

Prevence žilní tromboembolické nemoci v ortopedii

Doporučení pro klinickou praxi



**Sekce pro trombózu a hemostázu České hematologické společnosti
České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně**

P.Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov

vydáno 16:03:2006 u příležitosti konání XII. Pařížkových dní

dostupné na www.thrombosis.cz a www.pr-lab.cz
k dispozici také jako přehledná příručka vydaná s podporou firmy Sanofi-Aventis

Prevence žilní tromboembolické nemoci v ortopedii

P.Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov

Souhrn

Výskyt žilního tromboembolismu u ortopedických pacientů je vysoký a jeho prevence zasluhuje zvláštní pozornost. Pacientům s totální náhradou kyčelního a kolenního kloubu a s frakturou proximálního femuru by měl být podáván nízkomolekulární heparin ve vyšší profylaktické dávce, po očekávané registraci pentasacharidu (fondaparinux) by tento měl být preferovaným lékem, zejména u pacientů s frakturou proximálního femuru. Farmakologická profylaxe by měla u totální náhrady kolenního kloubu trvat minimálně 10 dní, u pacientů se zvýšeným rizikem žilního tromboembolismu déle. U pacientů s totální náhradou kyčelního kloubu nebo s frakturou proximálního femuru je indikována profylaxe LMWH nebo pentasacharidem po dobu 28-35 dní, možnou alternativou je v podmínkách dobře fungující infrastruktury pro vedení antikoagulační léčby převedení na warfarin a jeho následné podávání 6-8 týdnů. U pacientů s frakturou proximálního femuru aktuálně krvácejících nebo s velmi vysokým rizikem krvácení je možnou alternativou intermitentní pneumatická komprese a převedení na antitrombotickou léčbu až po odeznění krvácivého stavu. U pacientů s arthroscopií kolenního kloubu bez přítomnosti rizikových faktorů žilního tromboembolismu s přiložením turniketu kratším než 60 minut není nutná farmakologická profylaxe. Doporučená je jen včasná mobilizace. U pacientů s přítomností rizikových faktorů žilního tromboembolismu nebo s přiložením turniketu nad 60 minut je vhodné podání nízkomolekulárního heparinu v nižší profylaktické dávce. U pacientů s frakturou DK léčenou osteosyntézou je indikováno podání LMWH po dobu 7-10dní. U pacientů s poraněním DK, vyžadujícím sádrou nebo jinou fixaci zasahující nad koleno je indikováno podání LMWH po celou dobu fixace. U pacientů s poraněním DK vyžadujícím sádrou nebo fixaci zasahující pod koleno je indikováno podání LMWH po celou dobu fixace u osob se zvýšeným rizikem (osoby s žilním tromboembolismem v osobní anamnéze, s pozitivní anamnézou u přímých příbuzných, osoby s trombofilním stavem včetně nemocných s maligním nádorem, ženy užívající hormonální antikoncepci nebo substituci). Aspirin není vhodným lékem pro samostatné podání v profylaxi žilního tromboembolismu u ortopedických nemocných.

Úvod

Výzkum profylaxe žilního tromboembolismu v ortopedii má svou bohatou historii, neboť velké kostní operace patří k modelovým situacím s velmi vysokým rizikem žilního tromboembolismu, takže máme k dispozici téměř nepřehledné množství klinických studií zkoumajících efekt fyzikálních opatření, nefrakcionovaného heparinu, nízkomolekulárních heparinů a kumarinových antikoagulancií. Také účinnost nových antitrombotik - přímých i nepřímých inhibitorů faktoru

Xa a přímých inhibitorů trombinu – je zkoumána především u ortopedických pacientů. Výsledky studií jsou v některých případech obtížně porovnatelné, neboť nemají stejně definovaný endpoint.

Mezi velké ortopedické operace řadíme totální náhradu kyčelního a kolenního kloubu a operace fraktury proximálního femuru. Další situace, o kterých bude pojednáno, jsou poranění dolní končetiny (DK) distálně od femuru a arthroscopie kolenního kloubu.

S ohledem na skutečnost, že z většiny klinických studií, z nichž vycházejí následná doporučení, jsou vyloučeni pacienti s vysokým rizikem trombózy, zejména pacienti s již prodělanou tromboembolickou nemocí a dále pacienti s vysokým rizikem krvácení, je třeba u těchto pacientů upřednostnit klinickou rozvahu před paušálním dodržováním guidelines.

Výskyt žilního tromboembolismu u ortopedických pacientů

Prevalence venograficky detekované žilní trombózy se u pacientů s velkými ortopedickými operacemi bez profylaxe pohybuje v rozmezí 41-85%, prevalence proximální žilní trombózy mezi 5-36% [1]. Výskyt symptomatické žilní trombózy je podstatně nižší, nicméně, vzhledem k vysokému výskytu posttrombotického syndromu u neléčených pacientů s asymptomatickou žilní trombózou [2] je nutno i tuto považovat za klinicky významnou.

