

Profylaxia tromboembolizmu v praxi všeobecného lekára

MUDr. Tomáš Petrovič, PhD., MUDr. Magdaléna Nagyová

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Venóznym tromboembolizmus (VTE) je časté a potenciálne letálne ochorenie. V texte sa autori zamýšľajú nad možnosťou jeho prevencie, ako v internistických tak aj v chirurgických odboroch. Aj keď je ťažisko prevencie VTE spojené s pobytom v nemocnici, najmä po veľkých ortopedických operáciách, po brušných onkologických operáciách, ale aj u pacientov so solídnymi tumormi a s ďalšími rizikovými faktormi, preventívna liečba VTE sa podáva aj v ambulantných podmienkach. V ambulantnej praxi sa tiež stretávame aj s problematikou prevencie cestovateľskej trombózy, či problematikou tehotných, či žien po pôrode.

Kľúčové slová: venóznym tromboembolizmus, antikoagulačná liečba, pľúcna embólia, hĺbková žilová trombóza.

Prevention of venous thromboembolism in practice of general practitioner

Venous thromboembolism (VTE) is a common and potentially lethal disease. Authors discuss various possibilities of its prevention in the field of medicine and surgery. Although the focus of prevention of VTE is taking place at the hospital, in circumstances such as major orthopaedic surgery, abdominal surgery in oncology as well as in cancer patients with solid tumours and other risk factors for VTE preventive treatment is administered in an outpatient setting. In the outpatient practice we also face the issue of traveller's thrombosis prevention, and issues of pregnant or postpartum women.

Key words: venous thromboembolism, anticoagulant therapy, pulmonary embolism, deep venous thrombosis.

Via pract., 2013, 10(3–4): 113–116

Úvod

Venóznym tromboembolizmus (VTE) je pomerne časté a potenciálne letálne ochorenie, ktoré vzniká najčastejšie v dôsledku hĺbkovej žilovej trombózy (HŽT), spravidla v cievnom riečiisku dolných končatín, a následne v prípade akútnej pľúcnej embólie (PE) spôsobuje náhlu tromboembolickú obštrukciu časti pľúcneho cievneho riečiška.

Výskyt venózneho tromboembolizmu v populácii nie je presne známy, pretože dosiaľ chýbajú presné epidemiologické štúdie. Cohen, Angelli et al., odhadli výskyt VTE v šiestich krajinách EÚ (Švédsko, Španielsko, Francúzsko, Nemecko, Spojené kráľovstvo, Taliansko) na vyše 1 000 000/rok. Z tohto počtu bolo až 370 000 úmrtí. U troch štvrtín pacientov, ktorých úmrtie bolo asociované s VTE, došlo k rozvoju tohto ochorenia až v nemocnici (1). Ide teda o časté ochorenie, rozvíjajúce sa predominantne v nemocnici. Napríklad v skupine pacientov, ktorí podstúpia totálnu náhradu bedrového, či kolenného kĺbu, alebo podstúpia operačný výkon v súvislosti so zlomeninou bedra, je výskyt VTE bez tromboprolaxie až 40 – 60 %. V skupine pacientov s internými (a neurologickými) ochoreniami je takýto výskyt 10 – 20 % (2). Ďalším zreteľným faktorom je, že aj HVT samotná, bez pľúcnej embólie je vážne ochorenie, ktoré nezriedka predchádza vzniku chronickej venózne nedostatočnosti. Častým následkom tohto ochorenia sú pre pacienta veľmi nepríjemné

vredy predkolenia. Vzhľadom na uvedené je nevyhnuté pacientov stratifikovať podľa rizika vzniku ochorenia a odporučiť príslušnú prevenciu u pacientov so zvýšeným rizikom.

V prevencii tromboembolickej choroby sa využívajú fyzikálne a farmakologické prostriedky a metódy.

Pri malom riziku trombózy je u ležiacich pacientov prospešné **cvičenie** – dorzálna a plantárna flexia nôh počas jednej minúty každú hodinu. Pri malom a strednom riziku sa využívajú **elastické antitrombotické pančuchy** s gra-

duovaným tlakom, ktoré sú v bežnej praxi nezriedka nahrádzané **bandážou elastickými obväzmi**, ktoré však (často) v prípade nesprávnej aplikácie nemajú potrebný efekt. Najúčinnjšou fyzikálnou prevenciou je **intermitentná pneumatická kompresia** nafukovacími pančuchami, ktorá podstatne znižuje výskyt žilovej trombózy.

