

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Postgraduální doktorské studium biomedicíny

Studijní obor: Experimentální chirurgie



MUDr. Jan Ulrych

Vliv trombofilních mutací a získaných rizikových trombofilních faktorů na výskyt
pooperační tromboembolické nemoci

Impact of hereditary thrombophilia and acquired thrombophilia on incidence of
postoperative venous thromboembolism

Doktorská disertační práce

Vedoucí závěrečné práce/školitel: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Konsultant: doc. MUDr. Tomáš Krechler, Ph.D.

Praha, 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 17.8.2016

MUDr. JAN ULRYCH

Podpis

Identifikační záznam:

ULRYCH, Jan. *Vliv trombofilních mutací a získaných rizikových trombofilních faktorů na výskyt pooperační tromboembolické nemoci. [Impact of hereditary thrombophilia and acquired thrombophilia on incidence of postoperative venous thromboembolism]*. Praha, 2016. 81 s. Disertační doktorská práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, 1. chirurgická klinika. Vedoucí práce/školitel prof. MUDr. Kvasnička Jan, DrSc.

Poděkování

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Janu Kvasničkovi, DrSc. za odborné vedení a cenné rady nejen při přípravě této disertační práce, ale i v průběhu celého mého studia. Za precizní statistickou analýzu získaných dat děkuji Mgr. Martinu Komarcovi a RNDr. Jaromíru Běláčkovi CSc. Děkuji prof. MUDr. Zdeňkovi Krškovi, DrSc. za možnost realizovat praktickou část mé disertační práce na I. chirurgické klinice 1. lékařské fakulty UK a VFN v Praze.

V neposlední řadě děkuji své ženě a celé rodině za trpělivost a podporu v průběhu celého postgraduálního studia.

Obsah

| | |
|---|----|
| Abstrakt | 6 |
| Abstract | 7 |
| Seznam zkratek..... | 8 |
| | |
| 1. Literární úvod a přehled dané problematiky..... | 9 |
| 1.1. Tromboembolická nemoc..... | 9 |
| 1.2. Získané rizikové faktory žilního tromboembolismu..... | 11 |
| 1.3. Hereditární rizikové faktory žilního tromboembolismu..... | 12 |
| 1.4. Hodnocení rizika TEN..... | 18 |
| 1.5. Možnosti profylaxe žilního tromboembolismu..... | 19 |
| 1.6. Doporučení profylaxe TEN v perioperačním období..... | 21 |
| 2. Vymezení cílů práce, stanovení hypotéz..... | 23 |
| 3. Popis použitých metod, včetně statistických | 25 |
| 4. Přehled dosažených a statisticky zhodnocených vlastních výsledků..... | 30 |
| 4.1. Základní charakteristika souboru a demografická data..... | 30 |
| 4.2. Zhodnocení rizika TEN dle skórovacího modelu RAM-ČSTH..... | 34 |
| 4.3. Výskyt hereditárních trombofilií..... | 36 |
| 4.4. Výskyt TEN..... | 37 |
| 4.5. Laboratorní markery trombogeneze – obecně..... | 39 |
| 4.6. Laboratorní markery trombogeneze u pacientů s hereditární trombofilií..... | 47 |
| 4.7. Korelace RAM a laboratorních markerů trombogeneze..... | 49 |
| 4.8. Výskyt TEN a prediktivní význam D-dimeru..... | 52 |
| 5. Diskuse postupů a výsledků, srovnání s literaturou..... | 53 |
| 5.1. Obecná část..... | 53 |
| 5.2. Diskuse k hypotéze č. 1..... | 59 |
| 5.3. Diskuse k hypotéze č. 2..... | 61 |
| 5.4. Diskuse k hypotéze č. 3..... | 63 |
| 5.5. Diskuse k hypotéze č. 4..... | 65 |
| 5.6. Diskuse k hypotéze č. 5..... | 65 |
| 6. Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz práce | 67 |
| 7. Souhrn..... | 69 |
| 8. Summary..... | 71 |
| 9. Seznam použité literatury..... | 73 |

Abstrakt

Autor ve své disertační práci v úvodu předkládá aktuální pohled na problematiku pooperační tromboembolické nemoci (TEN) a její rizikové faktory, na možnosti profylaxe žilního tromboembolismu a na recentní obecně akceptovaná doporučení, jak předcházet této závažné komplikaci.

