

Prevence žilní tromboembolické nemoci v ortopedii a traumatologii

P. Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov, p.o., přednosta prim. MUDr. Petr Kessler

Souhrn: V článku jsou formulována následující doporučení: 1. Pacientům s totální náhradou (TEP) kyčelního a kolenního kloubu by měl být podáván nízkomolekulární heparin (LMWH) ve vyšší profylaktické dávce nebo fondaparinux nebo rivaroxaban nebo dabigatran, pacientům s frakturou proximálního femuru by měl být podáván LMWH ve vyšší profylaktické dávce nebo fondaparinux. Farmakologická profylaxe by měla u TEP kolenního kloubu trvat minimálně 14 dní, u pacientů se zvýšeným rizikem venózního tromboembolizmu (VTE) déle. U pacientů s TEP kyčelního kloubu nebo s frakturou proximálního femuru je doporučena profylaxe po dobu 28–35 dní. Alternativou při dobře fungující infrastruktuře pro vedení antikoagulační léčby je převedení na warfarin a jeho následné podávání 6–8 týdnů. Při krvácení nebo při vysokém riziku krvácení je možnou alternativou intermitentní pneumatická komprese (IPC) a převedení na farmakologickou profylaxi po odeznění krvácivého stavu. 2. Po artroskopii kolenního kloubu bez přítomnosti rizikových faktorů VTE s přiložením turniketu < 60 min není nutná farmakologická profylaxe. U pacientů s přítomností rizikových faktorů VTE nebo s přiložením turniketu > 60 min je vhodné podání LMWH po dobu 5–7 dní, po artroskopické operaci předního zkříženého vazů je doporučeno podání LMWH po dobu 3 týdnů. 3. U pacientů s frakturou dolní končetiny (DK) léčenou osteosyntézou je indikováno podání LMWH po dobu 7–10 dní. U pacientů s poraněním DK, vyžadujícím sádrou nebo jinou fixaci zasahující nad koleno, je indikováno podání LMWH po dobu fixace. U pacientů s poraněním DK vyžadujícím sádrou fixaci zasahující pod koleno je indikováno podání LMWH po dobu fixace u všech osob se zvýšeným rizikem VTE. 4. U pacientů se závažným traumatem, kteří krvácejí nebo mají vysoké riziko velkého krvácení, je doporučeno použít IPC nebo nožní pumpu. Jakmile odezní riziko velkého krvácení, mělo by být zahájeno podávání LMWH. U poranění míchy s neúplnou míšní lézí by mělo být provedeno vyšetření počítačovou tomografií (CT) nebo nukleární magnetickou rezonancí (NMRI) k vyloučení perispinálního hematomu. V případě nálezu hematomu by měla být použita IPC a po několika dnech provedeno kontrolní vyšetření CT nebo NMRI; podávání LMWH je doporučeno zahájit až při ověřené stabilizaci hematomu. Při přetrvávající imobilitě je doporučeno pokračovat v profylaxi LMWH nebo warfarinem.

Klíčová slova: venózní tromboembolismus – profylaxe – LMWH – warfarin – ortopedické operace – trauma

