

Prevence žilního tromboembolizmu

MUDr. Jaromír Gumulec

Ústav klinické hematologie a Hemato-onkologické a transfuzní centrum FN Ostrava

Hluboká žilní trombóza a plicní embolizace jsou významný zdravotnický problém s potenciálně fatálními následky. S rostoucím věkem se riziko žilního tromboembolizmu zvyšuje a je prokázán fakt, že většina hospitalizovaných pacientů má nejméně jeden rizikový faktor žilního tromboembolizmu. Bez tromboprophylaxe je incidence objektivně prokázaná, během hospitalizace vzniklé hluboké žilní trombózy u pacientů interních oborů a všeobecné chirurgie asi 10–40 % a u pacientů podstupujících elektivní ortopedické výkony 40–60 %. Dále bylo prokázáno, že primární tromboprophylaxe, je-li vedena nízké dávkovaným nefrakcionovaným heparinem, nízkomolekulárním heparinem nebo fondaparinuxem, snižuje riziko žilní trombózy a plicní embolizace a jen mírně nebo vůbec nezvyšuje výskyt těžkých krvácení. Nepodání adekvátní tromboprophylaxe tedy může být považováno za postup non lege artis.

Klíčová slova: heparin, nízkomolekulární heparin, fondaparinux, kompresivní punčochy, intermitentní pneumatická komprese, hluboká žilní trombóza, plicní embolizace, prevence.

Prevention of venous thromboembolism

Deep vein thrombosis and pulmonary embolism are a major health problem with potentially fatal sequelae. The risk of venous thromboembolism increases with advancing age, and it has been confirmed that most hospitalized patients have at least one risk factor for venous thromboembolism. When there is no thromboprophylaxis, the incidence of objectively confirmed, hospital-acquired deep vein thrombosis in internal medicine and general surgery patients is approximately 10 to 40 percent, and in patients undergoing elective orthopaedic procedures it is 40 to 60 percent. Furthermore, primary thromboprophylaxis, using low-dose unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, or fondaparinux, has been shown to reduce the risk of venous thrombosis and pulmonary embolism and to increase the occurrence of severe haemorrhage only slightly, if at all. Non-administration of adequate thromboprophylaxis may therefore be considered as non lege artis procedure.

Key words: heparin, low-molecular-weight heparin, fondaparinux, compression stockings, intermittent pneumatic compression, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, prevention.

Interní Med. 2009; 11(10): 458–462

Úvod

Hluboká žilní trombóza a plicní embolizace jsou významný zdravotnický problém s potenciálně velmi těžkými i fatálními následky. Sukcesivní plicní embolizace může po určité době vést k plicní hypertenzi a potrombotická chronická žilní insuficience způsobuje žilní reflux nebo obstrukci s kožními změnami a ulceracemi.

Většina hospitalizovaných pacientů má nejméně jeden z rizikových faktorů venózního tromboembolizmu (VTE) uvedených v tabulce 1 (1, 2). Bez tromboprophylaxe je incidence potvrzené hluboké žilní trombózy (HŽT) v populaci interních a chirurgických pacientů přibližně 10–40 % a po ortopedických výkonech až 40–60 % (1). Z metaanalýz z randomizovaných klinických studií vyplývají neoddiskutovatelné důkazy, že primární tromboprophylaxe významně snižuje riziko žilní trombózy a plicní embolizace a jen mírně nebo vůbec nezvyšuje výskyt závažných krvácení, je-li vedena nízké dávkovaným nefrakcionovaným heparinem (LDUH), nízkomolekulárním heparinem (LMWH), fondaparinuxem nebo antagonisty vitamínu K (VKA), je spojena s malým nebo žádným nárůstem výskytu klinicky významného krvácení

(1, 3–7). Vysoká mortalita, akutní a dlouhodobá morbidita i náklady spojené s hrazením péče o pacienty s VTE, vzniklým bez podané trom-

boprotekce, opravňují k paušálnímu uplatňování účinné preventivní strategie u středně a vysoce rizikových pacientů (1, 8, 9).