V praktické části autor hodnotí riziko TEN dle RAM (risk assessment model), provádí vyšetření trombofilních mutací a monitoruje laboratorní biomarkery trombogeneze v průběhu 28 dní po operaci u elektivně operovaných chirurgických pacientů. Výskyt žilního tromboembolismu je sledován po dobu 12 měsíců po operaci. Vyhodnocení je provedeno zvlášť pro pacienty operované pro benigní onemocnění (břišní kýla a cholecystolithiasa) a pro pacienty operované pro maligní onemocnění (kolorektální karcinom a karcinom pankreatu).

Cílem této práce je zhodnocení výskytu nejčastějších trombofilních mutací (faktor V Leiden a mutace protrombinu G20210A) a jejich vlivu na výskyt pooperační TEN u chirurgických pacientů a validace modifikovaného skórovacího systému RAM vypracovaného Českou společností pro trombózu a hemostázu JEP.

Klíčová slova: vrozené trombofilní stavy, faktor V Leiden, mutace protrombinu G20210A, operace, tromboembolická nemoc.

Abstract

In Introduction, the author of this dissertation deals with postoperative venous thromboembolism (VTE), hereditary and acquired risk factors, prophylaxis regimens and recent recommendation of VTE prevention in surgery.

In Practical part of this work the author assesses the risk of VTE in surgical patients according to risk assessment model. Genetic testing is carried out in all patients to determine the incidence of hereditary thrombophilia and coagulation markers are measured in 28-days postoperative period. Prevalence of VTE in 1-year postoperative period is observed. The results are analysed in group of patients with benign disease (hernia and gallstone disease) and group of patients with malignancy (colorectal cancer and pancreatic cancer) separately.

The objective of this work is to determine the incidence of the most frequent thrombophilic mutations (factor V Leiden mutation and prothrombin G20210A mutation) and assess the impact of hereditary thrombophilia on incidence of postoperative venous thromboembolism in general surgery. Validation of venous thrombosis risk assessment model recommended by Czech Society for Thrombosis and Hemostasis is further objective.

Key words: hereditary thrombophilia, factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation, surgery, venous thromboembolism.

Seznam zkratek

| | |
|------|---|
| ACCP | American College of Chest Physicians |
| APC | aktivovaný protein C |
| APTT | aktivovaný parciální tromboplastinový čas |
| BMI | body mass index |
| CP | karcinom pankreatu |
| Fbg | fibrinogen |
| FVL | faktor V Leiden |
| HŽT | hluboká žilní trombóza |
| INR | mezinárodní normalizovaný poměr |
| KRK | kolorektální karcinom |
| LMWH | nízkomolekulární heparin |
| OR | odds ratio (poměr šancí) |
| PAI | inhibitor aktivátoru plasminogenu |
| PC | protein C |
| PCR | polymerázová řetězová reakce |
| PE | plicní embolie |
| PLT | krvní destičky (trombocyty) |
| PS | protein S |
| RAM | risk assessment model |
| RR | risk ratio (relativní riziko) |
| SD | směrodatná odchylka |
| TEN | tromboembolická nemoc |
| tPA | tkáňový aktivátor plasminogenu |
| TT | trombinový čas |
| UFH | nefrakciováný heparin |
| VTE | venous thromboembolism |