Vo farmakologickej prevencii sa využívajú najmä minidávky **nefrakcionovaného heparínu (UFH)**, **nízkomolekulárne heparíny (LMWH)** a **warfarín**. Do prevencie začínajú vstupovať nové lieky ovplyvňujúce koagulačnú kaskádu, tzv. nové

Tabuľka 1. Klinické rozdelenie všeobecných chirurgických pacientov na rizikové skupiny a indikácie na tromboprolaxiu (3)

Riziková skupina	Pacienti podľa operácie a rizikových faktorov	Profylaxia
Malé riziko	Malé operácie pacientov mladších ako 40 rokov, bez ďalších RF	Špecifická farmakoprolaxia nie je potrebná, skorá mobilizácia
Stredné riziko	Malé operácie pacientov s ďalšími RF	<ul style="list-style-type: none"> ■ UFH/LMWH /fondaparínux ■ – izolovane IPC/GCS v skupine s vysokým rizikom krvácania
	Nekomplikované väčšie operácie u pacientov veku 40 – 60 rokov, bez ďalších RF	
Vysoké riziko	Operácie pacientov vo veku nad 60 rokov	<ul style="list-style-type: none"> ■ UFH 3-krát denne/LMWH/fondaparínux ■ izolovane IPC v skupine s vysokým rizikom krvácania
	Vek 40 – 60 rokov s ďalšími RF	
Veľmi vysoké riziko	Zápalové choroby čreva, malignity	UFH 3-krát denne/ LMWH/fondaparínux v kombinácii s IPC alebo GCS
	Operácie pacientov s mnohými RF (najmä malignita a vysoký vek)	
	Veľké operácie u pacientov s anamnézou VTE alebo trombofilným stavom	
	Veľké operácie u imobilných pacientov	

Vysvetlivky: RF – rizikový faktor; UFH – nefrakcionovaný heparín; LMWH – nízkomolekulárny heparín; IPC – intermitentná externá pneumatická kompresia; GCS – antitrombotické pančuchy s graduovaným tlakom

Tabuľka 2. Prehľad farmakologických profilov rivaroxabanu, apixabanu a dabigatran etexilátu (2)

	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Cieľ	Faktor Xa	Faktor Xa	trombín
Prekursor (prodrug)	nie	nie	áno
Biodostupnosť (%)	približne 80	približne 50	6
Polčas, hodiny	5 – 13	približne 3	12 – 17
Vrcholový čas, T-max, hodiny	3	3 – 4	0,5 – 2,0
Renálna eliminácia v %	33 ako nezmenené liečivo 33 ako inaktívny metabolit	približne 27	približne 85
Klinicky významné liekové interakcie	potentné inhibítory CYP3A4 a P-gp, CYP3A4 induktoři, antikoagulantia, NSAIDs, inhibítory agregácie trombocytov	Potentné inhibítory CYP3A4	Potentné inhibítory a induktoři P-gp, antikoagulantia, NSAIDs, inhibítory agregácie trombocytov
Antidotum	žiadne	žiadne	žiadne
Monitoring koagulácie	nie	nie	nie
Dávkovanie ¹	raz denne	dva razy za deň	raz denne

Vysvetlivky: ¹Dávkovanie v profylaxii VTE pri náhradách kolenných a bedrových kĺbov; CYP3A4 – cytochróm P 450 3A4; NSAIDs – nesteroidné antiflogistiká, P-gp – P-glykoproteín