Výskyt plicní embolie se pohybuje mezi 0,9 – 28%, z toho fatální plicní embolie hrozí 0,1-7,5% pacientů (tyto údaje pocházejí ze souborů, zahrnujících i pacienty s profylaxi).

Úrazy DK distálně od kolene jsou rovněž provázeny v nezanedbatelném procentu hlubokou žilní trombózou [3,4], provázenou malým počtem plicních embolizací, které však nebývají fatální [3,4,5]. Riziko VTE klesá od fraktur zahrnujících koleno, přes fraktury tibie k frakturám kotníku. Traumata zahrnující frakturu kosti nebo rupturu Achillovy šlachy jsou rizikovější, než ostatní izolovaná traumata měkkých tkání. Dalšími rizikovými faktory VTE u těchto pacientů jsou vyšší věk a obezita [5].

Arthroscopie kolenního kloubu je provázena výskytem žilní trombózy venograficky prokázané v prospektivních studiích 2-17,9% [5,6], zatímco v retrospektivních studiích byla symptomatická žilní trombóza zjištěna cca 10x méně často.[6]. Délka přiložení turniketu a anamnéza VTE představují nejvýznamnější rizikové faktory [6,7,8], riziko je zvyšováno také přítomností 2 a více obecně platných rizikových faktorů VTE [8]. Význam asymptomatické většiny hlubokých žilních trombóz nelze ani v této skupině pacientů nadhodnocovat, neboť reflux v postižené žíle se následně vyskytuje až u 75% pacientů [8].

Výskyt VTE u ortopedických pacientů je shrnut v tab. č. 1

Tab. č. 1: Prevalence VTE u ortopedických pacientů

	Hluboká žilní trombóza		Plicní embolie	
	celkem	proximální	celkem	fatální
TEP kyčelního kloubu	42-58%	18-36%	0,9-28%	0,1-2%
TEP kolene	41-85%	5-22%	1,5-10%	0,1-1,7%
Fraktura proximálního femuru	46-60%	23-30%	3-11%	2,5-7,5%
Fraktura distálně od femuru	10-45%	5-8%	1-4%	0
Arthroscopie kolene	2-17,9%	0-4,9%	0	0

Profylaxe VTE u totální náhrady (TEP) kyčelního kloubu

Aspirin ve srovnání s placebem sice snižuje riziko VTE u pacientů s frakturou proximálního femuru i s plánovanou TEP kyčelního kloubu [9], stejně tak, jako nefrakcionovaný heparin (UFH) [10], nicméně, ve srovnání s pneumatickou kompresí, nízkomolekulárními hepariny, warfarinem a desirudinem je jejich efekt podstatně méně významný [11,12,13,14]. Aspirin ani UFH by tedy neměly být podávány za účelem profylaxe VTE u pacientů s TEP kyčelního kloubu.

Warfarin (1. dávka večer před operací) byl prokázán jako účinný [15,16,17], v USA a Kanadě má jeho použití již letitou tradici [15,16] a je stále v této indikaci často používán a je dokonce považován za jednu z možností podle doporučení 7. ACCP konference [5]. Z dnešního pohledu má většina studií, o které se tento postup opírá, značné metodické nedostatky (špatná kontrola účinnosti antikoagulační léčby, příliš krátká doba podávání warfarinu, nedostatečná detekce žilní trombózy). Zjevnou nevýhodou kumarinových antikoagulancií v této indikaci je pomalý nástup jejich účinku, kdy v době operace a prvních pooperačních dní není ještě dosaženo dostatečného snížení protrombinu, nutné k dostatečné protekci proti trombóze.

Tradičním evropským přístupem je podání nízkomolekulárních heparinů (LMWH), které byly v ortopedické chirurgii prokázány jako lepší než UFH [18,19]. Enoxaparin je podáván buď v 1 denní dávce 40 mg nebo ve dvou denních dávkách 30 mg, přičemž 2. přístup je účinnější [18]. Zdá se, že enoxaparin je účinnější, než dalteparin [20].

Ve studiích, srovnávajících warfarin a LMWH byly LMWH vesměs účinnější [21,22,23], i když rozdíly byly v některých případech statisticky nevýznamné [21] nebo byly do určité míry antagonistovány vyšším výskytem krvácivých komplikací [22,23]. Nejmenší funkční jednotkou heparinů je pentasacharid, který působí i samostatně jako selektivní inhibitor aktivovaného X. faktoru. Syntetický pentasacharid fondaparinux podaný v 1 denní dávce byl prokázán jako účinnější, než 40 mg enoxaparinu 1x denně [24] a statisticky nevýznamně účinnější než enoxaparin 2x denně 30 mg [25].

Z přímých inhibitorů trombinu byl rekombinantní hirudin (desirudin) prokázán jako účinnější, než 40 mg enoxaparinu [26], nicméně, tento lék není u nás k dispozici a ani v USA není pro profylaxi VTE v ortopedické chirurgii schválen.