1. Literární úvod a přehled dané problematiky

1.1. Tromboembolická nemoc

Pooperační tromboembolická nemoc je stále aktuální a významnou problematikou na většině chirurgických pracovišť. Tromboembolická nemoc (TEN) je charakterizována vznikem žilního trombu (zejména v žilách dolních končetin a pánve) a rizikem uvolnění a vycestování trombu do plicního řečiště (embolie). V rámci TEN rozlišujeme dvě základní závažné klinické formy – hlubokou žilní trombózu (HŽT) a plicní embolii (PE). TEN patří k obecným pooperačním komplikacím. Pooperační TEN je provázena závažnou morbiditou a signifikantně zvyšuje časnou i pozdní pooperační mortalitu (Bouras G. et al., 2015, Gangireddy Ch. et al., 2007). Zatímco HŽT vede k postupnému rozvoji post-trombotického syndromu se všemi jeho následky, PE může pacienta bezprostředně ohrozit na životě nebo může vyvolat plicní hypertenzi s rozvojem pravostranného srdečního selhání. Rozvoj post-trombotického syndromu lze očekávat u 20 – 50 % pacientů s HŽT (Kahn S. et al., 2016). Na základě epidemiologických dat byl fatální průběh plicní embolie s úmrtím v průběhu 24 hodin od stanovení diagnózy pozorován u 23,5 % pacientů s PE. Úmrtnost v souvislosti s plicní embolií dále narůstá i v průběhu dalšího období, takže 1-roční přežití pacientů s plicní embolií se pohybuje pouze okolo 47,7 – 57,4 % (Heit J.A. et al., 1999). Zároveň je nutné upozornit na fakt, že zhruba 2/3 všech případů žilního tromboembolismu vzniká v souvislosti s aktuální či recentní hospitalizací (Heit J.A. et al., 2016). S ohledem na možnosti účinné profylaxe žilního tromboembolismu v průběhu hospitalizace je možné považovat TEN za jedno z nejlépe preventabilních onemocnění.

Před zavedením účinné pooperační profylaxe žilního tromboembolismu byl průměrný výskyt HŽT na pracovištích všeobecné chirurgie 15 – 30 %, přičemž výskyt fatální plicní embolie se pohyboval mezi 0,1 – 0,8 % (Mismetti P. et al., 2001, Mukherjee D. et al., 2008). Potvrdilo se, že důsledné dodržování profylaktických opatření vede k razantnímu snížení rizika pooperační TEN. Vzhledem k výraznému posunu ve znalosti incidence, etiologie, patofyziologie a léčbě této nemoci došlo k pokroku i v profylaxi pooperační tromboembolické nemoci. Profylaktická opatření lze obecně rozdělit na metody nefarmakologické profylaxe a na farmakologickou profylaxi. Oba způsoby profylaxe

žilního tromboembolismu lze také kombinovat. Byly zpracovány a pravidelně aktualizovány renomovaná mezinárodní doporučení zabývající se antitrombotickou léčbou a prevencí trombózy (např. recentní 9. doporučení ACCP), jejíž součástí je i doporučení formy a délky pooperační profylaxe žilního tromboembolismu na základě individuálního posouzení rizika pooperační TEN u konkrétního pacienta. Zhodnocení individuálního rizika TEN je založeno na přítomnosti tzv. vrozených a získaných rizikových faktorů u konkrétního pacienta. Mezi vrozené rizikové faktory patří geneticky podmíněné mutace vedoucí ke změně množství, aktivity nebo funkce jednotlivých koagulačních faktorů. Získané rizikové faktory jsou asociovány s pacientem nebo s jeho léčbou. K vyjádření míry rizika pooperačního žilního tromboembolismu se dnes nejčastěji používají skórovací systémy, které přiřazují každému rizikovému faktoru určitou numerickou hodnotu. Součtem bodových hodnot všech rizikových faktorů přítomných u konkrétního pacienta pak vzniká výsledné rizikové skóre. Na základě tohoto rizikového skóre je pacient zařazen do určité rizikové skupiny a doporučena konkrétní forma pooperační tromboprofylaxe. Příkladem validovaného skórovacího systému je Caprinioho risk assessment model (RAM), který je i součástí recentního 9. doporučení ACCP (American College of Chest Physicians) pro antitrombotickou léčbu a prevenci trombózy (Gould M. et al., 2012).

I přes obecně akceptovaná doporučení pooperační profylaxe žilního tromboembolismu můžeme pozorovat poměrně nízkou úroveň dodržování těchto doporučení. Cohen (2008) publikoval výsledky velké multicentrické studie hodnotící dodržování zásad pooperační tromboprofylaxe (dle doporučení ACCP) na souboru více jak 68 tis. pacientů. V průměru pouze 64 % rizikových pacientů na chirurgických pracovištích mělo prováděnou profylaxi TEN a pouze 59 % chirurgických pacientů mělo vhodně zvolenou formu profylaxe TEN (Cohen M. et al., 2008). Přitom množství pacientů splňujících kriteria středního a vysokého rizika žilního tromboembolismu se na chirurgických pracovištích pohybuje v širokém, ale zároveň významném rozmezí 44 – 80 % (Cohen M. et al., 2008).