Venous thromboembolism prophylaxis in orthopaedics and traumatology

Summary: The paper formulates the following recommendations: 1. Patients with total hip or knee replacement should be prescribed higher prophylactic dose of low molecular weight heparin (LMWH) or fondaparinux or rivaroxaban or dabigatran, patients with proximal femur fracture should be prescribed higher prophylactic dose of LMWH or fondaparinux. Pharmacological prophylaxis should in patients with knee replacement be administered for at least 14 days and longer in patients with increased risk of venous thromboembolism (VTE). It is recommended that the prophylaxis lasts 28 to 35 days in patients with hip replacement or with a proximal femur fracture. Changeover to warfarin and its subsequent administration for 6–8 weeks can be used as an alternative where well-functioning anticoagulant treatment infrastructure is available. Intermittent pneumatic compression with subsequent pharmacological prophylaxis represents an alternative in bleeding patients or in patients with a high risk of bleeding. 2. Pharmacological prophylaxis is not needed in patients after knee arthroscopy without VTE risk factors in whom tourniquet was applied for < 60 min. Administration of LMWH for 5–7 days is suitable in patients after knee arthroscopy with VTE risk factors or in whom tourniquet was applied for > 60 min., administration of LMWH for 3 weeks is recommended in patients after the arthroscopic anterior cruciate ligament surgery. 3. Administration of LMWH for 7–10 days is indicated in patients with lower limb (LL) fractures treated with osteosynthesis. LMWH administration for the period of the fixation is indicated in patients with LL injury requiring plaster cast or other fixation above the knee. Administration of LMWH for the period of the fixation is indicated in patients with LL injury requiring plaster cast fixation below the knee that have increased VTE risk. 4. IPC or leg pump is recommended in patients with severe trauma who are bleeding or have a high risk of extensive bleeding. Administration of LMWH should be started as soon as the risk of extensive bleeding dissipates. Computer tomography (CT) or nuclear magnetic resonance imaging (NMRI) should be performed in patients with spinal injury with incomplete spinal lesion to exclude perispinal haematoma. Should haematoma occur, IPC should be used and CT or NMRI repeated after a few days; it is recommended to commence LMWH administration only when the haematoma had been stabilized. In case of persisting immobility, continuing LMWH or warfarin prophylaxis is recommended.

Key words: venous thromboembolism – prophylaxis – LMWH – warfarin – orthopaedic surgery – trauma

Úvod

Velké kostní operace a závažná traumata jsou charakterizovány velmi vysokým rizikem venózního tromboembolizmu

(VTE). Bylo provedeno množství klinických studií zkoumajících efekt fyzikálních opatření, nefrakcionovaného heparinu (UFH), nízkomolekulárního

heparinu (LMWH), fondaparinuxu, kumarinových antikoagulancií a několika nových léků (např. rivaroxaban, ximelagatran, dabigatran) v profylaxi VTE.

Tab. I. 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
artroskopie kolene	2–17,9 %	0–4,9 %	0	0

Mezi velké ortopedické operace řadíme totální náhradu kyčelního a kolenního kloubu a operace fraktury proximálního femuru. Další situace, o kterých bude pojednáno, jsou artroskopie kolenního kloubu, poranění DK distálně od femuru, velké a spinální poranění.

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 pacienti s vysokým rizikem krvácení, je třeba u těchto pacientů upřednostnit klinickou rozvahu před paušálním dodržováním guidelín.

Výskyt žilního tromboembolizmu 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 a 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 a 28 %, z toho fatální plicní embolie hrozí 0,1–7,5 % pacientů [1] (tyto údaje pocházejí ze souborů zahrnujících i pacienty s profylaxí).

Úrazy DK distálně od kolene jsou rovněž prováděny v nezanedbatelném procentu hlubokou žilní trombózou [3–5], provázenou malým počtem plicních embolizací, které však nebývají fatální

[1,3,4]. 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 [6].

Artroskopie kolenního kloubu je prováděna 9 % výskytem venograficky prokázané žilní trombózy [6], zatímco symptomatická žilní trombóza byla zjištěna asi 10krát méně často. Délka přiložení turniketu a anamnéza VTE představují nejvýznamnější rizikové faktory [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. 1.

Profylaxe VTE u totální náhrady 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 jako UFH [10], nicméně ve srovnání s pneumatickou kompresí, LMWH, warfarinem a desirudinem je jejich efekt podstatně méně významný [11–14]. 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 [15–17], 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 8. ACCP konference [6]. 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 dnů není ještě dosaženo dostatečného snížení protrombinu, nutné k dostatečné protekci proti trombóze.

Tradičním evropským přístupem je podání LMWH, které byly v ortopedické chirurgii prokázány jako lepší než UFH [18–20]. Enoxaparin je podáván buď v 1 denní dávce 40 mg, nebo ve 2 denních dávkách po 30 mg, přičemž 2. přístup je účinnější [18]. Léčbu je možno zahájit i po operaci (prokázáno u bemi-parinu) [21], čímž je možno redukovat riziko peroperačního krvácení a krvácivých komplikací spinální anestezie.