Tabuľka 3. Stavy a ochorenia, pri ktorých je v internej medicíne prevencia (3)

nevyhnutná	dôležitá
Srdcové zlyhanie (NYHA III a IV)	Zápalové ochorenie spojené s imobilitou pacienta
Akútna exacerbácia CHOCHP	Zápalové ochorenie čriev
Sepsa	Prolongovaná imobilita na lôžku
Akútny IM	Vek viac ako 60 rokov
Malígne nádorové ochorenia vyžadujúce liečbu	Kľúčové žily DK
Akútne infekčné ochorenie	Obezita
Reumatické ochorenie	Hormonálna terapia
Ischemická NCMP s hemiparézou/hemiplegiou	Gravidita a popôrodné obdobie
Paraplégia	Nefrotický syndróm
VTE v anamnéze	Dehydratácia
Malígne ochorenie v anamnéze	Trombofília
Vek nad 75 rokov	Trombocytóza

antikoagulantia – priame **inhibítory trombínu** ako aj **priame a nepriame inhibítory faktora Xa** (napr. dabigatran, rivaroxaban, apixaban, atď.). O kyseline acetylosalicylovej je dávno známe, že jej potenciál znižovať riziko trombózy v žilovom riečisku je podstatne nižší než v arteriálnom, a preto je kyselina acetylosalicylová považovaná za liek nevhodný v prevencii VTE.

V zásade pacientov v rámci prevencie VTE rozdeľujeme na chirurgických a internistických (sem patria aj neurologickí pacienti).

Chirurgickí pacienti

Najmä v chirurgických odboroch pri odporúčaní prevencie VTE zvažujeme predovšetkým dva kľúčové faktory. Jednak riziko krvácania, najmä do kritickej lokalizácie (pacienti po neurochirurgických či kardiologických operáciách a pod.), kde sa preferuje skôr mechanická trombotrofylaxia (až pokým sa neznižuje riziko krvácania). V skupine pacientov, u ktorých riziko krvácania (najmä do kritických orgánov) nie je vysoké, preferujeme farmakologickú profylaxiu. Druhým kľúčovým faktorom pre indikáciu trombotrofylaxie je riziko operácie vo vzťahu k VTE. Existujú rozličné skórovacie schémy pred odhad rizika, najčastejšie používané sú Rogersovo alebo Caprinioho skóre, podľa ktorých sú pacienti stratifikovaní. Stratifikácia pacientov vo všeobecnej chirurgii podľa celkového rizika VTE a typu výkonu ako aj odporúčanie trombotrofylaxie je prehľadne uvedená v tabuľke 1.

Všeobecne sa uznáva, že medzi najväčšie riziká VTE patria predovšetkým veľké ortopedické operácie – náhrady bedrového a kolenného kĺbu

Tabuľka 4. Rizikové faktory VTE v tehotenstve (15)

	Odds ratio (95 % CI)		Odds ratio (95 % CI)
Trombofília	pozri tab.5	Viacpočetná gravidita	2,6 (1,1 – 6,2)
Positívna rodinná anamnéza VTE	24,8 (17,1 – 36,0)	Immobilita	
		Antepartum VTE	7,7 (3,2 – 19,0)
		Postpartum VTE	10,8 (4,0 – 28,8)
Obezita		In vitro fertilizácia	
Antepartum VTE	1,8 (1,3 – 2,4)	1 plod	4,3 (2,0 – 9,4)
Postpartum VTE	2,4 (1,7 – 3,3)	dvojčky	6,6 (2,1 – 21,0)
Vek > 35 rokov	2,1 (2,0 – 2,3)	Cisársky rez plánovaný	1,3 (0,7 – 2,2)
		neplánovaný – akútny	2,7 (1,8 – 4,1)
Fajčenie (10 – 30 cigariet /denne)	2,1 (1,3 – 3,4)	Postpartálna hemorágia (> 1 000 ml/s)	
Antepartum VTE	3,4 (2,0 – 5,5)	bez chirurgického zákroku	4,1 (2,3 – 7,3)
Postpartum VTE		s chirurgickým zákrokom	12 (3,9 – 36,9)
Kosáčikovitá anémia	6,7 (4,4 – 10,1)	Infekcia	
		Vaginálny pôrod	20,2 (6,4 – 63,5)
		Cisársky rez	6,2 (2,4 – 16,2)
Diabetes	2,0 (1,4 – 2,7)	Preeklampsia bez intrauterinnej rast. retardácie	3,1 (1,8 – 5,3)
		s intrauterinnou rast. retardáciou	5,8 (2,1 – 16,0)
Hypertenzia	1,8 (1,4 – 2,3)		

