

Nízkomolekulární hepariny v ambulantní praxi

MUDr. Petr Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov, p. o.

V článku zaměřeném na ambulantní praxi je popsána struktura a funkce nízkomolekulárních heparinů (LMWHs), jejich farmakokinetika a monitorace, nejvýznamnější nežádoucí účinky a souhrn indikací. Jsou uvedena vybraná doporučení pro řešení krvácivých komplikací, laboratorní sledování, profylaxi a léčbu tromboembolické nemoci, předoperační přípravu u pacientů léčených warfarinem a jsou zmíněny zvláštnosti použití LMWHs během gravidity.

Klíčová slova: nízkomolekulární heparin, farmakokinetika, tromboembolická nemoc, předoperační příprava, gravidita.

Low molecular weight heparins in outpatient practice

The structure and function of low molecular heparins (LMWHs), their pharmacokinetics and monitoring, the most important side effects and list of indications are described in the article, which is oriented to the outpatient practice. The selected recommendations concerning bleeding complications, laboratory monitoring, thromboprophylaxis, treatment of venous thromboembolism and preoperative measures in patients treated with warfarin are discussed, and special aspects of therapy with LMWHs during pregnancy are mentioned.

Key words: low molecular weight heparin, pharmacokinetics, venous thromboembolism, preoperative management, pregnancy.

Med. Pro Praxi 2010; 7(11): 424–428

Úvod

V roce 1916 byly poprvé popsány antitrombotické vlastnosti heparinu a byla nastartována cesta k postupnému objasňování mechanismu jeho účinku. Patří k nepřímým inhibitorům koagulační kaskády, jeho účinek spočívá ve vazbě na antitrombin, jehož přirozená aktivita inhibující trombin a dále faktory Xa, IXa, XIa a XIIa je tak mnohonásobně zvýšena. Nejvýznamnější je inhibice faktoru Xa a trombinu s dominancí inhibice trombinu. Heparin je heterogenní směs mukopolysacharidů s molekulovou hmotností mezi 3 000 a 30 000, má relativně nevýhodné farmakokinetické vlastnosti, z kterých vyplývá nutnost laboratorní monitorace účinku při terapeutickém podávání a podávání 2–3 denních dávek v profylaxi.

Struktura a funkce nízkomolekulárních heparinů

LMWHs byly vyvinuty z heparinu chemickou či enzymatickou frakcionací. Tím vznikají homogennější směsi menších molekul s molekulovou hmotností 2 000–9 000. Vážou se na antitrombin svou pentasacharidovou strukturou a aktivují jeho inhibiční aktivitu. K efektivní inhibici trombinu je nutná dodatečná vazba sacharidového řetězce s trombinem, která je možná jen u řetězců o 18 a více sacharidových jednotkách. Protože většina molekul LMWHs obsahuje kratší řetězec, dominantně je inhibován faktor Xa. Z toho vyplývá klinicko-laboratorní paradox, kdy při léčbě LMWHs nedochází k významnému prodloužení laboratorních testů (APTT, TT), jaké vidíme při

léčbě heparinem. Poměr aktivit antiXa/antilla se s klesající molekulovou hmotností zvyšuje. Rozdíly mezi jednotlivými LMWHs dostupnými u nás jsou uvedeny v tabulce 1.

Farmakokinetika a monitorace účinku

LMWHs mají podstatně nižší afinitu k plazmatickým bílkovinám, předvídatelnou a velmi dobrou biologickou dostupnost při podkožním podání. S klesající velikostí molekul klesá jejich vychytávání makrofágy, stoupá význam renálního vylučování a prodlužuje se biologický poločas. Farmakokinetické vlastnosti LMWHs tak umožňují jejich podkožní aplikaci v profylaktických i léčebných indikacích, delší intervaly mezi jednotlivými dávkami a dávkování podle hmotnosti bez nutnosti monitorace účinku až na uvedené výjimky:

1. Při renální insuficienci hrozí kumulace LMWHs, významnější u bemiparinu, nejméně významná u dalteparinu. 2. V graviditě dochází ke zrychlené eliminaci LMWHs (1) a delší biologický poločas bemiparinu představuje jistou výhodu. 3. U dětí není eliminace LMWHs identická se situací u dospělých. 4. V kritických stavech

s nutností podávání vazopresorů je alterováno vstřebávání z podkoží.