Ve studiích srovnávajících warfarin a LMWH byly LMWH vesměs účinnější [22–24], i když rozdíly byly v některých případech statisticky nevýznamné [22] nebo byly do určité míry antagonistovány vyšším výskytem krvácivých komplikací [23,24].

Nejmenší funkční jednotkou heparinů je pentasacharid, který působí i samostatně jako selektivní inhibitor aktivovaného X. faktoru (f. Xa). Syntetický pentasacharid fondaparinux podaný v 1 denní dávce byl prokázán jako účinnější než 40 mg enoxaparinu 1krát denně [25] a statisticky nevýznamně účinnější než enoxaparin 2krát denně 30 mg [26].

Z hlediska compliance pacientů, zejména při prodloužené profylaxi, jsou nadějná nová perorální antitrombotika ze skupiny přímých inhibitorů trombinu a f. Xa. Přímý inhibitor trombinu, dabigatran, je v porovnání s enoxaparinem srovnatelně účinný i bezpečný [27]. Přímý inhibitor f. Xa rivaroxaban v dávce 10 mg denně (léčba zahájena pooperačně) je v prodloužené profylaxi účinnější než stejně dlouho podávaný enoxaparin 40 mg denně (léčba zahájena předoperačně) [28]. Počet všech tromboembolických příhod byl snížen z 3,7 % na 1,1 %, počet velkých tromboembolických příhod (proximální VTE, plicní embolie nebo smrt) byl snížen z 2 % na 0,2 %. Zkoumány jsou i další inhibitory trombinu a f. Xa [29] a nové oligosacharidové molekuly [30].

V analýze 19 586 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 fondaparinuxu [32], dalteparinu [33], enoxaparinu [34,35], nadroparinu i warfarinu [36].

Doporučení profylaxe VTE po TEP kyčelního kloubu

1. Profylaxe VTE by měla být prováděna LMWH, fondaparinuxem, dabigatranem nebo rivaroxabanem po dobu 28–35 dní od operace.
2. Dávka LMWH by měla odpovídat dávce pro vysoké riziko podle SPC jednotlivých přípravků. Profylaxe by měla být zahájena buď 12 hod předoperačně a dále podávána po 24 hod, nebo 6 hod po ukončení operace v poloviční dávce, za dalších 12 hod v plné dávce pro vysoké riziko a dále po 24 hod. Dávka fondaparinuxu je 2,5 mg 1krát denně, léčba by měla být zahájena 6 hod po ukončení operace.
3. Alternativou je po 7 dnech léčby LMWH nebo fondaparinuxem převedení na warfarin a jeho další podávání po dobu 6–8 týdnů po ope-

raci s cílovým INR 2,0–3,0, pokud jsou zajištěny podmínky pro řádné vedení antikoagulační léčby.

4. Rivaroxaban by měl být podáván v dávce 10 mg 1krát denně, léčba by měla být zahájena 6 hod po ukončení operace.
5. Léčba dabigatranem by měla být zahájena 4 hod po ukončení operace dávkou 110 mg, dále by mělo být pokračováno dávkou 220 mg 1krát denně. U osob nad 75 let a u osob s renální insuficiencí je nutná redukce dávky podle SPC.
6. Aspirin, dextran, UFH by neměly být jako prevence VTE po TEP kyčelního kloubu podávány.
7. Fyzikální prostředky (kompresní punčochy s graduovaným tlakem nebo IPC) je možno použít jako doplněk doporučené farmakologické léčby, neměly by být používány samostatně.
8. U pacientů s renální insuficiencí (GF < 30 ml/min) se jeví jako nejbezpečnější postup pooperační zahájení LMWH za monitorace f. Xa a převod na warfarin v prvních dnech po operaci.