V několika studiích byl porovnáván další přímý inhibitor trombinu melagatran, resp. jeho perorální prodrug ximelagatran, s enoxaparinem. Při porovnání s 40 mg enoxaparinu 1x denně byl melagatran a následně ximelagatran prokázán v 1 studii jako

účinnější [27], v 2. studii jako méně účinný [28]. V obou studiích byli zahrnuti i pacienti s náhradou kolenního kloubu. Při porovnání s enoxaparinem 2x denně 30 mg byl enoxaparin prokázán jako lepší [29].

Ve fázi II byly zatím zkoumány přímé orální inhibitory faktoru Xa [30] a shledány ve vhodné dávce jako stejně účinné ve srovnání s LMWH.

V analýze 19586 pacientů [31] bylo zjištěno přetrvávání významného rizika VTE po propuštění z nemocnice (76% příhod vzniklo po propuštění). V řadě studií byla proto zkoumána účinnost extendované profylaxe a tato byla shledána účinnou při použití pentasacharidu [32], dalteparinu [33], enoxaparinu [34,35], i warfarinu [36].

Doporučení profylaxe VTE po TEP kyčelního kloubu

1. Profylaxe VTE by měla být prováděna LMWH v profylaktické dávce pro vysoké riziko buď 12 hodin předoperačně a dále á 24 hodin, nebo 6-8 hodin po operaci v poloviční dávce, za dalších 12 hodin v plné profylaktické dávce pro vysoké riziko a dále á 24 hodin. LMWH by měl být podáván 28-35 dní.
2. Alternativou je po 7 dnech léčby LMWH převedení na warfarin a jeho další podávání po dobu 6-8 týdnů po operaci s cílovým INR 2,0-3,0, pokud jsou zajištěny podmínky pro řádné vedení antikoagulační léčby.
3. Po registraci pentasacharidu bude další adekvátní možností fondaparinux 2,5 mg, 1. dávka 6-8 hod. po operaci, dále 2,5 mg 1x denně po dobu 28-35 dní nebo po 7 dnech jeho podávání převedení na warfarin a jeho podávání po dobu 6-8 týdnů po operaci s cílovým INR 2,0-3,0.
4. Aspirin, dextran, nefrakcionovaný heparin by neměly být jako prevence VTE po TEP kyčelního kloubu podávány.
5. Fyzikální prostředky (kompresní punčochy s graduovaným tlakem nebo intermitentní pneumatická komprese) je možno použít jako doplněk doporučené farmakologické léčby, neměly by být používány samostatně.

Profylaxe VTE u náhrady (TEP) kolenního kloubu

Aspirin je v profylaxi VTE neúčinný [37,38], stejně tak nízkodávkovaný UFH [39]. Intermitentní pneumatická komprese byla prokázána jako účinnější, než aspirin [38], ale méně účinná, než warfarin [40]. I když výskyt symptomatické žilní trombózy a plicní embolie je při léčbě warfarinem nízký [41,42], neléčené asymptomatické příhody nejsou zcela bez následků, jsou-li však adekvátně léčeny, výskyt posttrombotického syndromu je nízký [43].

Nízkomolekulární hepariny byly v řadě studií prokázány jako účinnější, než warfarin [21,22,44,45], v metaanalýze byla prokázána i redukce proximální trombózy [46], zatímco redukce plicní embolie prokázána nebyla s ohledem na celkově nízký výskyt [46].

Pentasacharid byl prokázán jako statisticky významně účinnější než enoxaparin v dávce 2x30 mg v profylaxi žilní trombózy, statisticky nesignifikantně v profylaxi proximální žilní trombózy, symptomatické žilní trombózy a plicní embolie. Jeho podání však bylo asociováno s významně vyšším výskytem velkého krvácení [47]. V metaanalýze 4 srovnávacích studií (celkem 3616 pacientů léčených fondaparinuxem a 3621 pacientů léčených enoxaparinem) týkajících se profylaxe VTE u velkých ortopedických operací [48] bylo rovněž prokázáno zvýšení velkých krvácení při léčbě pentasacharidem, avšak výskyt fatálního krvácení i krvácení do kritického orgánu byl v obou skupinách minimální (1x ve skupině léčené enoxaparinem, 0 při léčbě pentasacharidem), stejně tak výskyt krvácení vedoucího k reoperaci (0,3% ve skupině léčené pentasacharidem, 0,2% ve skupině léčené enoxaparinem).

Melagatran a ximelagatran se ukázaly být účinnější, než warfarin [49,50], a srovnatelně účinné s enoxaparinem [51].

Na rozdíl od TEP kyčelního kloubu, entendovaná profylaxe u pacientů s TEP kolenního kloubu se neukázala být účelná [35].