Tabulka 1. Rizikové faktory VTE (1, 2)

■ operační zákrok (zvláště velké výkony = nitrobršňní operace nebo operace trvající déle než 45 minut) ■ trauma (těžké trauma nebo poranění dolních končetin) ■ pneumoperitoneum a obrácená Trendelenburgova poloha u laparoskopických operací ■ operace v oblasti pánve, litotomická pozice pacienta ■ imobilizace (upoutání na lůžko, paréza dolních končetin, fixace dolní končetiny ...) ■ nádorové onemocnění (aktivní nebo skryté) ■ protinádorová terapie (hormonální, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie) ■ komprese žil (tumor, hematom, anomálie tepen) ■ předchozí VTE nebo pozitivní rodinná anamnéza VTE ■ vyšší věk (nad 60 let) ■ gravidita a šestinedělí ■ užívání perorální antikoncepce obsahující estrogeny nebo hormonální náhradní léčbu ■ terapie selektivními modulátory estrogenových receptorů ■ terapie erytropoézu stimujícími proteiny	■ akutní interní onemocnění ■ těžké infekce ■ aktivní srdeční nebo respirační selhání ■ nedávný infarkt myokardu nebo iktus ■ zánětlivé střevní onemocnění (Crohnova nebo ulcerózní kolitida) ■ nefrotický syndrom ■ myeloproliferativní onemocnění ■ monoklonální gamapatie (především mnohočetný myelom léčený kombinací thalidomid-dexametazon) ■ paroxysmální noční hemoglobinurie ■ obezita (body mass index ≥ 30 kg/m²) ■ katetrizace centrální žíly ■ varikózní žíly spojené s flebitidou ■ vrozená nebo získaná trombofilie (antifosfolipidový syndrom, rezistence na aktivovaný protein c (např. Fv Leiden), vysoká hladina koagulačních faktorů (např. FVIII), mutace genu protrombinu g20210a, deficit AT, deficit proteinu c, deficit proteinu s, hyperhomocysteinémie) ■ Behcetova nemoc ■ nepřetržitě cestování déle než 3 hodiny přibližně 4 týdny před nebo po operačním zákroku
---	---

Tabulka 2. Rizikové faktory pro profylaxi žilní tromboembolie u interních nemocných (11, 13)

Na podkladě důkazů	Na podkladě dohody	Faktory ke zvážení
kardiovaskulární choroby infekční choroby aktivní a léčená nádorová onemocnění plicní choroby revmatické choroby neurologická onemocnění	zánětlivé choroby s imobilizací nespecifické střevní záněty mobilita delší než 3 dny věk nad 70 let varixy dehydratace obezita těhotenství a šestinedělí hormonální léčba nefrotický syndrom trombofilie nebo trombocytóza	délka profylaxe renální insuficience chirurgické krvácení pokročilá interkurentní onemocnění vysoké riziko smrti a komplikací přidružené podávání protidestičkových léků přidružené choroby s rizikem krvácení

Tabulka 3. Orientační výpočet rizika žilní tromboembolie u pacientů s akutním interním onemocněním pro farmakoprofylaxi (12, 13)

Onemocnění	Skóre
aktivní či léčené nádorové onemocnění	3
předchozí žilní tromboembolie	3
hyperkoagulace, trombofilie	3
závažný chirurgický výkon	2
věk nad 75 let	1
významná obezita	1
hormonální léčba	1
imobilizace delší než 3 dny	1
Nemocní s rizikem žilní tromboembolie a nutnou tromboprofylaxí	≥ 4

Hodnocení míry rizika vzniku HŽT resp. PE u pacientů v určitých klinických situacích lze provádět dvěma způsoby: odhadem individuálního rizika nebo studiemi prověřenou profylaxí v jasné definovaných rizikových skupinách.

Při posouzení individuálního rizika se hodnotí pacientovy rizikové faktory a předpokládá se, že se riziko všech přítomných faktorů sčítá (tabulka 2) (1, 7). Tento přístup bohužel není adekvátně validovatelný, nelze objektivně prokázat vliv jednotlivých faktorů na celkové riziko a bez dobrého počítačového softwaru je uživatelsky nepřívětivý (1, 10).

Ve vnitřním lékařství nebo u hospitalizovaných neurologických nemocných je možné při hodnocení rizika žilního tromboembolizmu a potřeby tromboprofylaxe vycházet z doporučení Cohena et al (tabulka 2) (11), resp. Kuchera et al (tabulka 3) (12), která u nás ve svém návrhu doporučení prevence žilního tromboembolizmu uvádí Malý et al. (13).

Dnes je preferováno zavedení specifických profylaktických režimů pro všechny pacienty dané rizikové skupiny. Hlavním rizikovým faktorem zde bývá primární důvod hospitalizace – interní onemocnění nebo operace. Tento systém hodnocení rizika umožní klinikům rychlé zařazení pacienta do rizikové skupiny a snadnou volbu adekvátního profylaktického režimu podle výsledků randomizovaných klinických studií (tabulka 4).