Profylaxe VTE u TEP kolenního kloubu

Aspirin je v profylaxi VTE neúčinný [37,38], stejně tak nízká dávka UFH [39]. Intermitentní pneumatická komprese (IPC) byla prokázána jako účinnější než aspirin [38], avšak 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].

LMWH byly v řadě studií prokázány jako účinnější než warfarin [22,23,44], v metaanalýze byla prokázána i redukce proximální trombózy [45], zatímco redukce plicní embolie s ohledem na celkově nízký výskyt prokázána nebyla [45].

Fondaparinux byl prokázán jako statisticky významně účinnější než enoxa-

parin v dávce 2krát 30 mg v profylaxi žilní trombózy, statisticky nesignifikantně účinnější v profylaxi proximální žilní trombózy, symptomatické žilní trombózy a plicní embolie. Jeho podání však bylo asociováno s významně vyšším výskytem velkého krvácení [46]. V metaanalýze 4 srovnávacích studií (celkem 3 616 pacientů léčených fondaparinuxem a 3 621 pacientů léčených enoxaparinem) týkajících se profylaxe VTE u velkých ortopedických operací [47] bylo rovněž prokázáno zvýšení velkých krvácení při léčbě fondaparinuxem, avšak výskyt fatálního krvácení i krvácení do kritického orgánu byl v obou skupinách minimální (1krát ve skupině léčené enoxaparinem, 0 při léčbě fondaparinuxem), stejně tak výskyt krvácení vedoucího k reoperaci (0,3 % ve skupině léčené fondaparinuxem, 0,2 % ve skupině léčené enoxaparinem).

Obdobně jako u TEP kyčelního kloubu představují novou perspektivu perorální přímé inhibitory trombinu a f. Xa. Dabigatran v dávce 150 a 220 mg denně má srovnatelnou účinnost i bezpečnost jako enoxaparin 40 mg denně [48]. Rivaroxaban v dávce 10 mg denně ve srovnání s enoxaparinem 40 mg denně snížil výskyt tromboembolických komplikací z 18,9 % na 9,6 %, výskyt velkých tromboembolických komplikací z 2,6 % na 1 % při srovnatelném výskytu velkého krvácení (0,6 % vs 0,5 %) [49]. Zkoušeny jsou další přímé inhibitory f. Xa [50].

Na rozdíl od TEP kyčelního kloubu se extendovaná profylaxe u pacientů s TEP kolenního kloubu neukázala být účelná [35,51].

Doporučení profylaxe VTE po TEP kolenního kloubu

1. Profylaxe VTE by měla být prováděna LMWH, fondaparinuxem, dabigatranem nebo rivaroxabanem po dobu 14 dní od operace, extendovaná profylaxe je doporučena u pacientů s anamnézou prodělané trombotické příhody nebo s nakupením dalších rizikových faktorů trombózy.

Tab. 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	1 061	22,3	53,6
warfarin	239	24	48
fondaparinux	626	8,3	82,7

2. Dávka LMWH by měla odpovídat dávce pro vysoké riziko podle SPC jednotlivých přípravků. Profylaxe by měla být zahájena buď 12 hod předoperačně a dále podávána po 24 hod, nebo 6 hod po ukončení operace v poloviční dávce, za dalších 12 hod v plné dávce pro vysoké riziko a dále po 24 hod. Dávka fondaparinuxu je 2,5mg 1krát denně, léčba by měla být zahájena 6 hod po ukončení operace.

3. Alternativou pro pacienty s indikací extendované profylaxe je po 7 dnech léčby LMWH nebo fondaparinuxem 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.

4. Rivaroxaban by měl být podáván v dávce 10 mg 1krát denně, léčba by měla být zahájena 6 hodin po ukončení operace.

5. Léčba dabigatranem by měla být zahájena 4 hod po ukončení operace dávkou 110 mg, dále by mělo být pokračováno dávkou 220 mg 1krát denně. U osob nad 75 let a u osob s renální insuficiencí je nutná redukce dávky podle SPC.