Monitorování účinku LMWH měřením aktivity anti Xa je – zejména při podávání terapeutických dávek – indikováno u pacientů s významnou renální insuficiencí, u těhotných, u dětí a u pacientů v kritickém stavu léčených vazopresory. Odběr by měl být prováděn 3–4 hodiny od poslední aplikace a hladina by se měla pohybovat při profylaxi mezi 0,20–0,40 aXaU/ml, při léčbě mezi 0,6–1,0 aXaU/ml a při léčbě těhotných s umělou chlopní mezi 1,0–1,20 aXa/ml. Podrobnosti jsou uvedeny v SPC jednotlivých LMWHs. Rozhodnutí o změně dávkování LMWH u konkrétního pacienta by mělo být komplexní a kromě aktivity aXa by měl být brán v úvahu klinický kontext, často je vhodným ukazatelem též dynamika hladiny D-dimerů.

Nežádoucí účinky a jejich řešení

Riziko krvácení při narušení cévní integrity je při léčbě LMWH větší než u neléčeného pacienta. Je známo, že protamin, který dobře antagonizuje účinek heparinu, neúčinkuje dostatečně v případě LMWHs (2, 3), nicméně

Tabulka 1. Odlišnosti jednotlivých LMWHs

	Průměrná MH	aXa/alla	Biologická dostupnost	t 1/2
Dalteparin	6 600	2,7	90%	3,5 h.
Nadroparin	4 600	3,6	88%	3,5 h.
Enoxaparin	4 400	3,8	~100%	4 h.
Bemiparin	3 600	8,0	96%	5–6 h.

vzhledem k alespoň částečnému efektu je při klinicky významném krvácení doporučeno podat protamin v dávce 1 mg na 100 IU LMWH podaného v posledních 8 hodinách (4). Při velmi závažném krvácení u pacientů předávkovaných LMWH byl opakovaně úspěšně použit rekombinantní faktor VIIa (5). Pacient se závažným krvácením by měl být s ohledem na možnost použití výše uvedených postupů léčen za hospitalizace.

Alergické reakce jsou představovány většinou zarudnutím a svěděním v místě vpichu. Alergie nemusí být vždy zkřížené, na našem pracovišti jsme opakovaně zaznamenali u pacientů s alergickou reakcí vyvolanou LMWH s vyšší MH (enoxaparin, nadroparin) následně bezproblémovou léčbu bemiparinem. Jako u každého léku, i při léčbě LMWH jsou popsány vzácně se vyskytující různé jiné alergické reakce včetně anafylaktického šoku.

Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) je idiosynkratická autoimunní reakce zaměřená proti komplexům heparinu s destičkovým faktorem 4 (PF4) (6). Komplexy protilátky IgG s komplexem heparinu/PF4 se vážou na FcRIIIa receptory na povrchu trombocytů, což způsobuje urychlené odstraňování trombocytů (vedoucí k trombocytopenii) a jejich aktivaci s uvolňováním dalšího PF4 a prokoagulačních mikroparticul (navozující protrombotický stav). HIT je tedy charakterizovaná poklesem počtu trombocytů během léčby heparinem či LMWH, který je v cca polovině případů provázen rozvojem klinicky zjevné trombózy. K poklesu počtu trombocytů dochází zpravidla mezi 5. a 10. dnem od zahájení léčby; pokud byl pacient léčen heparinem nebo LMWH během minulých 3 měsíců, může se trombocytopenie vyvinout dříve. Počet trombocytů bývá zpravidla mezi $20\text{--}100 \times 10^9/\text{l}$.

