prokázané ŽT a naopak poměrně vyšší vliv minimalizaci krvácivých komplikací.

2.1.2. K profylaxi ŽT se při THR nedoporučuje používat jen samotný aspirin, dextran, nízké dávky heparinu s.c., antiembolické punčochy s definovaným svěrem (GCS z angl. Graduated Compression Stockings), intermitentní pneumatickou kompresi (IPC z angl. Intermittent Pneumatic Compression) či mechanickou profylaxi pomocí přístroje na podporu žilně-svalové pumpy (VFP z angl. Venous Foot Pump) (stupeň 1A).

2.2. Elektivní artroplastika kolenního kloubu (totální endoprotéza kolenního kloubu, TKA z angl. Total Knee Arthroplasty).

2.2.1. U nemocných s elektivní TKA je doporučována rutinní profylaxe ŽT s LMWH (obvykle ve vysoké dávce), s fondaparinuxem nebo kontrolovanou léčbou perorálními antikoagulancii (cílové INR 2,5, v rozmezí INR 2,0–3,0) (vše stupeň 1A).

Poznámka:

Autoři doporučení 7. ACCP upozorňují, že dávat jednoznačnou přednost fondaparinuxu před LMWH a orálními antikoagulancii, či LMWH před orálními antikoagulancii nedoporučují, pro-

tože při svém rozhodování přikládali poměrně nižší vliv prevenci venograficky prokázané ŽT a naopak poměrně vyšší vliv minimalizaci krvácivých komplikací.

2.2.2. Jako alternativu profylaxe ŽT připouštějí IPC (stupeň 1B).

2.2.3. **K profylaxi ŽT se při TKA nedoporučuje používat samotný aspirin (stupeň 1A), nízké dávky heparinu (stupeň 1A), nebo provádět mechanickou profylaxi s VFP (stupeň 1B).**

2.3. Artroskopie kolena.

2.3.1. Mimo časné mobilizace nedoporučují žádnou jinou rutinní profylaxi ŽT (stupeň 2B).

2.3.2. Autoři se domnívají, že u nemocných s vyšším rizikem ŽT, např. již existujícímu riziku ŽT nebo po dlouhé či komplikované proceduře, je po artroskopii kolena vhodná profylaxe ŽT s LMWH (stupeň 2B).

2.4. Operace zlomenin horní části stehenní kosti.

2.4.1. U nemocných, operovaných pro zlomeninu horní části stehenní kosti je doporučena rutinní profylaxe ŽT s fondaparinuxem (stupeň 1A), s LMWH, obvykle ve vysoké dávce (stupeň 1C+), nebo s kontrolovanou léčbou perorálními antikoagulanty (cílové INR 2,5, rozmezí 2,0–3,0) (stupeň 2B) nebo s nízkými dávkami heparinu s.c. (stupeň 1B).

2.4.2. K profylaxi ŽT po operaci zlomenin horní části stehenní kosti není doporučen samotný aspirin (stupeň 1A).

2.4.3. Pokud je třeba operaci zlomenin horní části stehenní kosti oddálit, doporučují zahájit profylaxi ŽT buď s nízkými dávkami heparinu s.c., nebo s LMWH již v předoperační fázi po přijetí pacienta (stupeň 1C+).

2.5. Další použití profylaxe ŽT u velkých ortopedických operací.

2.5.1. U velkých ortopedických operací se doporučuje, aby rozhodnutí o načasování zahájení farmakologické profylaxe vycházelo ze znalostí o účinku a sklonu ke krvácení u jednotlivých léků (stupeň 1A).

V profylaxi ŽT s LMWH jsou pouze malé rozdíly v tom, zda jsou LMWH podány předoperačně nebo pooperačně, proto jsou akceptovány obě možnosti (stupeň 1A).

2.5.2. Rutinní screening ŽT duplexní sonografií není u asymptomatických nemocných po velkých ortopedických operacích při propuštění doporučován (stupeň 1A).

2.5.3.1. Doporučují, aby u pacientů, u kterých byla provedena THR, TKA či operace zlomeniny horní části stehenní kosti, byla provedena profylaxe ŽT s LMWH (ve vysoké dávce, fondaparinuxem (2,5 mg denně) či s perorálními antikoagulanty (cílové INR 2,5, rozmezí INR mezi 2,0–3,0) po dobu nejméně 10 dní (stupeň 1A).

2.5.3.2. U nemocných s THR a nebo s operací zlomeniny horní části stehenní kosti je doporučeno prodloužit profylaxi ŽT na 28–35 dní po operaci (stupeň 1A). K profylaxi ŽT po THR jsou indikovány LMWH (stupeň 1A), perorální antikoagulanty (stupeň 1A) nebo fondaparinux (stupeň 1C+). Doporučovanou profylaxi ŽT po operaci zlomenin horní části stehenní kosti je fondaparinux (stupeň 1A), LMWH (stupeň 1C+) či perorální antikoagulanty (stupeň 1C+).

2.6. Elektivní operace páteře.

2.6.1. Pokud operování s páteří nemají jiné další riziko ŽT není mimo včasné a trvalé mobility pacienta po operaci doporučována žádná další rutinní profylaxe ŽT (stupeň 1C).