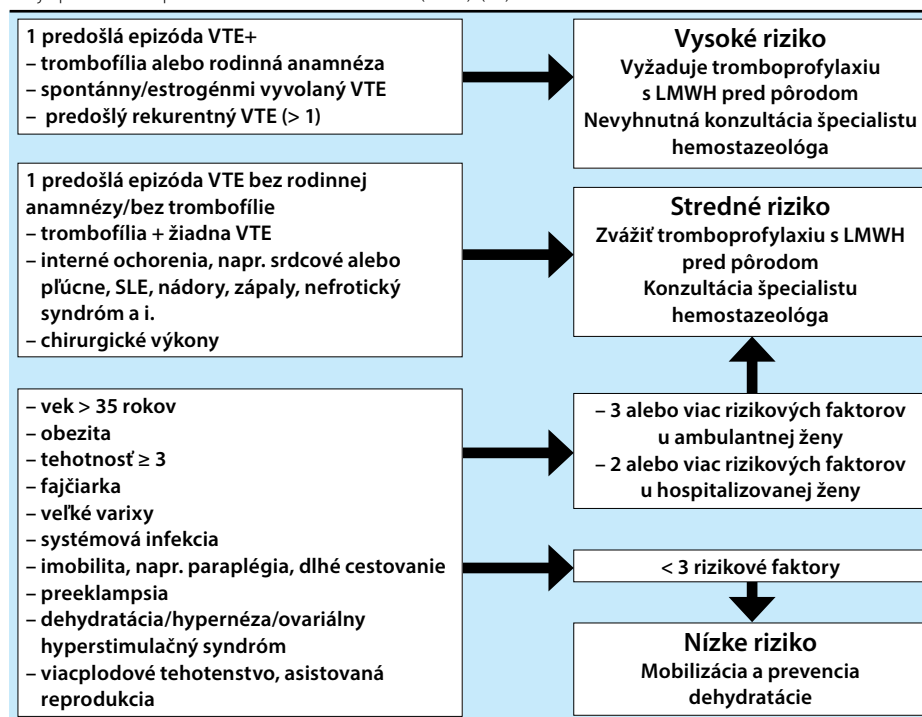
(a operačné riešenia zlomenín bedra). V uvedenej oblasti sa v poslednom období uskutočnilo množstvo štúdií aj s tzv. novými antikoagulantiami (napríklad: rivaroxaban – štúdie RECORD 1-4, apixaban – štúdie ADVANCE 1-3, dabigatran etexilát – štúdie RE-MODEL, RE-NOVATE, RE-NOVATE II, RE-MOBILIZE), na základe ktorých sa tieto liečivá postupne zaraďujú do štandardných liečebných postupov v oblasti trombotrofylaxie pri veľkých ortopedických operáciách (tabuľka 2). Z hľadiska pohľadu praktického lekára je dôležité si uvedomiť, že u chirurgických pacientov ide o prevenciu VTE

u nemocničných pacientov, t. j. v ambulantnej sfére sa spravidla nepodáva. Avšak u vybranej skupiny – vysokorizikových pacientov je predĺžená trombotrofylaxia vhodná. Podľa 9. ACCP konsenzu (2012) v skupine pacientov s vysokým rizikom VTE, ktorí podstúpili abdominálnu alebo panvovú operáciu pre malignitu a ktorí inak nemajú vyššie riziko veľkých krvácajúcich komplikácií, sa odporúča predĺžená farmakoprofylaxia s LMWH (trieda odporúčania 1B). Rovnako pre pacientov, ktorí podstúpili veľkú ortopedickú operáciu, sa odporúča predĺžená trombotrofylaxia aj v mimonemocničnom prostre-

Tabuľka 5. Prevalencia a riziko HVT u pacientok s biologickými trombofilnými rizikovými faktormi

Prevalencia a riziko DVT u pacientok s biologickými trombofilnými rizikovými faktormi			
Rizikové faktory	Prevalencia v bežnej populácii (%)	Prevalencia u pacientok s preknanou VTE (%)	Relatívne riziko DVT (%)
Deficit antitrombínu	0,01 – 0,02	1 – 3	25 – 80
Deficit proteínu C (heterozygótny)	0,2 – 0,5	3 – 22	3 – 10
Deficit proteínu S (heterozygótny)	0,14 – 0,8*	5 – 8	7
Faktor V Leiden (heterozygótny)**	2 – 9	30 – 60	3 – 8
Génová mutácia 20210A (heterozygótna)	2 – 3	4 – 6	1,2 – 4
Antifosfolipidový syndróm (získaný)		0,5 – 1	