Laboratorní testy k průkazu HIT jsou jednak funkční, jednak zaměřené na detekci protilátek proti komplexu heparin/PF4. Již při významném podezření na HIT je nutno přerušit léčbu heparinem nebo LMWH a podle situace zahájit léčbu alternativním antitrombotikem (lepirudin, případně pentasacharid) po domluvě s hematologem. **Po zahájení léčby LMWH je nutno kontrolovat krevní obraz s cílem včas zachytit rozvíjející se HIT v souladu s příslušným SPC nebo doporučením ACCP (7). Při pooperační tromboprofylaxi je doporučeno monitorovat krevní obraz (KO) každý 2.–3. den mezi 4.–14. dnem léčby.** U interních pacientů a u gravidních sice není podle doporučení ACCP nutno KO kontrolovat, nicméně vyšetření KO cca týden po zahájení podávání LMWH lze považovat za užitečné.

V případě poklesu počtu trombocytů pod $100 \times 10^9/\text{l}$ nebo na polovinu původního počtu je třeba kontaktovat neprodleně hematologa k posouzení dalšího diagnostického a léčebného postupu.

Hepatotoxicita je při léčbě LMWH častým jevem, jde o reverzibilní zvýšení hladiny transamináz s ne zcela jasným mechanismem vzniku. O tomto jevu je třeba vědět z diferenciálně diagnostických důvodů, nevede ke klinicky významnému jaternímu poškození a není důvodem ke sledování jaterních testů ani k vysazení léčby LMWH.

Souhrn indikací

V ambulantní praxi jsou LMWHs využívány především v léčbě a profylaxi tromboembolické nemoci (TEN), k přemostění období vysazení warfarinu v souvislosti s operačním výkonem a k zajištění antitrombotické léčby v graviditě.

Léčba tromboembolické nemoci

Pod pojmem tromboembolická nemoc (venózní tromboembolizmus) rozumíme hlubokou žilní trombózu a plicní embolií. Léčba TEN byla tradičně zahajována za hospitalizace kontinuálním nitrožilním podáváním heparinu s následným převodem na warfarin. Zavedení LMWHs umožnilo u některých pacientů zkrátit dobu hospitalizace a dokončit převedení na warfarin ambulantně, pacienty s žilní trombózou a relativně nízkým rizikem významné plicní embolie nebo krvácivých komplikací je možno léčit kompletně ambulantně (8). Nejvýznamnějšími chybami, se kterými se v klinické praxi stále ještě setkáváme a které je nutno jednoznačně považovat za postup non lege artis, jsou zahájení léčby bez ověření diagnózy zobrazovacími metodami (9) a zahájení léčby warfarinem bez současné aplikace LMWH. **Diagnóza tromboembolické nemoci musí být před zahájením léčby jednoznačně potvrzena zobrazovacími metodami** (duplexní sonografie v případě žilní trombózy a angio-CT nebo plicní scintigrafie v případě plicní embolie) (10), výjimkou je pouze neodkladné zahájení léčby při klinicky přesvědčivém podezření na masivní plicní embolií, bezprostředně ohrožující život.

Terapii zahajujeme plnou léčebnou dávkou LMWH podle SPC příslušného preparátu, u nadroparinu, enoxaparinu a dalteparinu preferujeme aspoň zpočátku podávání po 12 hodinách, bemiparin podáváme od počátku v jedné denní dávce. Současně nebo s odstupem 1–2 dní začínáme souběžně podávat warfarin, od 3. dne kontrolujeme INR a upravujeme dávku warfa-

rinu podle výsledku. **Léčba LMWH může být ukončena nejdříve po dosažení 2 hodnot INR v terapeutickém rozmezí s odstupem 24 hodin** (10, 11). V případě TEN u pacienta se zhoubným nádorem je prokázáno, že léčba warfarinem představuje oproti pacientům bez zhoubného nádoru podstatně vyšší riziko krvácivých komplikací i rekurence trombózy (12, 13). Dlouhodobá léčba LMWH dokáže tato rizika významně snížit, proto **u pacientů s TEN a zhoubným nádorem je doporučena dlouhodobá léčba LMWH**, v prvním měsíci v plné dávce, v dalších 5 měsících v redukované dávce (cca 2/3–3/4 původní dávky) (14).