2.6.2. U pacientů s operací páteře, kteří mají další rizikové faktory ŽT, jako jsou pokročilý věk, nádorové onemocnění, neurologické onemocnění, nebo dříve prodělali ŽT či je u nich zvolen operační postup přední cestou, je doporučena některá z forem profylaxe ŽT (stupeň 1B).

2.6.3. Pro pacienty s dalšími riziky ŽT je při operaci páteře doporučován jeden z těchto režimů: Pooperačně pouze nízké dávky heparinu s.c. (stupeň 1C+), pooperačně pouze LMWH (stupeň 1B) či perioperačně pouze IPC (stupeň 1B). Dále je to pouze perioperační GSC (stupeň 2B). U pacientů s více rizikovými faktory ŽT je doporučeno kombinovat nízké dávky heparinu s.c. nebo LMWH s GSC a /nebo s IPC (stupeň 1C+).

Kontrola antikoagulační léčby

Před zahájením podávání farmakologické profylaxe je třeba vyloučit kontraindikace podávání antikoagulantů. Seznam kontraindikací je uveden v příbalovém letáku daného přípravku, nebo je dostupný v SPC (*anglického Summary of Product Characteristics*) na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (9).

Pokud se po vyloučení kontraindikací používá při profylaxi ŽT u ortopedických pacientů LMWH s.c., heparin nebo fondaparinux v doporučených profylaktických dávkách, není většinou nutné tuto léčbu laboratorně monitorovat. V případě nejistoty, při renální insuficienci a u obézních pacientů, je doporučeno vyšetřit inhibici anti F Xa. Ta se má pohybovat 0,2–0,5 j/ml anti F Xa (13).

Profylaxi s perorálními antikoagulanty je doporučováno zahájit společně s heparinem.

Podávání warfarinu se zahajuje dávkou 5–10 mg první 1–2 dny, další dávky se upravují podle požadovaného INR (stupeň 2B).

Hepariny se vysazují po 4–5 dnech společné léčby, když je dva dny po sobě docíleno hodnoty INR nejméně 2.

Zahájení monitorace INR by mělo být po prvních 2 až 3 dávkách warfarinu (stupeň 2C).

U pacientů se stabilními hodnotami INR by interval mezi jednotlivými měřeními neměl přesáhnout 4 týdny (stupeň 2C).

Plné znění doporučení k profylaxi ŽT podle 7. konference ACCP je uvedeno v *Geerts, W. H., Pineo, G. F., Heit, J. A., Bergqvist, D., Lassen, M. R., Colwell, C. W., Ray, J. G.: Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest, 2004, 126: 338S–400S.*

Seznam použitých zkratk

ACCP: American College of Chest Physicians

TEN: Tromboembolická nemoc

ŽT: Žilní trombóza

LMWH: Nízkomolekulární heparin, z anglického Low Molecular Weight Heparin

UFH: Nefrakcionovaný heparin, z anglického Unfractionated Heparin

THR: Totální náhrada kyčelního kloubu, z angl. Total Hip Replacement

TKA: Totální endoprotéza kolenního kloubu, z angl. Total Knee Arthroplasty

HFS: Operace zlomenin horní části stehenní kosti, z angl. Hip Fracture Surgery

GCS: Antiembolické punčochy s definovaným svěrem, z angl. Graduated Compression Stockings

IPC: Intermitentní pneumatická komprese, z angl. Intermittent Pneumatic Compression

VFP: Přístroj na podporu žilně-svalové pumpy, z angl. Venous Foot Pump

SPC: Z anglického Summary of Product Characteristics

INR: Z angl. International Normalization Ratio – vyjádření hodnoty Quickova testu (poměr výsledku pacienta k hodnotě referenční)