* *Obťažne zaradiť pre rozdielne metódy dokazovania*
 ** *Málo údajov pre homozygotný status*

Obrázok 1. Hodnotenie rizika VTE a manažment trombopropylaxie pred pôrodom – podľa Slovenskej spoločnosti pre hemostázu a trombózu (2010) (16)

dí až do 35 dní od operácie (stupeň odporúčania 2B) (4). Liečebné stratégie v oblasti prevencie tromboembolizmu pri niektorých špecifických operatívnych výkonoch napríklad operácie srdca, miechy, mozgu, atď.) presahujú rozsah tejto publikácie.

Internistickí pacienti

Potreba prevencie v internistických disciplínach je dobre zmapovaná. Napríklad údaje o 50 % riziku VTE u pacientov s náhlou cievnu mozgovou príhodou (NCMP) v paretickej alebo plegickej dolnej končatine boli známe už pred viac ako dvoma desaťročiami (5). Aj preto bolo vykonaných množstvo štúdií, ktoré preukázali

efektívitu profylaktickej liečby UFH alebo LMWH v prevencii tromboembólie u pacientov s NCMP, ako napr. práca Hillboma s enoxaparínom (6), ďalej štúdie TOAST (danaparoid), PROTECT (certoparín), TAIST (tinzaparín), HAEST (heparín), FISS (fraxiparín). Kamphuisen a Agnelli spravili metaanalýzu 16 štúdií s 23 043 pacientmi a porovnávali LMWH vs. UFH v prevencii VTE u NCMP. Najlepší pomer benefit/riziko im vyšiel pre nízkodávkovaný LMWH. S nízkodávkovaným LMWH je počet liečených pacientov potrebných na prevenciu jednej HVT sedem a jednej PE tridsaťosem (7).

Účinkom elastických kompresívnych pančúch s graduovaným tlakom u pacientov s akút-

ným iktom sa zaoberala napríklad aj randomizovaná multicentrická štúdia CLOT1. Ich pozitívny vplyv na výskyt VTE na vyše 2 000 pacientoch však nepreukázala (8). Ostatné ACCP odporúčania aj preto z mechanických pomôcok v uvedených prípadoch odporúčajú len intermitentnú pneumatickú kompresiu.

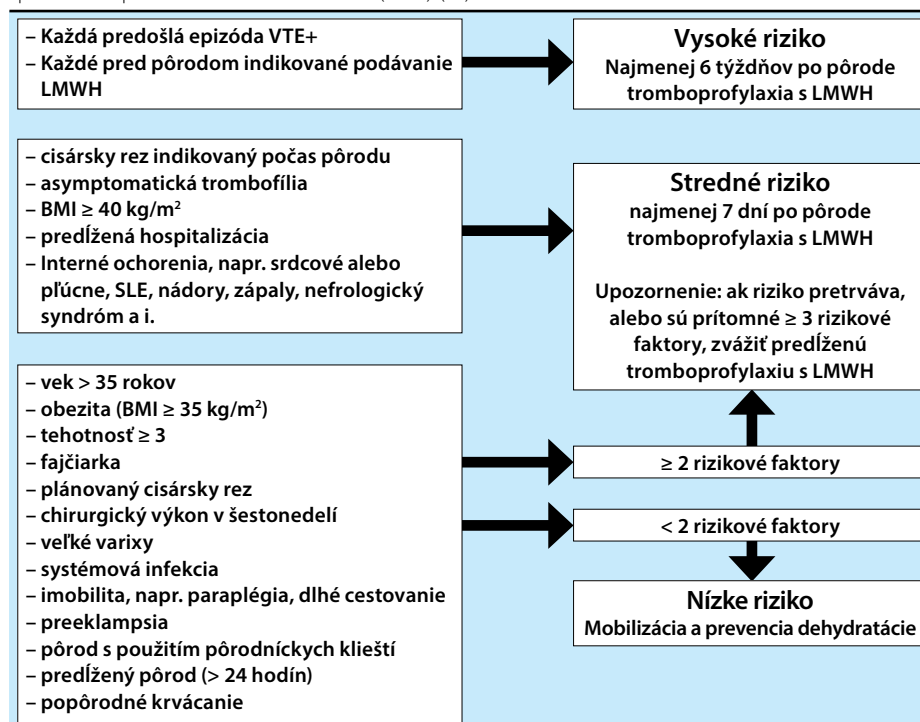
Tri veľké, dobre kontrolované štúdie MEDENOX (výskyt VTE pri enoxaparíne 2,1 % vs. 6,6 % pri placebe), PREVENT (dalteparín 2,6 % vs. placebo 5 %) a ARTEMIS (fondaparín 1,5 % vs. placebo 3,4 %) preukázali 50 % redukciu rizika VTE u internisticky chorých (9). V literatúre sa objavili aj dve metaanalýzy doposiaľ publikovaných prác na tému prevencie VTE u internisticky chorých pacientov od dvoch rozličných tímov z Austrálie a Kanady (10, 11). Oba potvrdili účinnosť uvedenej liečby v prevencii VTE, avšak zhodne konštatovali, že podanie preventívnej farmakologickej liečby neznižuje celkovú mortalitu pacientov.