1.2. Získané rizikové faktory žilního tromboembolismu

Získané rizikové faktory TEN můžeme definovat jako faktory, které jsou asociované s vyšším rizikem vzniku žilního tromboembolismu a kterým může být pacient vystaven anebo je získá až v průběhu svého života. Tyto faktory obecně rozdělujeme na faktory spojené s pacientem a faktory související s konkrétním onemocněním nebo terapeutickým postupem. Mezi základní rizikový faktor asociovaný s pacientem patří věk pacienta. S přirozeným stárnutím organismu dochází k postupnému zvyšování rizika TEN. Mezi další rizikové faktory spojené s pacientem patří předchozí výskyt TEN v rodinné i osobní anamnéze, u žen opakované potraty, osobní anamnéza nespecifických střevních zánětů, městnavé srdeční selhání, akutní infarkt myokardu, závažné plicní onemocnění a plicní dysfunkce, sepse, centrální mozková příhoda, žilní varixy, otoky dolních končetin, obezita, malignita, trauma – polytrauma, fraktura stehenní kosti, pánve a končetiny, akutní poranění míchy. K získaným rizikovým faktorům souvisejícím s léčbou patří operace, hormonální antikoncepce či hormonální substituce, imobilita a upoutání na lůžko (> 3 dny), sádrová fixace, zavedení centrálního žilního katetru, chemoterapie. Za rizikový faktor je považováno i těhotenství a šestinedělí nebo dlouhodobé cestování vsedě v omezeném prostoru (letadlo, autobus). Jednotlivé rizikové faktory však mají rozdílná relativní rizika vzniku TEN. Relativní riziko vyjadřuje, kolikrát určitý rizikový faktor zvyšuje nebezpečí vzniku žilního tromboembolismu při srovnání s výskytem TEN ve zdravé populaci. Často se relativní riziko vyjadřuje pomocí OR (odds ratio) – vypočtený poměr šancí. Anderson (2003) rozdělil rizikové faktory TEN na základě jejich rozdílných relativních rizik (OR) do tří skupin – silné rizikové faktory, středně silné rizikové faktory a slabé rizikové faktory. Relativní riziko TEN jednotlivých získaných rizikových faktorů je uvedeno v tab. 1. U většiny hospitalizovaných pacientů však dochází ke kombinaci jednotlivých rizikových faktorů, což dále zvyšuje individuální riziko žilního tromboembolismu u konkrétního pacienta.

Tab.1 – Jednotlivé rizikové faktory a jejich relativní rizika žilního tromboembolismu.