6. Aspirin, dextran, UFH by neměly být jako prevence VTE po TEP kolenního kloubu podávány.

7. Fyzikální prostředky (kompresní punčochy s graduovaným tlakem nebo IPC) je možno použít jako doplněk doporučené farmakologické léčby, neměly by být používány samostatně s výjimkou IPC u pacientů s vysokým rizikem krvácení.

8. U pacientů s renální insuficiencí (GF < 30 ml/min) se jeví jako nej-

bezpečnější postup pooperační zahájení LMWH za monitorace f. Xa a převod na warfarin v prvních dnech po operaci.

Profylaxe VTE u operací fraktury proximálního femuru

Podle limitovaných údajů z 1 randomizované studie je IPC účinným opatřením v profylaxi VTE u pacientů s frakturou proximálního femuru [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 tab. 2, vycházející z [1] se zařazením údajů ze studie Hip-Fracture Surgery Study [53].

Z této tabulky vyplývá malý, byť prokazatelný efekt aspirinu, nadto ověřený jen na malém počtu pacientů, výraznější efekt warfarinu a UFH, který však je rovněž ověřen jen na relativně malém počtu pacientů. Jisté je, že warfarin je podstatně účinnější než aspirin [54]. Efekt LMWH a fondaparinuxu je ověřen v této indikaci na dostatečně velkém počtu pacientů, přičemž v přímém porovnání těchto dvou alternativ se fondaparinux jeví jako účinnější, aniž by byl patrný rozdíl ve výskytu krvácení a úmrtí [53]. Velmi výrazný je zejména efekt prodloužené profylaxe fondaparinuxem [32].

Doporučení profylaxe VTE u nemocných s frakturou proximálního femuru

1. Profylaxe VTE by měla být prováděna LMWH nebo fondaparinuxem po dobu 28–35 dní od operace, fon-

daparinux je preferovaným lékem u osob bez významnější renální insuficience (GF < 30 ml/hod).

2. Dávka LMWH by měla odpovídat dávce pro vysoké riziko podle SPC jednotlivých přípravků. Profylaxe by měla být zahájena buď 12 hod předoperačně a dále podávána po 24 hod, nebo 6 hod po ukončení operace v poloviční dávce, za dalších 12 hod v plné dávce pro vysoké riziko a dále po 24 hod. Dávka fondaparinuxu je 2,5mg 1krát denně, léčba by měla být zahájena 6 hod po ukončení operace.

3. V případě odkladu operace by měla být léčba zahájena LMWH hned po přijetí, optimální odstup operace od poslední dávky LMWH v tomto případě je asi 12 hod.

4. Alternativou je po 7 dnech léčby LMWH nebo fondaparinuxem 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.

5. Aspirin, dextran, UFH by neměly být jako prevence VTE u nemocných s frakturou proximálního femuru podávány.

7. Fyzikální prostředky (kompresní punčochy s graduovaným tlakem nebo IPC) je možno použít jako doplněk doporučené farmakologické léčby, neměly by být používány samostatně s výjimkou pacientů s aktuálním krvácením nebo velmi vysokým rizikem krvácení, u nichž je možnou alternativou IPC a převedení na farmakologickou profylaxi až po odeznění krvácivého stavu.

8. U pacientů s renální insuficiencí (GF < 30 ml/min) se jeví jako nejbezpečnější postup pooperační zahájení LMWH za monitorace f. Xa a převod na warfarin v prvních dnech po operaci.

Profylaxe VTE u artroskopie kolenního kloubu

Výskyt symptomatického VTE nebo VTE detekovatelného duplexní sono-

grafii (která však není optimální screeningovou metodou) při artroskopii kolenního kloubu u pacientů bez dalších rizikových faktorů je nízký [55], při použití flebografie dosahuje 11–17,9% [7,56]. Významným rizikovým faktorem zde je délka přiložení turniketu nad 60 min (46,7% vs 15,4%) [7]. Ve 3 studiích byl prokázán pozitivní efekt LMWH [57–59] v profylaxi VTE. Při artroskopické operaci předního zkříženého vazů je riziko VTE vysoké a extendovaná profylaxe 40 mg enoxaparinu denně po dobu 3 týdnů snížila výskyt hluboké žilní trombózy z 41,2% na 2,8% [60].