Profylaxe tromboembolické nemoci

Existuje řada stavů spojená s vysokým rizikem vzniku TEN, u nemocných s těmito stavy je indikována paušální farmakologická tromboprofylaxe. Pacienti s těmito stavy jsou ve většině případů hospitalizováni, pobyt na lůžku sám o sobě riziko trombózy zvyšuje. S ohledem na zaměření článku na ambulantní léčbu budou v následujícím textu uvedeny jen situace, kdy je profylaxe podávána ambulantně, např. po propuštění z nemocnice.

Bylo prokázáno, že u pacientů po velkých ortopedických operacích – především náhradě kyčelního kloubu a operaci fraktury proximální části femuru – přetrvává riziko trombózy i v prvních týdnech po propuštění a toto riziko je významně sníženo protrahovanou farmakologickou tromboprofylaxi. Na základě těchto zjištění je dnes všeobecně akceptováno doporučení **zajistit po náhradě kyčelního kloubu a operaci fraktury proximální části femuru profylaxi TEN s použitím LMWH, fondaparinuxu, rivaroxabanu nebo dabigatranu po dobu 4–5 týdnů** (15). Ještě akceptovatelnou, byť méně pohodlnou alternativou je zahájení profylaxe LMWH s následným převodem na warfarin. Tento postup lze zvolit jen v místech se zajištěnou infrastrukturou pro řádné vedení antikoagulační léčby warfarinem. **Převedení na warfarin představuje optimální variantu pro pacienty se závažnou renální insuficiencí s poklesem GF pod 15 ml/min.**

U pacientů po náhradě kolenního kloubu rovněž přetrvává zvýšené riziko TEN, nicméně v žádné kontrolované klinické studii nebyl prokázán efekt extendované profylaxe. Přesto podle posledních doporučení ACCP (16) je u těchto pacientů extendovaná profylaxe navržena. V praxi jistě bude vhodné u těchto pacientů podávat farmakologickou profylaxi po dobu několika málo

týdnů po propuštění v případech, že jsou přítomny jakékoli další rizikové faktory TEN. Efekt exten-
dované profylaxe LMWH po dobu 3 týdnů byl
též prokázán u pacientů po plastice předního
zkříženého vazů (17). **Profylaxe po dobu 4 týdnů
byla prokázána jako efektivní i u pacientů po
rozsáhlé operaci pro zhoubný nádor** (18).

Názory na nutnost profylaxe u pacientů
s poraněním distálně od femuru nejsou jed-
notné. V celkem 3 randomizovaných klinických
studiích byl prokázán pozitivní efekt LMWH na
snížení TEN u pacientů s poraněním dolní konče-
tiny (DK), analýza poolovaných dat ze 2 venogra-
ficky kontrolovaných studií prokázala významné
snížení TEN při léčbě LMWH z 18 % na 9,6 %,
přesto autoři doporučení VIII. ACCP konference
nepovažují tyto výsledky za opravňující k pau-
šálnímu provádění profylaxe u těchto pacientů
(16). Ve 2 metaanalýzách (19, 20), uveřejněných
po VIII. ACCP konferenci, bylo zjištěno význa-
mné snížení výskytu TEN napříč podskupinami
(fraktury i poranění měkkých tkání, operování
i konzervativně léčení, pacienti s distální fixací).
Za optimální kompromis tedy lze považovat
následující doporučení:

- **1. U pacientů s frakturou DK léčenou
osteosyntézou je indikováno podání
LMWH po dobu 7–10 dní.**
- **2. U pacientů s poraněním DK, vyžadujícím
sádrovou nebo jinou fixaci zasahující
nad koleno, je indikováno podání LMWH
po celou dobu fixace.**
- **3. U pacientů s poraněním DK vyžadujícím
sádrovou fixaci zasahující pod
koleno je indikováno podání LMWH po
celou dobu fixace u všech osob se zvý-
šeným rizikem VTE, zvažováno by mělo
být i u osob bez zjevně zvýšeného rizika
trombózy** (15).