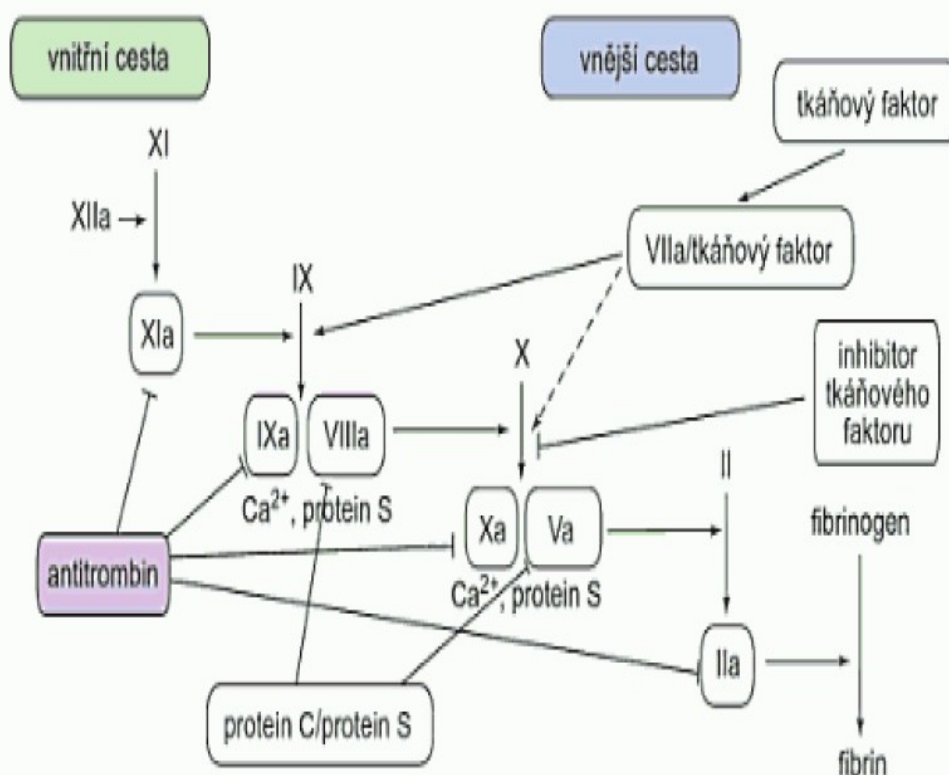
| |
|--|
| Silné rizikové faktory (OR – odds ratio > 10) |
| <ul style="list-style-type: none">• Fraktura kyčle a stehenní kosti• Operace - náhrada kyčelního a kolenního kloubu• Velké nitrobřišní a pánevní operace• Velké trauma• Poranění míchy |
| Střední rizikové faktory (OR – odds ratio 2–9) |
| <ul style="list-style-type: none">• Artroskopická operace kolena• Centrální žilní katetr• Chemoterapie• Městnavé srdeční selhání a respirační selhání• Hormonální substituční léčba, hormonální antikoncepce• Maligní onemocnění• Cévní mozková příhoda• Předchozí anamnéza TEN• Těhotenství a šestinedělí |
| Slabé rizikové faktory (OR – odds ratio < 2) |
| <ul style="list-style-type: none">• Pobyt na lůžku > 3 dny• Dlouhodobé sezení (cestování letadlem)• Zvyšující se věk• Laparoskopická operace• Obezita• Varixy dolních končetin |

Poznámka: Anderson F.A. Jr. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003.

1.3. Hereditární rizikové faktory žilního tromboembolismu

Hereditární rizikové faktory zahrnují genetické mutace a genové polymorfismy postihující koagulační faktory a jejich inhibitory. Za normální situace je proces koagulace regulován systémem aktivátorů a inhibitorů koagulačních faktorů, které udržují procesy koagulace a fibrinolýzy v rovnováze. Koagulační kaskáda a základní vztahy mezi jednotlivými koagulačními faktory a jejich inhibitory jsou ve stručnosti znázorněny na obr. 1.

Obr. 1 – Schematické znázornění aktivace a inhibice koagulační kaskády.



Poznámka: Přejato z VOJÁČEK, Jan a Martin MALÝ. 2004. *Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi*.

Podle mechanismu, kterým dochází k navození hyperkoagulačního stavu, můžeme vrozené trombofilní stavy rozdělit do tří skupin. První skupinu tvoří mutace genů pro koagulační faktory. Tyto mutace způsobují zvýšení hladiny nebo aktivity příslušného koagulačního faktoru, což vede k akceleraci koagulační kaskády. Druhá skupina zahrnuje mutace v genech pro inhibitory koagulace způsobující kvalitativní nebo kvantitativní defekty inhibitorů koagulace. Snížená funkce nebo snížené množství inhibitorů koagulace způsobuje hyperkoagulační stav v důsledku protražované aktivace koagulačních faktorů. Poslední skupinu tvoří geneticky podmíněné defekty faktorů fibrinolytického systému. Přehled hereditárních trombofilií v kontextu mechanismu jejich účinku shrnuje tab. 2.

Tab. 2 – Rozdělení hereditárních trombofilií.

| Zvýšené hodnoty nebo zvýšená funkce koagulačních faktorů | Snížené hodnoty nebo snížená funkce inhibitorů koagulace | Abnormální fibrinolýza |
|---|--|--|
| FVL • a ostatní vzácnější vrozené příčiny APC rezistence (FV Cambridge, FV Hong Kong) Protrombin G20210A F VIII, FIX, FXI, FVII, VWF | Antitrombin III Protein C Protein S Trombomodulin TFPI | Deficit plasminogenu Snížená hladina tPA Zvýšená hladina PAI-1 |

Poznámky: FVL – faktor V Leiden; APC rezistence – rezistence na aktivovaný protein C; tPA – tkáňový aktivátor plasminogenu; PAI-1 – inhibitor aktivátoru plasminogenu; TFPI – inhibitor tkáňového faktoru.