Doporučení profylaxe VTE u artroskopie kolenního kloubu

1. U pacientů bez přítomnosti rizikových faktorů VTE a s přiložením turniketu kratším než 60 min není nutná farmakologická profylaxe VTE. Doporučená je jen včasná mobilizace.
2. U pacientů s přítomností rizikových faktorů VTE nebo s přiložením turniketu nad 60 min je vhodné podání LMWH v profylaktické dávce po dobu 5–7 dní, po artroskopické operaci předního zkříženého vazů je doporučeno podání LMWH po dobu 3 týdnů.

Profylaxe VTE u poranění dolní končetiny distálně od proximálního femuru

V celkem 3 randomizovaných klinických studiích byl prokázán pozitivní efekt LMWH na snížení VTE u pacientů s poraněním DK [4,61,62]. V 1. studii [4] bylo 440 pacientů s frakturou bérce nebo rupturou Achillovy šlachy léčeno sádrou 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 [61] došlo ke snížení výskytu VTE při léčbě nadroparinem u pacientů s frakturou bérce z 29% na 10,3% a u pacientů s izolova-

ným poraněním měkkých tkání z 11,3% na 2,4%. Ve 3. studii [62] vedlo podání certoparinu ke snížení VTE ze 4% na 0, z toho u pacientů s frakturou ze 6% na 0. V další studii [63] došlo ke snížení VTE při podání tinzaparinu ze 17% na 10%, nebylo však dosaženo statistické významnosti. Analýza poolovaných dat ze 2 venograficky kontrolovaných studií [4,63] prokázala významné snížení VTE při léčbě LMWH z 18% na 9,6% [1], nicméně autoři doporučení 8. ACCP konference nepovažují tyto výsledky za opravňující k paušálnímu provádění profylaxe u těchto nemocných a konstatují nedostatek dat pro výběr pacientů vhodných k profylaxi [6]. Ve 2 metaanalýzách [5,64] uveřejněných po 8. ACCP konferenci bylo zjištěno významné snížení výskytu VTE napříč podskupinami (fraktury i poranění měkkých tkání, operování i konzervativně léčení, pacienti s distální fixací). Evropská autoři tedy doporučují zvážit u těchto pacientů LMWH [65] a v řadě evropských států je při fixaci DK pro trauma podáván LMWH zcela paušálně.

Doporučení profylaxe VTE u poranění dolní končetiny distálně od proximálního femuru

1. U pacientů s frakturou dolní končetiny 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 všech osob se zvýšeným rizikem VTE, zvažováno by mělo být i u osob bez zjevně zvýšeného rizika trombózy.

Profylaxe VTE u velkého traumatu

Pacienti s velkým traumatem bez adekvátní profylaxe mají riziko VTE přesahující 50% [66]. Zároveň jsou však

v počáteční fázi ohroženi velkým, nebo dokonce fatálním krvácením, což vede k odkladu farmakologické profylaxe. Odložené zahájení profylaxe je však spojeno s vyšším rizikem VTE [67]. V profylaxi VTE se ukázaly LMWH účinnější než UFH [68]. IPC se zdá být u pacientů s poraněním hlavy nebo míchy podobně účinná jako LMWH [69]. Časné zahájení profylaxe nožní pumpou (foot pump) v době do zahájení farmakologické profylaxe vedlo ke snížení rizika okluzivní žilní trombózy [70]. Následná doporučení vycházejí z doporučení 8. ACCP konference [6].