Standardní profylaktické režimy

Časné vstávání hospitalizovaných pacientů s vystupňovaným rizikem vzniku HŽT je prokazatelně spolehlivým a všeobecně užívaným profylaktickým režimem. Ne všichni nemocní jsou ale z různých důvodů schopni ihned po výkonu a/nebo po propuštění z hospitalizace vstávat z lůžka. **Kompresivní punčochy a intermitentní pneumatická komprese** zvyšují žilní návrat a snižují riziko trombózy navozené stázou. Preferovanou indikací mechanických tromboprotektivních režimů jsou situace s vysokým rizikem krvácení a středním nebo vysokým rizikem VTE (1, 14, 15). Kompresivní punčochy významně zvyšují antitrombotický účinek farmakologických režimů u osob s nakupením rizikových faktorů VTE (tabulka 1).

Tabulka 4. Úrovně rizika VTE a doporučené režimy u hospitalizovaných pacientů (1)

Úroveň rizika	Riziko HŽT †	Doporučená volba tromboprofylaxe ‡
Nízké riziko		
Malý výkon u mobilního pacienta	pod 10%	Žádná specifická profylaxe Časná a „nucená“ mobilizace
Plně mobilní pacient s interním onemocněním		
Střední riziko		
Většina chirurgických, „otevřených“ gynekologických a urologických výkonů	10–40%	LMWH (v doporučených dávkách), LDUH dvakrát nebo třikrát denně (podle četnosti přídatných rizik) nebo fondaparinux
Interní pacienti upoutaní na lůžko nebo s jinými rizikovými faktory		
Střední riziko VTE se současně vystupňovaným rizikem krvácení		Mechanická tromboprofylaxe §
Vysoké riziko		
Náhrada kyčle nebo kolena, fraktura proximální části femuru	40–80%	LMWH (v doporučených dávkách), fondaparinux a warfarin *
Velké trauma, operace páteře		
Vysoké riziko VTE se současně vystupňovaným rizikem krvácení		Mechanická profylaxe §

† Riziko bylo stanoveno na základě objektivních diagnostických metod stanovujících asymptomatickou HŽT u pacientů bez tromboprofylaxe.

‡ Specifická doporučení v konkrétních situacích jsou uvedena dále v textu.

§ Mechanická tromboprofylaxe představuje IPC nebo VFP a/nebo GCS; zvaž výměnu za antikoagulans, když poklesne vysoké riziko krvácení.

* Antikoagulace warfarinem není podle našeho názoru, vzhledem ke známým úskalím léčby, vhodným režimem pro peroperační tromboprotekci. Je možné ji použít v pooperačním období u pacientů s indikací tromboprotekce protrahované po ukončení hospitalizace.

Nízce dávkovaný nefrakcionovaný heparin (LDUH) – podkožně podávaný nefrakcionovaný heparin v dávce 5000 j dvakrát nebo třikrát denně, první injekce 2 hodiny před plánovaným výkonem – je režim určený pro skupiny pacientů ve středním riziku VTE (tabulka 2 a 4), kde snižuje riziko HŽT z 22 na 9 % a riziko plicní embolizace z 2,0 na 1,3 % za cenu nevýznamného navýšení hemoragických komplikací z 3,8 na 5,9 % (16, 17).

Profylaktické dávky nízkomolekulárního heparinu (LMWH) – podávání LMWH v jedné denní dávce podle doporučení výrobce – režim určený pro skupiny pacientů ve středním a vysokém riziku VTE (tabulka 2 a 4), kde snižuje riziko HŽT o 70 % ve srovnání s výkony bez tromboprofylaxe a je srovnatelný s LDUH (18–25).

Fondaparinux – profylaxe se zahajuje pooperačně s.c. podanou dávkou 2,5 mg fondaparinuxu s pokračováním tromboprotekce jednou denně po dobu trvání rizika – režim určený pro skupiny pacientů ve středním a vysokém riziku VTE (tabulka 2 a 4) (1). Co do účinnosti je srovnatelný s tromboprofylaxí LMWH a účinnější než samotná intermitentní pneumatická komprese (26, 27).