Vrozené trombofilní stavy lze podle prevalence v populaci dělit na relativně časté a vzácné trombofilie. Mezi nejčastější vrozené trombofilní stavy patří mutace faktoru V Leiden (FVL) a mutace protrombinu G20210A. Prevalence rizikových alel těchto dvou trombofilních mutací je v české populaci 5,8 – 9,9 % a řádově převyšuje výskyt ostatních vrozených trombofilních stavů (Kvasnička T. et al., 2014). S ohledem na výši relativního rizika TEN asociovaného s konkrétní trombofilní mutací můžeme rozřadit hereditární trombofilní stavy na trombofilie s vysokým rizikem žilního tromboembolismu (např. deficit antitrombinu III) a trombofilie s pouze malým navýšením rizika TEN. Při posuzování rizika žilního tromboembolismu u jednotlivých hereditárních trombofilií je nutné vždy zohlednit i genotyp. Pacienti s heterozygotní variantou mají nižší relativní riziko TEN při srovnání s pacienty s homozygotní variantou. U některých vrozených trombofilií se však prakticky setkáváme pouze s heterozygotním genotypem, protože homozygotní varianta trombofilní mutace je neslučitelná se životem (např. homozygotní mutace antitrombinu III - typ I). Obecně lze zjednodušeně konstatovat, že hereditární trombofilie s vyšší četností v populaci mají nižší relativní riziko TEN a naopak, hereditární trombofilie s nižším výskytem v populaci jsou provázány vyšším rizikem TEN. Rozdělení, výskyt a riziko TEN jsou uvedeny v tab. 3.

Tab.3 - Prevalence a relativní rizika TEN nejčastějších hereditárních trombofilií.

| Trombofilie | Prevalence v populaci | Prevalence u pacientů s TEN | Relativní riziko TEN |
|------------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| FVL | 4,8 % | 18,8 % | |
| heterozygot | | | 3-7x |
| homozygot | | | 80x |
| Protrombin G20210A | 2,7 % | 7,1 % | 3x |
| Antitrombin III I. typ | 0,2 % | 3 % | 8-10x |
| Protein C | 0,3 % | 3,7 % | 7-10x |
| Protein S | 0,7 % | 2,3 % | 8-10x |

Poznámky: FVL – faktor V Leiden

Mutace faktoru V Leiden

Mutace faktoru V Leiden (FVL) je způsobena bodovou mutací v genu pro faktor V. Tento gen je lokalizován na chromozomu 1 (1q23). Při této mutaci dochází k záměně guaninu za adenin na pozici 1691, exon 10 (FV G1691A). V důsledku této mutace dochází ke změně aminokyseliny v polypeptidovém řetězci na pozici 506 (arginin→glutamin) a tím k zablokování vazby aktivovaného proteinu C na aktivovaný faktor V. Rezistence aktivovaného faktoru V na inhibiční účinek aktivovaného proteinu C je označována jako APC rezistence. I přesto, že je nejčastější příčinou APC rezistence faktor V Leiden, může být tento stav vyvolán i jinou bodovou mutací v genu pro faktor V. Mezi tyto mutace patří FV Cambridge (bodová mutace G1091C), FV Hong Kong (bodová mutace FV typická pro asijskou populaci), FV HR2 haplotyp (bodová mutace A4070G). Všechny tyto mutace způsobují jen mírnou APC rezistenci. Kromě mutací FV může APC rezistenci způsobit i vysoká hladina faktoru VIII, nízká hladina proteinu S nebo podávání hormonální antikoncepce. APC rezistenci lze diagnostikovat pomocí tzv. APC testu. V případě negativního nálezu můžeme s jistotou vyloučit přítomnost mutace FVL, ale v případě pozitivity je nutné verifikovat mutaci faktoru V Leiden molekulárně-biologickými metodami - PCR diagnostikou. V populaci se častěji setkáme s heterozygotní genotypovou konstitucí. Způsob dědičnosti je autozomálně dominantní. Jedná se o nejčastější hereditární trombofilní mutaci v evropské populaci. V české populaci je prevalence FVL 4,5 – 6,5 % (Kvasnička T. et al., 2014, Khan S. and J.D. Dickerman, 2006, Donahue B.S., 2004).