V poslední době je zdůrazňován význam
tromboprofylaxe i u interních pacientů, protože

Tabulka 2. Dávkování LMWH v předoperační fázi

Bazální riziko	Dávka LMWH	Poslední dávka LMWH
nízké	0	0
střední riziko TEN	profylaktická	12 hod. před operací
střední riziko arteriální trombózy, vysoké riziko TEN vysoké riziko arteriální trombózy	léčebná	24 hod. před operací

v této skupině je častěji zanedbávána (21). I když
většina případů se týká hospitalizovaných paci-
entů, existují vybrané skupiny pacientů léčených
ambulantně, u nichž je tromboprofylaxe s použi-
tím LMWH doporučena. Jde o pacienty s mnoho-
četným myelomem, podstupující indukční terapii
s použitím kombinace nejméně dvou z následujících
léků: thalidomid, lenalidomid, dexametazon,
prednison, anthracykliny (22). U ostatních chodí-
cích pacientů se zhoubným nádorem není pau-
šální farmakologická profylaxe TEN doporučena
(16), tato by však měla být zvažována zejména
při pozitivní anamnéze TEN nebo při nakupení
dalších rizikových faktorů TEN (16, 23).

Bridging

Pacienty léčené warfarinem je nutno čas od
času připravit k operačnímu výkonu. Zavedení
LMWH umožnilo tuto přípravu realizovat am-
bulantně a významně tak přispělo k možnosti
zkrácení hospitalizace. V následujícím textu bude
probrána ambulantní příprava k výkonu, převod
zpět na warfarin je prováděn zpravidla za hos-
pitalizace. **Výkony s nízkým rizikem krvácení
(extrakce zubu, drobné kožní operace, ope-
race katarakty, endoskopie zažívacího traktu
včetně slizniční biopsie) je možno provést při
nepřerušené antikoagulační léčbě** s hodnotami
INR v rozmezí 2,0–3,0 (24).

U ostatních výkonů je nutno warfarin cca
5 dní před operací vysadit (podle našich zku-
šeností u pacientů s nízkou dávkou warfarinu,
kteří jsou často jeho pomalými metabolizéry, je
vhodné již týden před výkonem dávku warfarinu
snížit). Další postup záleží na bazálním riziku

trombózy, které je odvozeno od indikace, z níž
pacient warfarin užívá:

- skupina s nízkým bazálním rizikem (≤ 4 %):
nerevmatická fibrilace síní, CHADS2 skóre
≤ 2bb
- skupina se středním rizikem (4–10 %): nerev-
matická fibrilace síní, CHADS2 skóre 3–4 bb.,
provokovaná TEN prodělaná před více než 6
týdny, s příčinou, která již odezněla
- skupina s vysokým rizikem: všechny ostatní
stavy indikující léčbu warfarinem

**Po poklesu INR pod dolní hranici terapeu-
tického rozmezí je nutno (s výjimkou osob
s nízkým bazálním rizikem trombózy) zahá-
jit podávání nízkomolekulárního heparinu
(LMWH) v dávce odpovídající stupni bazálního
rizika trombózy** (24), dávka LMWH v konkrétních
skupinách je uvedena v tabulce 2.

Využití LMWH v graviditě

Gravidita a šestinedělí představují období se
zvýšeným rizikem TEN, ohroženy jsou zejména
ženy, které již TEN prodělaly, a především ty, kdy
předchozí ataka TEN proběhla v období gravi-
dity nebo užívání hormonální antikoncepce.
Přitom užívání warfarinu v graviditě je spojeno
s řadou rizik. Mezi 6. a 12. týdnem jde o nebez-
pečí kumarinové embryopatie (25), období mezi
12. a 36. týdnem bylo považováno za relativně
bezpečné, ale sonografické studie prokázaly
zvýšený výskyt drobných nitrolebních krvácení
u plodů s následným rizikem poruch vývoje cen-
trálního nervového systému (26). Po 36. týdnu
gravidity vede léčba warfarinem k významnému

nebezpečí retroplacentárního krvácení a nitrolebního krvácení u dítěte během porodu.