Doporučení profylaxe VTE u velkého traumatu

1. U pacientů se závažným traumatem, kteří krvácejí nebo mají vysoké riziko velkého krvácení, je doporučeno použít IPC nebo nožní pumpu. Jakmile odezní riziko velkého krvácení, mělo by být zahájeno podávání LMWH.
2. U poranění míchy s neúplnou míšní lézí by mělo být provedeno vyšetření CT nebo NMRI k vyloučení perispinálního hematomu. V případě nálezu hematomu by měla být použita IPC a po několika dnech provedeno kontrolní vyšetření CT nebo NMRI; farmakologickou profylaxi LMWH je doporučeno zahájit až při ověření stabilizaci hematomu.
3. Při přetrvávající imobilitě je doporučeno pokračovat v profylaxi LMWH nebo warfarinem.

Literatura

1. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of Venous Thromboembolism. Chest 2004; 126: 338S–400S.
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; 13: 113–119.
3. Abelseh 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. Testroote M, Stigter W, de Visser DC et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD006681.

6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). American College of Chest Physicians. *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 381S–453S.

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: 326–333.

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. Haas S, Breyer HG, Bacher HP et al. Prevention of major venous thromboembolism following total hip or knee replacement: a randomized comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin (ECHOS Trial). *Int Angiol* 2006; 25: 335–342.

21. Abad JI, Gómez-Outes A, Martínez-González J. A prospective observational study on the effectiveness and safety of bemiparin, first dose administered 6 h after knee or hip replacement surgery. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127: 665–670.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI et al. Postoperative fondaparinux ver-

sus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 359: 1721–1726.

27. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949–956.

28. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765–2775.

29. Eriksson BI, Turpie AG, Lassen MR et al. A dose escalation study of YM150, an oral direct factor Xa inhibitor, in the prevention of venous thromboembolism in elective primary hip replacement surgery. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1660–1665.

30. Lassen MR, Dahl O, Mismetti P et al. SR123781A: a new once-daily synthetic oligosaccharide anticoagulant for thromboprophylaxis after total hip replacement surgery: the DRIVE (Dose Ranging Study in Elective Total Hip Replacement Surgery) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1498–1504.

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; 160: 669–672.

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. Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty. J Arthroplasty 2001; 16: 293–300.

46. 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.

47. 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.

48. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Oral dabigatran etexilate vs. sub-

cutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost 2007; 5: 2178–2185.

49. Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358: 2776–2786.

50. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A et al. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. J Thromb Haemost 2007; 5: 2368–2375.

51. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. Lancet 2001; 358: 9–15.

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. Powers PJ, Gent M, Jay RM et al. 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 1989; 149: 771–774.

55. Small NC. Complications in arthroscopic surgery performed by experienced arthroscopists. Arthroscopy 1988; 4: 215–221.

56. 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.

57. 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.

58. 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.

59. Camporese G, Bernardi E, Prandoni P et al. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a rando-

mized trial. Ann Intern Med 2008; 149: 73–82.

60. Marlovits S, Striessnig G, Schuster R et al. Extended-duration thromboprophylaxis with enoxaparin after arthroscopic surgery of the anterior cruciate ligament: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Arthroscopy 2007; 23: 696–702.

61. 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.

62. 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.

63. 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; 105: 477–480.

64. Ettema HB, Kollen BJ, Verheyen CC et al. Prevention of venous thromboembolism in patients with immobilization of the lower extremities: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Thromb Haemost 2008; 6: 1093–1098.

65. Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. Arch Intern Med 2002; 162: 2173–2176.

66. Geerts WH, Code KI, Jay RM et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med 1994; 331: 1601–1606.

67. Nathens AB, McMurray MK, Cuschieri J et al. The practice of venous thromboembolism prophylaxis in the major trauma patient. J Trauma 2007; 62: 557–562.

68. Geerts WH, Code KI, Jay RM et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med 1994; 331: 1601–1606.

69. Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. World J Surg 2004; 28: 807–811.

70. Stannard JP, Lopez-Ben RR, Volgas DA et al. Prophylaxis against deep-vein thrombosis following trauma: a prospective, randomized comparison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. J Bone Joint Surg Am 2006; 88: 261–266.

prim. MUDr. Petr Kessler

www.hospital-pe.cz

e-mail: pkessler@hospital-pe.cz

Doručeno do redakce: 1. 2. 2009