Při používání jednotlivých LMWH, fondaparinuxu a ostatních antitrombotik vylučovaných z organismu převážně ledvinami se doporučuje pečlivě monitorovat renální funkce, zvláště jde-li

Tabulka 5. Faktory zvyšující riziko vzniku spinálního hematomu (1, 37)

- současné poruchy hemostázy
- anatomické odchylky páteře
- traumatické zavedení jehly nebo katétru
- opakované pokusy o zavedení jehly nebo katétru
- zavedení jehly nebo katétru v době významné antikoagulační aktivity použitého antitrombotika
- kontinuální epidurální katétr
- vyšší věk pacienta
- odstraňování katétru, zvláště v době významné antikoagulační aktivity použitého antitrombotika

o osoby vyššího věku, diabetiky nebo pacienty se zvýšeným rizikem krvácení. Podle okolností se u pacientů s významnou poruchou funkce ledvin doporučuje vyhnout se používání těchto antitrombotik nebo použití nižších dávek a laboratorní monitorování jejich antikoagulačního účinku (1).

Spinální nebo epidurální anestezie a kontinuální epidurální analgezie jsou ve srovnání s celkovou anestezí nebo systémovou analgezií s použitím narkotik spojeny s nižším výskytem krvácení a nežádoucích účinků v oblasti kardiovaskulární a plicní (28–34). Současná farmakologická tromboprotekce však může zvyšovat riziko vzniku spinálního nebo epidurálního hematomu (35, 36). Faktory zvyšující riziko vzniku spinálního hematomu jsou uvedeny v tabulce 5 (1, 37). Při dodržování pravidel může být neuraxiální anestezie současně použita s LDUH, s LMWH i s ostatními antitrombotiky (1, 35, 38–41).

V prevenci žilní trombózy nemají být používány žádné preparáty s acetylsalicylovou kyselinou (ASA), protože jsou k dispozici bezpečné a podstatně účinnější profylaktické režimy, jelikož většina studií referujících profit ASA v prevenci VTE je metodologicky nedostatečných a malých a jen malá část z nich používala ASA v monoterapii (1).

Prevence ve vnitřním lékařství a v onkologii

Epidemiologická studie ENDORSE sledující výskyt rizika žilního tromboembolizmu u hospitalizovaných pacientů a úroveň antitrombotické profylaxe prokázala vystupňované riziko žilního tromboembolizmu u 42 % pacientů interních oborů, z nichž 60 % nedostávalo dostatečnou profylaxi (42). Tato alarmující skutečnost je důvodem soustředěného úsilí na zavádění existujících doporučení tromboprotekce právě u interních pacientů.

Přes velmi dobrou informovanost o vysoké četnosti výskytu žilního tromboembolizmu

u osob s nádorovým onemocněním existují rezervy v klinické praxi tromboprotekce na onkologických pracovištích nejen v České republice. Důvody proto jsou různé, počínaje současným rizikem hemoragických komplikací antikoagulační léčby, přes soustředění pozornosti lékařů především na komplikovanou protinádorovou terapii a selháváním standardně vedené antikoagulace konče. I zde bylo v poslední době odkryto mnoho nových poznatků, ze kterých vyplývá, že moderní onkologická péče musí být nutně komplexní a že antitrombotická profylaxe nemá být omezována jen na období chirurgické léčby.

Hospitalizovaní pacienti s akutním interním a/nebo nádorovým onemocněním

- U pacientů s městnavým srdečním selháním nebo s těžkým respiračním onemocněním nebo s imobilizací (vstávají z lůžka na dobu kratší než 30 minut po dobu nejméně 3 dní), kteří mají nejméně jeden z přídatných rizikových faktorů (aktivní nádorové onemocnění, anamnéza žilního tromboembolizmu, sepse, akutní neurologické, zánětlivé střevní onemocnění), je doporučována profylaxe s LMWH, LDUH nebo fondaparinuxem.
- Pacienti s vystupňovaným rizikem tromboembolizmu a kontraindikací farmakologické tromboprotekce mají být antitrombotiky zajištěni některou z mechanických metod (elastické punčochy s graduovaným tahem nebo intermitentní pneumatická komprese).
- Onkologičtí pacienti ambulantně léčení chemoterapií nebo hormonální léčbou by neměli rutinně dostávat farmakologickou tromboprotekci, ta by měla být zvažována u osob s přídatnými riziky (1, 43).
- U všech hospitalizovaných pacientů se zhoubnými nádory by měla být zvažována profylaxe antikoagulancii, pokud není současně přítomno krvácení ani jiné kontraindikace.
- Tromboprotekce u onkologických pacientů podstupujících chirurgický výkon je popsána v jednotlivých odstavcích výše.

Závěr

V článku jsou shrnuta obecná pravidla tromboprotekce ve vnitřním lékařství a v onkologii. Na každém pracovišti by měl být vytvořen vnitřní standardní postup v závislosti na zvyklostech a zkušenostech personálu a na spektru ošetřovaných pacientů a tento postup by měl být co nejúčinnějšími prostředky realizován v kli-

nické praxi. Výsledky praktické realizace vnitřního standardu by měly být pravidelně analyzovány a podle potřeby vylepšovány.