Doporučení profylaxe VTE po TEP kolenního kloubu

1. Profylaxe VTE by měla být prováděna LMWH v profylaktické dávce pro vysoké riziko buď 12 hodin předoperačně a dále á 24 hodin, nebo 6-8 hodin po operaci v poloviční dávce, za dalších 12 hodin v plné profylaktické dávce pro vysoké riziko

Tab. č. 2: Profylaxe VTE u fraktury proximálního femuru

Profylaktický režim	Počet zahrnutých pacientů	Prevalence VTE	RRR (%)
žádný/placebo	381	48	-
Aspirin	171	34	29
UFH	59	27	44
LMWH	1061	22,3	53,6
warfarin	239	24	48
pentasacharid	626	8,3	82,7

Z této tabulky vyplývá malý, byť prokazatelný efekt aspirinu, nadto ověřený jen na malém počtu pacientů, výraznější efekt warfarinu a nefrakcionovaného heparinu, který však je rovněž ověřen jen na relativně malém počtu pacientů. Efekt LMWH a pentasacharidu je ověřen v této indikaci na dostatečně velkém počtu pacientů, přičemž v přímém porovnání těchto dvou alternativ se pentasacharid jeví jako účinnější, aniž by byl patrný rozdíl ve výskytu krvácení a úmrtí [53]. Velmi výrazný je zejména efekt prodloužené profylaxe pentasacharidem [32].

Doporučení profylaxe VTE u nemocných s frakturou proximálního femuru

1. Profylaxe VTE by měla být prováděna LMWH v profylaktické dávce pro vysoké riziko. LMWH by měl být podáván 28-35 dní po operaci. V případě odkladu operace by měl být LMWH

a dále á 24 hodin. LMWH by měl být podáván minimálně 10 dní.

2. Po registraci pentasacharidu bude další adekvátní možností fondaparinux 2,5 mg, 1. dávka 6-8 hod. po operaci, dále 2,5 mg 1x denně po dobu 10 dní.
3. U pacientů s významnými rizikovými faktory pro vznik VTE (zejména stav po prodělané trombotické příhodě, nebo nakupení několika jiných rizikových faktorů) je vhodné prodloužené podávání LMWH nebo převedení na warfarin s cílovým INR 2,0-3,0 po dobu 4-6 týdnů, pokud jsou zajištěny podmínky pro řádné vedení antikoagulační léčby.
4. Aspirin, dextran, nefrakcionovaný heparin by neměly být jako prevence VTE po TEP kolenního kloubu podávány.
5. Fyzikální prostředky (kompresní punčochy s graduovaným tlakem nebo intermitentní pneumatická komprese) je možno použít jako doplněk doporučené farmakologické léčby, neměly by být používány samostatně.

Profylaxe VTE u operací fraktury proximálního femuru (FPF)

Podle limitovaných údajů z 1 randomizované studie je intermitentní pneumatická komprese účinným opatřením v profylaxi VTE u pacientů s FPF [52] a jistý efekt byl prokázán i u aspirinu [9], nicméně, tento efekt již nebyl patrný při současné léčbě LMWH. Na rozdíl od TEP kyčelního a kolenního kloubu je k dispozici méně údajů z méně studií, tyto údaje je možno shrnout do tabulky č. 2, vycházející z [1] se zařazením údajů ze studie Hip-Fracture Surgery Study [53].

podáván i v období mezi přijetím a operací. Optimální odstup operace od poslední dávky LMWH v tomto případě je cca 12 hodin.

2. Po registraci pentasacharidu bude preferován fondaparinux 2,5 mg 1x denně, optimálně po dobu 28 dní.
3. Je-li zajištěna infrastruktura pro řádné vedení antikoagulační léčby warfarinem, je možno po 7 – 10 dnech léčby LMWH nebo pentasacharidem převedení na warfarin a jeho podávání po dobu 6-8 týdnů po operaci s cílovým INR 2,0-3,0.
4. Aspirin by neměl být podáván.
5. U pacientů s aktuálním krvácením nebo velmi vysokým rizikem krvácení je možnou alternativou intermitentní pneumatická komprese a převedení na antitrombotickou léčbu až po odeznění krvácivého stavu.

Profylaxe VTE u arthroscopie kolenního kloubu

Výskyt symptomatického VTE nebo VTE detekovatelného duplexní sonografií (která však není optimální screeningovou metodou) při arthroscopii kolenního kloubu u pacientů bez dalších rizikových faktorů je nízký [6, 54], při použití flebografie dosahuje 11- 17,9% [7,55]. Významným rizikovým faktorem zde je délka přiložení turniketu nad 60 minut (46,7% vs 15,4%) [7]. Ve dvou malých studiích byl prokázán pozitivní efekt nízkomolekulárního heparinu [56,57] v profylaxi VTE.

Doporučení profylaxe VTE u arthroscopie kolenního kloubu

1. U pacientů bez přítomnosti rizikových faktorů VTE, s přiložením turniketu kratším než 60 minut, není nutná farmakologická profylaxe VTE. Doporučená je jen včasná mobilizace.
2. U pacientů s přítomností rizikových faktorů VTE nebo s přiložením turniketu nad 60 minut je vhodné podání nízkomolekulárního heparinu v nižší profylaktické dávce.