Mutace protrombinu G20210A

Mutace protrombinu G20210A je charakterizována bodovou mutací v genu pro protrombin, který je lokalizován na 11. chromozomu (11p11-q12). Pro tuto mutaci je typická záměna guaninu za adenin v poloze 20210 (G20210A) v protrombinovém genu. Jedná se o mutaci s autosomálně dominantní dědičností, která se vyskytuje zejména v evropské populaci, naopak je extrémně vzácná v africké a asijské populaci. Přítomnost mutovaného genu je spojena se zvýšenou hladinou protrombinu v krvi. Protrombin je koagulační faktor, který je konvertován komplexem protrombinázy na trombin. Nositel heterozygotní konstituce mutace protrombinu G20210A je často asymptomatický. Riziko rozvoje klinicky manifestní TEN se však zvyšuje při kombinaci této trombofilní mutace s jiným trombofilním stavem. Kombinace heterozygotní mutace protrombinu G20210A s heterozygotní variantou FVL zvyšuje riziko TEN 20x. Pokud se prokáže heterozygotní mutace protrombinu G20210A u ženy užívající hormonální antikoncepci, zvyšuje se riziko TEN u této ženy až 15x. Výskyt mutace protrombinu G20210A je v české populaci 1,3 – 3,4 % (Kvasnička T. et al., 2014, Khan S. and J.D. Dickerman, 2006).

Deficit proteinu C

Gen kódující protein C se nachází na chromozomu 2 (2q13-q14). Více než 200 mutací bylo popsáno v genu pro protein C. Dědičnost této mutace je autozomálně dominantní. Deficit proteinu C rozdělujeme na 2 typy. Typ I je charakterizován sníženou hladinou proteinu C v krvi. U typu II nacházíme sice normální hladinu proteinu C v krvi, ale protein C má sníženou funkční aktivitu. Protein C je plasmatický glykoprotein, který patří mezi inhibitory koagulace. Po navázání trombinového komplexu (trombin + trombomodulin) na inaktivní protein C dojde ke vzniku aktivovaného proteinu C, který inaktivuje faktor V a faktor VIII. K inhibici faktoru V a faktoru VIII je zapotřebí jako kofaktor protein S. Pro nositele této vrozené trombofilie je riziko vzniku žilního tromboembolismu v průběhu života až 50 % (Khan S. and J.D. Dickerman, 2006).

Deficit proteinu S

Gen pro protein S je lokalizovaný na chromozomu 3 (3p11.1-3q11.2). Doposud bylo identifikováno 157 různých mutací tohoto genu, které jsou většinou unikátní pro jednotlivé geneticky zatížené rodiny. I v případě deficitu proteinu S je

dědičnost autozomálně dominantní. Deficit proteinu S můžeme rozdělit do 3 typů. Typ I je charakterizován poklesem hladiny celkového i volného antigenu a poklesem funkční aktivity. Typ II je provázen normální hladinou celkového i volného antigenu, ale poklesem funkční aktivity (funkční deficit). V případě typu III prokážeme normální hodnoty celkového antigenu, ale snížené hodnoty volného antigenu provázené poklesem funkční aktivity. Protein S působí jako kofaktor a zvyšuje účinnost štěpení faktoru V a faktoru VIII aktivovaným proteinem C. Protein S má schopnost inhibovat některé faktory (faktor V, faktor VIII, faktor X) nezávisle na proteinu C (Khan S. and J.D. Dickerman, 2006).

Deficit antitrombinu III

Deficit antitrombinu III je způsoben mutacemi v genu pro antitrombin, který se nachází na chromozomu 1 (q23-25). Způsob dědičnosti je autozomálně dominantní. Deficit antitrombinu III typ I je charakterizován kvantitativním nedostatkem antitrombinu provázený poklesem hladiny antitrombinu a sníženou funkční aktivitou. Naopak typ II je považován za kvalitativní deficit antitrombinu III s normální hladinou antitrombinu, ale sníženou funkční aktivitou. Specifickým deficitem antitrombinu je typ III způsobený alterací vazby antitrombinu na heparin. Antitrombin III ireverzibilně blokuje aktivované koagulační faktory XII, XI, X, IX a trombin. Inaktivační působení antitrombinu III významně potencuje heparin (Khan S. and J.D. Dickerman, 2006).