Literatura

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 1: 381–453.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. NICE clinical guideline No. 46: 1–160. Available at: <http://www.nice.org.uk/CG046>. Accessed March 1, 2008.
3. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by preoperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med 1988; 318: 1162–1173.
4. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. Ann Surg. 1988; 208: 227–240.
5. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopedic surgery: a meta-analysis. Lancet 1992; 340: 152–156.
6. 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.
7. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism: international consensus statement (guidelines according to scientific evidence). Int Angiol. 2006; 25: 101–161.
8. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107 (23 Suppl 1): 122–130.
9. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost 2003; 90: 446–455.
10. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 338S–400S.
11. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus J, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. Tromb Haemost 2005; 94: 750–759.
12. Kucher N, Koo S, Quirrit R, et al. Electronic alert to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. N Engl J Med 2005; 352: 969–972.
13. Malý J, Widimský J, Dulíček P. Profylaxe tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství. Vnitř Léč 2009; 55 (3): 190–195.
14. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients: a randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. Arch Intern Med 1989; 149: 679–681.
15. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. Neurology 2005; 65: 865–869.
16. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S. 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.
17. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. Ann Surg 1988; 208: 227–240.
18. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of ve-

nous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913–930.

19. Bergqvist D. Low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery. *Br J Surg* 2004; 91: 965–974.

20. Palmer AJ, Schramm W, Kirchhof B, et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention of thrombo-embolism in general surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 1997; 27: 65–74.

21. Wicky J, Couson F, Ambrosetti P, et al. Postoperative deep venous thrombosis (DVT) and low-molecular weight heparin (LMWH) type and dosage. *Thromb Haemost* 1993; 69: 402–403.

22. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 496–501.

23. Wiig JN, Solhaug JH, Bilberg T, et al. Prophylaxis of venographically diagnosed deep vein thrombosis in gastrointestinal surgery: multicentre trials 20 mg and 40 mg enoxaparin versus dextran. *Eur J Surg* 1995; 161: 663–668.

24. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84: 1099–1103.

25. Koch A, Bouges S, Ziegler S, et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997; 84: 750–759.

26. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1212–1220.

27. Turpie AG, Bauer KA, Caprini JA, et al. Fondaparinux com-

bined with intermittent pneumatic compression versus intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1854–1861.

28. Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1–78.

29. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 1493–1497.

30. Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2001; 93: 853–858.

31. Wu CL, Hurley RW, Anderson GF, et al. Effect of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality following surgery in Medicare patients. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 525–533.

32. Pellegrini VD, Donaldson CT, Farber DC, et al. Prevention of readmission for venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 2005; 441: 56–62.

33. Guay J. The benefits of adding epidural analgesia to general anesthesia: a metaanalysis. *J Anesth* 2006; 20: 335–340.

34. Nishimori M, Ballantyne JC, Low JH. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. issue 3: article No. CD005059.

35. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 172–197.

36. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological com-

plications after central neuraxial blockades in Sweden 1990–1999. *Anesthesiology* 2004; 101: 950–959.

37. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79: 1165–1177.

38. Rowlingson JC, Hanson PB. Neuraxial anesthesia and lowmolecular-weight heparin prophylaxis in major orthopedic surgery in the wake of the latest American Society of Regional Anesthesia guidelines. *Anesth Analg* 2005; 100: 1482–1488.

39. Douketis J, Wang J, Cuddy K, et al. The safety of coadministered continuous epidural analgesia and low-molecular-weight heparin after major orthopedic surgery: assessment of a standardized patient management protocol. *Thromb Haemost* 2006; 96: 387–389.

40. Douketis JD, Dentali F. Managing anticoagulant and antiplatelet drugs in patients who are receiving neuraxial anesthesia and epidural analgesia: a practical guide for clinicians. *Tech Reg Anesth Pain Manage* 2006; 10: 46–55.

41. Parvizi J, Viscusi ER, Frank HG, et al. Can epidural anesthesia and warfarin be coadministered? *Clin Orthop* 2007; 456: 133–137.

42. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387–394.

43. Kessler P. Prevence žilní tromboembolické nemoci v ortopedii a traumatologii. *Vnitř Lék* 2009; 55(3): 204–210.

MUDr. Jaromír Gumulec

Ústav klinické hematologie FN

17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba

jaromir.gumulec@fnspo.cz