Profylaxe VTE u poranění dolní končetiny

V celkem 3 randomizovaných klinických studiích byl prokázán pozitivní efekt LMWH na snížení VTE u pacientů s poraněním DK [4,58,59]. V 1. studii [4] bylo 440 pacientů s frakturou bérce nebo rupturou Achillovy šlachy léčeno sádrouvou fixací nebo ortézou po dobu nejméně 5 týdnů, po tuto dobu bylo podáváno placebo nebo reviparin. Reviparin vedl k poklesu žilní trombózy z 19% na 9%, proximální trombózy z 5% na 2%, plicní embolie z 1% na 0. V další studii [58] došlo ke snížení výskytu VTE při

léčbě nadroparinem u pacientů s frakturou bérce z 29% na 10,3% a u pacientů s izolovaným poraněním měkkých tkání z 11,3% na 2,4%. Ve 3. studii [59] vedlo podání certoparinu ke snížení VTE ze 4% na 0, z toho u pacientů s frakturou ze 6% na 0. V další studii [60] došlo ke snížení VTE při podání Tinzaparinu z 17% na 10%, nebylo však dosaženo statistické významnosti. Analýza poolovaných dat ze 2 venograficky kontrolovaných studií [4,60] prokázala významné snížení VTE při léčbě LMWH z 18% na 9,6% [5], nicméně, autoři doporučení VII. ACCP konference nepovažují tyto výsledky za opravňující k paušálnímu provádění profylaxe u těchto nemocných a konstatují nedostatek dat pro výběr pacientů vhodných k profylaxi [5]. Naproti tomu evropská autoři doporučují zvážit u těchto pacientů LMWH [61] a v řadě evropských států je při fixaci DK pro trauma podáván LMWH zcela paušálně.

Doporučení profylaxe VTE u poranění dolní končetiny

1. U pacientů s frakturou léčenou osteosyntézou je indikováno podání LMWH po dobu 7-10 dní.
2. U pacientů s poraněním DK, vyžadujícím sádrouvou nebo jinou fixaci zasahující nad koleno je indikováno podání LMWH po celou dobu fixace.
3. U pacientů s poraněním DK vyžadujícím sádrouvou fixaci zasahující pod koleno je indikováno podání LMWH po celou dobu fixace u osob se zvýšeným rizikem VTE (osoby s VTE v osobní anamnéze, s anamnézou VTE u přímých příbuzných, osoby se známým trombofilním stavem včetně nemocných s maligním nádorem, ženy užívající hormonální antikoncepci nebo substituci).

prim. MUDr. Petr Kessler
Oddělení hematologie a transfuziologie
Nemocnice Pelhřimov
Slovanského Bratrství 710
393 38 Pelhřimov
pkessler@hospital-pe.cz

Prevence žilní tromboembolické nemoci v ortopedii: souhrn

P.Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov

Prevalence žilní tromboembolické nemoci u ortopedických pacientů

	Hluboká žilní trombóza (%)	
	celkem	proximální
TEP kyčelního kloubu	42-58	18-36
TEP kolene	41-85	5-22
Fraktura proximální části femuru	46-60	23-30
Fraktura distálně od femuru	10-45	5-8
Arthroscopie kolene	2-17,9	0-4,9

	Plicní embolie (%)	
	celkem	fatální
TEP kyčelního kloubu	0,9-28	0,1-2
TEP kolene	1,5-10	0,1-1,7
Fraktura proximální části femuru	3-11	2,5-7,5
Fraktura distálně od femuru	1-4	0
Arthroscopie kolene	0	0

Následná doporučení vycházejí z výsledků klinických studií. Z účasti na většině těchto studií byli vyloučeni pacienti s vysokým rizikem trombózy, zejména pacienti s již prodělanou tromboembolickou nemocí a rovněž pacienti s vysokým rizikem krvácení. U takovýchto nemocných je třeba upřednostnit klinickou rozvahu před paušálním dodržováním guidelín.

Doporučení profylaxe TEN po TEP kyčelního kloubu

1. Profylaxe TEN by měla být prováděna LMWH v profylaktické dávce pro vysoké riziko buď 12 hodin předoperačně a dále á 24 hodin nebo 6-8 hodin po operaci v poloviční dávce, za dalších 12 hodin v plné profylaktické dávce pro vysoké riziko a dále á 24 hodin. LMWH by měl být podáván 28-35 dní.
2. Alternativou je po 7 dnech léčby LMWH převedení na warfarin a jeho další podávání po dobu 6-8 týdnů po operaci s cílovým INR 2,0-3,0, pokud jsou zajištěny podmínky pro řádné vedení antikoagulační léčby.
3. Po uvedení pentasacharidu na trh bude další adekvátní možností fondaparinux 2,5 mg. 1. dávka 6-8 hod. po operaci, dále 2,5 mg 1x denně po dobu 28-35 dní nebo po 7 dnech převedení na warfarin a jeho další podávání po dobu 6-8 týdnů po operaci s cílovým INR 2,0-3,0.
4. Acetylosalicylová kyselina, dextran ani nefrakcionovaný heparin by neměly být jako prevence TEN po TEP kyčelního kloubu podávány.
5. Fyzikální prostředky (kompresní punčochy s graduovaným tlakem nebo intermitentní pneumatická komprese) je možno

použít jako doplněk doporučené farmakologické léčby, neměly by být používány samostatně.