Aj pri prevencii VTE u interne chorých pacientov prebehli nedávno štúdie s tzv. novými antikoagulantami. Napríklad štúdia MAGELLAN s rivaroxabanom preukázala v efektívite non-inferioritu v porovnaní s referenčným LMWH enoxaparínom, pri predĺžení trombopropylaxie bol pozorovaný nižší výskyt VTE, avšak celkovo bol zaznamenaný vyšší výskyt krvácania (12). Podobné výsledky priniesla napríklad aj štúdia ADOPT s apixabanom (13).

Ak teda zhrnieme, podľa 9. ACCP konsenzu: akútne hospitalizovaní internistickí pacienti majú dostať profylaxiu s nefrakcionovaným heparínom 2 – 3-krát denne, alebo LMWH alebo fondaparín (stupeň 1B). V prípade vysokého rizika veľkého krvácania, alebo v prípade, že krvácajú, majú títo pacienti dostať mechanickú profylaxiu pomocou kompresívnych pančúch s graduovaným tlakom alebo intermitentnej pneumatickej kompresie (stupeň dôkazu 2C). Pokračovanie trombopropylaxie, ak pacient už nie je imobilný alebo už nie je hospitalizovaný, sa neodporúča (stupeň dôkazu 2B) (4).

V tabuľke 3 sú zafinované stavy s potrebou profylaxie. Aj tu platí, že v praxi praktického lekára je obmedzené miesto pre trombopropylaxiu u pacientov s internými či neurologickými ochoreniami, lebo táto liečba je odporúčaná iba hospitalizovaným pacientom. Výnimku tvoria pacienti so solídnyimi tumormi, ktorí majú ešte ďalšie riziko VTE a majú súčasne nízke riziko krvácania (stupeň dôkazu 2B), pričom medzi ďalšie rizikové faktory patrí predchádzajúca epizóda VTE, imobilizácia, hormonálna terapia, liečba inhibítormi angiogenézy, talidomidom alebo lenalidomidom (4).

Obrázok 2. Hodnotenie rizika VTE a manažment trombopropylaxie po pôrode – podľa Slovenskej spoločnosti pre hemostázu a trombózu (2010) (16)



Cestovatelia a gravidné ženy

Jednako však existujú dve skupiny pacientov, ktorí budú primárne spadať pod starostlivosť ambulantných lekárov aj v otázke trombopropylaxie: ide o pacientov-cestovateľov a niektoré tehotné ženy.

Z hľadiska výskytu takzvanej trombózy cestovateľov možno konštatovať, že väčšina publikovaných údajov podporuje tvrdenie o súvislosti dlhšieho cestovania a VTE. Ukazuje sa ale, že riziko u inak zdravých jedincov je malé (14). Preto podľa ACCP konsenzu pacienti-cestujúci nie sú indikovaní na farmakopropylaxiu, cestujúci so zvýšeným rizikom VTE (vrátane predchádzajúcej epizódy VTE, recentnej operácie či traumy, s aktívnou malignitou, tehotné ženy, pacienti užívajúci estrogény, s limitovanou mobilitou, ťažkou obezitou či známou trombofiliou) majú často chodiť, precvičovať lýtkové svaly, či sedieť v lietadle pri uličke – ak je to možné (stupeň 2C), súčasne by mali použiť počas cesty elastické pančuchy – podkolenky s graduovaným tlakom a tlakom okolo členka 15 – 30 mm (stupeň dôkazu 2C) (4).