HŽT: Hluboká žilní trombóza

PE: Plicní embolie

Literatura

1. AGNELLI, G.: Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Circulation*, 110(24 Suppl 1): IV4–12, 2004.
2. BAUER, K. A., ERIKSSON, B. I., LASSEN, M. R., TURPIE, A. G.: Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N. Engl. J. Med.*, 345: 1305–1310, 2001.
3. DAHL, O. E., GUDMUNDSEN, T. E., BJORNARA, B. T., SOLHEIM, D. M.: Risk of clinical pulmonary embolism after joint surgery in patients receiving low-molecular-weight heparin prophylaxis in hospital: a 10-year prospective register of 3,954 patients. *Acta orthop. scand.*, 74: 299–304, 2003.
4. DECHAVANNE, M., VILLE, D., BERRUYER, M., TREPO, F., DALERY, F., CLERMONT, N., LERAT, J. L., MOYEN, B., FISCHER, L. P., KHER, A.: Randomized trial of a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165) versus adjusted-dose subcutaneous standard heparin in the prophylaxis of deep-vein thrombosis after elective hip surgery. *Haemostasis*, 19: 5–12, 1989.
5. ERIKSSON, B. I., BAUER, K. A., LASSEN, M. R., TURPIE, A. G.: Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N. Engl. J. Med.*, 345: 1298–1304, 2001.
6. ERIKSSON, B. I., LASSEN, M. R.: PENTasaccharide in Hip-FRacture Surgery Plus (PENTHIFRA Plus) Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch. intern. Med.*, 163: 1337–1342, 2003.
7. GEERTS, W. H., PINEO, G. F., HEIT, J. A., BERGQVIST, D., LASSEN, M. R., COLWELL, C. W., RAY, J. G.: Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126(3 Suppl): 338–400, 2004.
8. HAMULYAK, K., LENSING, A. W. A., VAN DER MEER, J., SMID W. M., VAN OOOY A., HOEK J. A.: Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? *Tromb. Haemost.* 74: 1428–1431, 1995.
9. HULL, R., RASKOB, G. E., PINEO, G., ROSENBLOOM, D., EVANS, W., MALLORY, T., ANQUIST, K., SMITH, F., HUGHES, G., GREEN, D.: A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N. Engl. J. Med.*, 329: 1370–1376, 1993.
10. JORGENSEN, P. S., STRANDBERG, C., WILLIE-JORGENSEN, P., TORHOLM, C., NEERGAARD, K., PAASKE, B. P., RASMUSSEN, S. W., CHRISTENSEN, S. W., MANTONI, M., THAMSEN, H.: Early preoperative thromboprophylaxis with Kle- xane in hip fracture surgery: a placebo-controlled study. *Clin. Appl. Tromb. Haemost.*, 4: 140–142, 1998.
11. KAKKAR, V. V., HOWES, J., SHARMA, V., KADZIOLA.: A comparative, double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. *Tromb. Haemost.*, 83: 523–529, 2000.
12. KUDRNA, K., KRŠKA, Z., KVASNIČKA, J., BRŽA, J., TRČA, S.: Prevence tromboembolické nemoci u operací pro zlomeninu horního konce stehenní kosti. In: Sborník lékařský, Praha, Univerzita Karlova 2002, Vol. 103, No. 2: 203–212.
13. KVASNIČKA, J.: Farmakoterapie poruch hemostázy. In: Marek, J. eds.: Farmakoterapie vnitřních nemocí, Praha, Grada Publishing 2005, 279–317.
14. KVASNIČKA, J.: Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Praha, Grada publishing, 2003.
15. KWONG, L. M.: Hip fracture and venous thromboembolism in the elderly. *J. Surg. Orthop. Adv.*, 13: 139–148, 2004.
16. LASSEN, M. R., BAUER, K. A., ERIKSSON, B. I., TURPIE, A. G.: Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet*, 359: 1715–1720, 2002.
17. LEYVRAZ, P. F., BACHMANN, F., HOEK, J., BULLER, H. R., POSTEL, M., SAMAMA, M., VANDENBROEK, M. D.: Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *Brit. med. J.*, 303: 543–548, 1991.
18. LEYVRAZ, P. F., RICHARD, J., BACHMANN, F., VAN MELLE, G., TREYVAUD, J. M., LIVIO, J. J., CANDARDJIS, G.: Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N. Engl. J. Med.*, 309: 954–958, 1983.
19. MONREAL, M., LAFOZ, E., NAVARRO, A., GRANERO, X., CAJA, V., CACERES, E., SALVADOR, R., RUIZ, J.: A prospective double-blind trial of a low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin three times daily to prevent pulmonary embolism and venous thrombosis in patients with hip fracture. *J. Trauma*, 29: 873–875, 1989.

20. OSTER, G., OLLENDORF, D. A., VERA-LLONCH, M., HAGIWARA, M., BERGER, A., EDELSBERG, J.: Economic consequences of venous thromboembolism following major orthopedic surgery. *Ann. Pharmacother.*, 38: 377–382, 2004.
21. PLANES, A., VOCHELLE, N., MAZAS, F., MANSAT, C., ZUCMAN, J., LANDAIS, A., PASCARIELLO, J. C., WEILL, D., BUTEL, J.: Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Tromb. Haemost.*, 60: 407–410, 1988.
22. POWERS, P. J., GENT, M., JAY, R. M., JULIAN, D. H., TURPIE, A. G., LEVINE, M., HIRSH, J.: A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Arch. intern. Med.*, 149: 771–774, 1989.
23. RADER, C. P., KRAMER, C., KONIG, A., HENDRICH, C., EULERT, J.: Low-molecular-weight heparin and partial thromboplastin time-adjusted unfractionated heparin in thromboprophylaxis after total knee and total hip arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 13: 180–185, 1998.
24. TURPIE, A. G., BAUER, K. A., ERIKSSON, B. I., LASSEN, M. R.: Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet*, 359: 1721–1726, 2002.
25. TURPIE, A. G., CHIN, B. S., LIP, G. Y.: ABC of antithrombotic therapy: Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. *Brit. med. J.*, 325: 887–890, 2002.
26. URL < <http://www.sukl.cz/cs02leciva/> > (aktualizováno 15. února 2006).

Doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc.,
Ortopedická klinika 2. LF UK a FN Motol,
dětská a dospělá ortopedie a traumatologie,
V Úvalu 84,
150 06 Praha 5

Práce byla přijata 7. 9. 2006.