Doporučení profylaxe TEN po TEP kolenního kloubu

1. Profylaxe TEN by měla být prováděna LMWH v profylaktické dávce pro vysoké riziko buď 12 hodin předoperačně a dále á 24 hodin, nebo 6-8 hodin po operaci v poloviční dávce, za dalších 12 hodin v plné profylaktické dávce pro vysoké riziko a dále á 24 hodin. LMWH by měl být podáván minimálně 10 dní.
2. Po uvedení pentasacharidu na trh bude další adekvátní možností fondaparinux 2,5 mg, 1. dávka 6-8 hod. po operaci, dále 2,5 mg 1x denně po dobu 10 dní.
3. U pacientů s významnými rizikovými faktory pro vznik TEN (stav po trombotické příhodě, nebo nakupení jiných rizikových faktorů) je vhodné prodloužené podávání LMWH nebo převedení na warfarin s cílovým INR 2,0-3,0 po dobu 4-6 týdnů, pokud jsou zajištěny podmínky pro řádné vedení antikoagulační léčby.
4. Acetylosalicylová kyselina, dextran ani nefrakcionovaný heparin by neměly být jako prevence TEN po TEP kolenního kloubu podávány.
5. Fyzikální prostředky (kompresní punčochy s graduovaným tlakem nebo intermitentní pneumatická komprese) je možno použít jako doplněk doporučené farmakologické léčby, neměly by být používány samostatně.

Doporučení profylaxe TEN u nemocných s frakturou proximálního femuru

1. Profylaxe TEN by měla být prováděna LMWH v profylaktické dávce pro vysoké riziko. LMWH by měl být podáván 28-35 dní po operaci. V případě odkladu operace by měl být LMWH podáván i v období mezi přijetím a operací. Optimální odstup operace od poslední dávky LMWH v tomto případě je cca 12 hodin.
2. Po uvedení pentasacharidu na trh bude preferován fondaparinux 2,5 mg 1x denně, optimálně po dobu 28 dní.
3. Je-li zajištěna infrastruktura pro řádné vedení antikoagulační léčby warfarinem, je možno po 7 – 10 dnech léčby LMWH nebo pentasacharidem převedení na warfarin a jeho podávání po dobu 6-8 týdnů po operaci s cílovým INR 2,0-3,0.
4. Acetylosalicylová kyselina by neměla být podávána.
5. U pacientů s aktuálním krvácením nebo velmi vysokým rizikem krvácení je možnou alternativou intermitentní pneumatická komprese a převedení na antitrombotickou léčbu až po odeznění krvácivého stavu.

Doporučení profylaxe TEN u arthroscopie kolenního kloubu

1. U pacientů bez přítomnosti rizikových faktorů TEN, s přiložením turniketu kratším než 60 minut, není nutná farmakologická profylaxe TEN. Doporučená je jen včasná mobilizace.
2. U pacientů s přítomností rizikových faktorů TEN (viz další strana) nebo s přiložením turniketu nad 60 minut je vhodné podání nízkomolekulárního heparinu v nižší profylaktické dávce.

Doporučení profylaxe TEN u poranění dolní končetiny

1. U pacientů s frakturou léčenou osteosyntézou je indikováno podání LMWH po dobu 7-10 dní.
2. U pacientů s poraněním DK, vyžadujícím sádrou nebo jinou fixaci zasahující nad koleno je indikováno podání LMWH po celou dobu fixace.
3. U pacientů s poraněním DK vyžadujícím sádrou fixaci zasahující pod koleno je indikováno podání LMWH po celou dobu fixace u osob se zvýšeným rizikem TEN (osoby s TEN v osobní anamnéze, s anamnézou TEN u přímých příbuzných, dále viz další strana).