Venóznym tromboembolizmus postihuje asi 1 zo 100 000 žien vo fertilnom veku, pričom u tehotných je riziko 5- až 10-krát vyššie ako u netehotných žien v tom istom veku (15). V tehotenstve pozorujeme podobné rizikové faktory ako u netehotnej populácie, ich prehľad ako aj pomery šancí (Odds ratios) pre VTE (v porovnaní s ťarchavými ženami bez ich prítomnosti) sú prehľadne uvedené v tabuľke 5 a 6 (15, 16). V skratke

možno uviesť, že v uvedenej skupine rizikových pacientok v tehotenstve a popôrodnom období sú indikované na trombopropylaxiu predovšetkým ženy s prechádzajúcou epizódou VTE a s údajom trombofílie či s pozitívnou rodinnou anamnézou (obrázky 1, 2). Antikoagulačný manažment týchto pacientok pred pôrodom, peripartálne ako aj postpartálne, však patrí do rúk odborníka – hemostazeológa so skúsenosťami s trombózou v pôrodníctve.

Záver

V ambulatnej praxi praktického lekára sa môžeme stretnúť s propylaxiou venózneho tromboembolizmu u niektorých vybraných skupín operovaných pacientov – predovšetkým sa to týka predĺženej farmakologickej trombopropylaxie u pacientov po veľkej ortopedickej operácii a u pacientov po veľkých brušných a panvových onkologických operáciách. V internej medicíne sa s ambulatnou farmakologicou trombopropylaxiou stretávame u pacientov so solídnyimi tumormi v prítomnosti niektorých ďalších rizikových faktorov. V otázke prevencie cestovateľskej trombózy sa medikamentózna propylaxia neodporúča ani u vysokorizikových pacientov, tu sú preferované mechanické preventívne postupy – najmä použitie elastických podkoleniek s graduovaným tlakom. Osobitnú kapitolu tvorí skupina ťarchavých žien s rizikovými faktormi VTE, z ktorých sú na trombopropylaxiu indikované najmä tehotné ženy s predchádzajúcou anamnézou VTE a prítomnou pozitívnou ro-

dinnou anamnézou či anamnézou trombofílie. Ich manažment však patrí do rúk hematológa-hemostazeológa.

Literatúra

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98(4): 756–764.
2. Ageno W, Spyropoulos AC, Turpie AGG. Role of new anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery and in hospitalised acutely ill medical patients. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1027–1034.
3. Štvrtinová V et al. Venóznym tromboembolizmus. Prevencia, diagnostika a liečba. Herba, Bratislava 2009: 239 s.
4. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive Summary Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): 7S–47S.
5. Brandstater ME, Roth EJ, Siebens HC. Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practice. *Arch Phys Rehabil* 1992; 73: S379–S391.
6. Hillborn M, Eriola T, Sotaniemi K et al. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurologica Scandinavica* 2002; 106(2): 84–92.
7. Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thrombosis Research* 2007; 119(3): 265–274.
8. CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9679): 1958–65.
9. Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing Venous Thromboembolism in Medical Patients. *Circulation* 2004; 110: IV-13–IV-19.
10. Wein L, Wein S, Haas SJ et al. Pharmacological Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1476–1486.
11. Dentali F, Dokkai JD, Gianni M et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007; 146(4): 278–88.
12. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013; 368(6): 513–23.
13. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 365(23): 2167–77.
14. Petrovič T, Payer J. Cestovanie a venóznym tromboembolizmus. *Cardiology* 2010; 19(5): 406–411.
15. Chuniyal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost* 2009; 101(3): 428–38.
16. Kubisz P, Štvrtinová V, Staško J et al. Prevencia tromboembólie v gynekológii a pôrodníctve, in: http://www.ssht.org/Sites/17/UserFiles/Guidelines_Gyn_por.pdf/16.3.2013

MUDr. Tomáš Petrovič, PhD.

V. interná klinika LF UK a UNB
Nemocnica Ružinov
Ružinovská 6, 821 06 Bratislava
tomaspetrovic@centrum.cz