LMWHs jsou tedy během gravidity indikovány z důvodu prevence TEN u rizikových pacientek, jako náhrada warfarinu u žen, které ho dlouhodobě užívají, a jako prevence spontánního potratu nebo ztráty plodu u žen s antifosfolipidovým syndromem a u vybraných žen s jinými trombofilními stavy. Komplexní přehled této složité problematiky je již mimo rámec tohoto sdělení a je možno ho nalézt v české literatuře (27).

Zatímco u většiny netěhotných není nutno léčbu LMWH monitorovat, během gravidity je urychlena clearance LMWH a je nutno dávku upravovat podle aktivity anti Xa, vhodné je též sledování dynamiky D-dimerů v kontextu s klinickým vývojem. Ambulantní podávání LMWH těhotným je vhodné provádět na pracovištích, která s touto problematikou mají dostatečné zkušenosti.

Převzato z Interní Med. 2010; 12(7 a 8): 361–365.

Literatura

1. Lebaudy C, Hulot JS, Amoura Z, et al. Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy. *Clin. Pharmacol Ther.* 2008; 84(3): 370–377.
2. Gram J, Mercker S, Bruhn HD. Does protamine chloride neutralize low molecular weight heparin sufficiently? *Thromb Res.* 1988; 1, 52(5): 353–359.
3. Andrassy K, Eschenfelder V, Weber E. Neutralization of the anticoagulant activity of low molecular weight heparin LU 47311 (Clivarin) in man by protamine chloride. *Thromb Res.* 1994; 15, 73(2): 85–93.
4. Hirsh H, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133; 141–159.
5. Firozvi K, Deveras RA, Kessler CM. Reversal of low-molecular-weight heparin-induced bleeding in patients with pre-existing hypercoagulable states with human recombinant activated factor VII concentrate. *Am J Hematol.* 2006; 81(8): 582–589.
6. Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia: when a low platelet count is a mandate for anticoagulation. *Hematology* 2009; 2009: 225–232.
7. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 340–380.
8. Garcia DA, Spyropoulos AC. Update in the treatment of venous thromboembolism. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29(1): 40–46.
9. Verhamme P, Motte S, Claes N, et al. Current primary care practice in the diagnosis and management of patients with suspected venous thromboembolism and prescription of initiation dose of enoxaparin. *Int Angiol.* 2010; 29(1): 58–63.
10. Bounameaux H, Righini M, Perrier A. Venous thromboembolism: contemporary diagnostic and therapeutic aspects. *Vasa* 2008; 37(3): 211–226.
11. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 454–545.
12. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 12–26, 162(15): 1729–1735.
13. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators: Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003; 10, 349(2): 146–153.
14. Lee AY. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009; 22(1): 93–101.
15. Kessler P. Prevence žilní tromboembolické nemoci v ortopedii a traumatologii. *Vnitřní lékařství* 2009; 55(3): 204–210.
16. 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; 133: 381–453.
17. 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(7): 696–702.
18. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 28, 346(13): 975–980.
19. 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; 8(4): CD006681.
20. 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(7): 1093–1098.
21. Bergmann JF, Cohen AT, Tapson VF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients. The ENDORSE Global Survey. *Thromb Haemost.* 2010; 31, 103(4): 736–748.
22. Hájek R, Adam Z, Maisnar V, et al. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou a Myelomovou sekci České hematologické společnosti a Slovenskou myelomovou společností pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie dnes* 2009; 15(suppl 2): 5–80.
23. Kessler P. Profylaxe a léčba tromboembolické nemoci v onkologii. *Vnitřní lékařství* 2009; 55(3): 219–222.
24. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 299–339.
25. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med.* 1986; 27, 315(22): 1390–1393.
26. Sherer DM, Anyaegbunam A, Onyeije C. Antepartum fetal intracranial hemorrhage, predisposing factors and prenatal sonography: a review. *Am J Perinatol.* 1998; 15(7): 431–441.
27. Penka M, Dulíček P, Binder T. Antitrombotická profylaxe v těhotenství. *Vnitřní lékařství* 2009; 55(3): 211–215.

MUDr. Petr Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie
Nemocnice Pelhřimov, p. o.
Slovanského Bratrství 710
393 38 Pelhřimov
pkessler@hospital-pe.cz