Faktory, zvyšující riziko trombózy

a) podle anamnézy

- tromboembolická nemoc v osobní anamnéze
- tromboembolická nemoc u mladých přímých příbuzných

b) doprovodná onemocnění nebo jejich léčba

- maligní nádory
- imobilizace
- srdeční selhání
- respirační insuficience
- závažná infekce
- chronické záněty
- cévní mozková příhoda a paréza končetiny
- nefrotický syndrom
- gravidita a šestinedělí
- hormonální antikoncepce a estrogenní substituce
- vysokodávkované kortikoidy
- antiestrogeny
- obezita
- rozsáhlé varixy
- myeloproliferativní choroby

c) vrozené a získané trombofilní stavy

- deficiencie antitrombinu, proteinu C a S
- mutace faktoru V Leiden
- non-leidenská APC rezistence
- mutace protrombinu 20210A
- antifosfolipidový syndrom
- hyperhomocysteinémie
- zvýšená hladina faktoru VIII

Dávkování nízkomolekulárních heparinů a pentasacharidu v ortopedii

- v tabulce jsou uvedeny obvyklé profylaktické dávky LMWH
- u pacientů s dalšími rizikovými faktory tromboembolické nemoci je nutno konzultovat hematologa ohledně podání vyšší dávky LMWH
- LMWH v abecedním pořádku

Dalteparin (Fragmin)

1. vyšší dávka: 1x denně 5000 j
2. nižší dávka: 1x denně 2500 j

Enoxaparin (Clexane)

1. vyšší dávka: 1x denně 40 mg
2. nižší dávka: 1x denně 20-40 mg (u osob pod 60 kg: 20 mg)

Nadroparin (Fraxiparine)

1. vyšší profylaktická dávka 1x denně
- TEP kyčelního a kolenního kloubu, fraktura proximální části femuru

hmotnost pacienta	1.-3. den	od 4. dne
< 50 kg	0,2 ml	0,3 ml
50-70 kg	0,3 ml	0,4 ml
> 70 kg	0,4 ml	0,6 ml

2. nižší profylaktická dávka 1x denně

- arthroscopie kolene (je-li LMWH indikován), poranění dolní končetiny

hmotnost pacienta	dávka
< 80 kg	0,3 ml
> 80 kg	0,4 ml

Fondaparinux (Arixtra)

- 2.5 mg 1x denně s.c.

Literatura

1. Geerts, WH, Heit, JA, Clagett, GP, et al.: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119,132S-175S
2. Schindler OS, Dalziel R.: Post-thrombotic syndrome after total hip or knee arthroplasty: incidence in patients with asymptomatic deep venous thrombosis. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2005 Aug;13(2):113-9.
3. Abelseth, G, Buckley, RE, Pineo, GE, et al.: Incidence of deep-vein thrombosis in patients with fractures of the lower extremity distal to the hip. *J Orthop Trauma* 1996;10,230-235
4. Lassen, MR, Borris, LC, Nakov, RL: Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med* 2002;347,726-730
5. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al.: Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):338S-400S.
6. Jaureguito, JW, Greenwald, AE, Wilcox, JF, et al.: The incidence of deep venous thrombosis after arthroscopic knee surgery. *Am J Sports Med* 1999;27,707-710
7. Demers, C, Marcoux, S, Ginsberg, JS, et al.: Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998;158,47-50
8. Delis, KT, Hunt, N, Strachan, RK, et al.: Incidence, natural history and risk factors of deep vein thrombosis in elective knee arthroscopy. *Thromb Haemost* 2001;86,817-821
9. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial. *Lancet* 2000;355,1295-1302
10. Collins, R, Scrimgeour, A, Yusuf, S, et al.: Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988;318,1162-1173.
11. Planes, A, Vochelle, N, Mazas, F, et al.: Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988;60,407-410
12. Freedman, KB, Brookenthal, KR, Fitzgerald, RH, et al.: A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82,929-938
13. Kakkar, VV, Howes, J, Sharma, V, et al.: A comparative, double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83,523-529
14. Eriksson, BI, Ekman, S, Lindbratt, S, et al.: Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin: results of a double-blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79,326-33
15. Amstutz, HC, Friscia, DA, Dorey, F, et al.: Warfarin prophylaxis to prevent mortality from pulmonary embolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71,321-326
16. Lieberman, JR, Wollaeger, J, Dorey, F, et al The efficacy of prophylaxis with low-dose warfarin for prevention of pulmonary embolism following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79,319-325
17. Paiement, GD, Wessinger, SJ, Hughes, R, et al.: Routine use of adjusted low-dose warfarin to prevent venous thromboembolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75,893-898
18. Colwell, CW, Spiro, TE, Trowbridge, AA, et al.: Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement: a clinical trial comparing efficacy and safety. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76,3-14
19. Koch, A, Ziegler, S, Breitschwerdt, H, et al.: Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res* 2001;102,295-309
20. Schiff RL, Kahn SR, Shrier I, et al.: Identifying orthopedic patients at high risk for venous thromboembolism despite thromboprophylaxis.
21. RD Heparin Arthroplasty Group: RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76,1174-1185
22. Hull, R, Raskob, GE, Pineo, G, et al. : 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* 1993;329,1370-1376
23. Francis, CW, Pellegrini, VD, Totterman, S, et al.: Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty: comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79,1365-1372
24. Lassen, MR, Bauer, KA, Eriksson, BI, et al.: Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002;359,1715-1720
25. Turpie, AGG, Bauer, KA, Eriksson, BI, et al.: Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;359,1721-1726
26. Eriksson, BI, Wille-Jorgensen, P, Kalebo, P, et al.: A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997;337,1329-1335
27. Eriksson, BI, Agnelli, G, Cohen, AT, et al.: The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement: the EXPRESS Study. *J Thromb Haemost* 2003;1,2490-2496
28. Eriksson, BI, Agnelli, G, Cohen, AT, et al.: Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement: the METHRO III study. *Thromb Haemost* 2003;89,288-296
29. Colwell, CW, Berkowitz, SD, Davidson, BL, et al.: Comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip replacement: a randomized, double-blind study. *J Thromb Haemost* 2003;2003,2119-2130
30. Agnelli G, Haas SK, Krueger KA, et al.: A Phase II Study of the Safety and Efficacy of a Novel Oral fXa Inhibitor (LY517717) for the Prevention of Venous Thromboembolism Following TKR or THR. *ASH 2005, Atlanta, Abstract 278*
31. White, RH, Romano, PS, Zhou, H, et al.: Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998;158,1525-1531
32. Eriksson, BI, Lassen, MR, 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* 2003;163,1337-1342
33. Dahl, OE, Andreassen, G, Aspelin, T, et al.: Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery: results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997;77,26-31
34. Planes, A, Vochelle, N, Darmon, JY, et al.: Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996;348,224-228

35. Comp, PC, Spiro, TE, Friedman, RJ, et al.: Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83,336-345
36. Prandoni, P, Bruchi, O, Sabbion, P, et al.: Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study. *Arch Intern Med* 2002;162,1966-1971
37. Westrich, GH, Sculco, TP.: Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty: pneumatic planter compression and aspirin compared with aspirin alone. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78,826-834
38. Haas, SB, Insall, JN, Scuderi, GR, et al.: Pneumatic sequential-compression boots compared with aspirin prophylaxis of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72,27-31
39. Colwell, CW, Spiro, TE, Trowbridge, AA, et al.: Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1995;321,19-27
40. Kaempffe, FA, Lifeso, RM, Meinking, C: Intermittent pneumatic compression versus Coumadin: prevention of deep vein thrombosis in low-extremity total joint arthroplasty. *Clin Orthop* 1991;269,89-97
41. Lieberman, JR, Sung, R, Dorey, F, et al.: Low-dose warfarin prophylaxis to prevent symptomatic pulmonary embolism after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 1997;12,180-184
42. Robinson, KS, Anderson, DR, Gross, M, et al.: Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the Post-Arthroplasty Screening Study; a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;127,439-445
43. Ginsberg JS, Turkstra F, Buller HR, et al.: Postthrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty: a cross-sectional study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 13;160(5):669-72.
44. Leclerc, JR, Geerts, WH, Desjardins, L, et al.: Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty: a randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124,619-626
45. Fitzgerald, RH, Spiro, TE, Trowbridge, AA, et al.: Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty: a randomized, multicenter, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83,900-906
46. Brookenthal, KR, Freedman, KB, Lotke, PA, et al.: A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001;16,293-300
47. Bauer, KA, Eriksson, BI, Lassen, MR, et al.: Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345,1305-1310
48. Turpie, AGG, Bauer, KA, Eriksson, BI, et al.: Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002;162,1833-1840
49. Francis, CW, Berkowitz, SD, Comp, PC, et al.: Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003;349,1703-1712
50. Colwell CW Jr, Berkowitz SD, Lieberman JR, et al.: EXULT B Study Group. Oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Oct;87(10):2169-77.
51. Heit, JA, Colwell, CW, Francis, CW, et al.: Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement: a phase 2 dose-finding study. *Arch Intern Med* 2001;161,2215-2221
52. Fisher, CG, Blachut, PA, Salvian, AJ, et al.: Effectiveness of leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopaedic trauma patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. *J Orthop Trauma* 1995;9,1-7
53. Eriksson, BI, Bauer, KA, Lassen, MR, et al.: Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345,1298-1304
54. Small NC.: Complications in arthroscopic surgery performed by experienced arthroscopists. *Arthroscopy*. 1988;4:215-221.
55. Schippinger G, Wirnsberger GH, Obernosterer A, et al.: Thromboembolic complications after arthroscopic knee surgery: incidence and risk factors in 101 patients. *Acta Orthop Scand*. 1998;69:144-146.
56. Wirth, T, Schneider, B, Misselwitz, F, et al.: Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy* 2001;17,393-399
57. Michot, M, Conen, D, Holtz, D, et al.: Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: a randomized trial of prophylaxis with low-molecular weight heparin. *Arthroscopy* 2002;18,257-263
58. Kujath, P, Spannagel, U, Habscheid, W: Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Haemostasis* 1993;23(suppl),20-26
59. Kock, HJ, Schmit-Neuerburg, KP, Hanke, J, et al.: Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. *Lancet* 1995;346,459-461
60. Jorgensen PS, Warming T, Hansen K, et al.: Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thromb Res*. 2002 Mar 15;105(6):477-80.
61. Bergqvist, D, Lowe, G: Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med* 2002;162,2173-2176