Zvýšená hladina inhibitoru aktivátoru plasminogenu

Gen pro inhibitor aktivátoru plasminogenu (PAI-1) je lokalizován na chromozomu 7 (q21.3-22). V promotoru genu pro PAI-1 se vyskytuje polymorfismus označovaný jako 4G/5G, přičemž alela 4G je asociována s vyšší transkripční aktivitou a alela 5G naopak s nižší transkripční aktivitou. Vyšší hladiny PAI-1 bývají pozorovány při hyperkoagulačních stavech. PAI-1 inhibuje tkáňový inhibitor plasminogenu, čímž inhibuje celý proces fibrinolýzy (Khan S. and J.D. Dickerman, 2006).

1.4. Hodnocení rizika TEN

Riziko žilního tromboembolismu se u chirurgických pacientů pohybuje v širokém rozmezí v závislosti na přítomnosti získaných a vrozených rizikových faktorů u konkrétního pacienta. Často pozorujeme kombinaci několika rizikových faktorů, které se podílejí na výsledném riziku TEN v pooperačním období. K hodnocení pooperačního rizika žilního tromboembolismu se používají různé skórovací systémy umožňující stratifikaci pacientů. Principem stratifikace je rozřídění pacientů do obecně respektovaných skupin na základě množství a závažnosti přítomných rizikových faktorů. Modely pro hodnocení rizika žilního tromboembolismu jsou dnes označovány zkratkou RAM (risk assessment model).

Ideální RAM by měl splňovat následující kritéria (Spyropoulos A.C., 2010).

- měl by umožňovat správnou identifikaci pacientů dosahujících při nezajištění profylaxe prahového rizika rozvoje TEN
- měl by správně předpovídat míru rizika a tím umožnit uplatnění lépe přizpůsobených tromboprophylaktických opatření
- měl by spolehlivě vyloučit nemocné bez relevantního poměru rizika a přínosu
- měl by být založen na důkazech
- měl by projít validací a být metodologicky transparentní
- měl by být přiměřeně jednoduchý, aby mohl být využit v praxi

Respektovaným skórovacím systémem k hodnocení rizika pooperační TEN patří Caprinioho RAM. Míra rizika pooperačního žilního tromboembolismu je vyjádřena počtem bodů, které jsou výsledkem součtu bodových hodnot jednotlivých rizikových faktorů u konkrétního pacienta. Na základě dosaženého skóre je pacient přiřazen do jedné ze 4 rizikových skupin a doporučena vhodná profylaxe TEN. Caprinioho RAM byl validizován na souboru více než 8 tis. pacientů (Bahl V. et al., 2010).

Tab. 3 – Caprini risk assessment model.

| 1 Point | 2 Points | 3 Points | 5 Points |
|--|--------------------------------|--|----------------------------------|
| Age 41-60 y | Age 61-74 y | Age \geq 75 y | Stroke (<1 mo) |
| Minor surgery | Arthroscopic surgery | History of VTE | Elective arthroplasty |
| BMI > 25 kg/m ² | Major open surgery (>45 min) | Family history of VTE | Hip, pelvis, or leg fracture |
| Swollen legs | Laparoscopic surgery (>45 min) | Factor V Leiden | Acute spinal cord injury (<1 mo) |
| Varicose veins | Malignancy | Prothrombin 20210A | |
| Pregnancy or postpartum | Confined to bed (>72 h) | Lupus anticoagulant | |
| History of unexplained or recurrent spontaneous abortion | Immobilizing plaster cast | Anticardiolipin antibodies | |
| Oral contraceptives or hormone replacement | Central venous access | Elevated serum homocysteine | |
| Sepsis (<1 mo) | | Heparin-induced thrombocytopenia | |
| Serious lung disease, including pneumonia (<1 mo) | | Other congenital or acquired thrombophilia | |
| Abnormal pulmonary function | | | |
| Acute myocardial infarction | | | |
| Congestive heart failure (<1 mo) | | | |
| History of inflammatory bowel disease | | | |
| Medical patient at bed rest | | | |

1.5. Možnosti profylaxe žilního tromboembolismu

Teoretické možnosti, jak ovlivnit vznik žilní trombózy, můžeme odvodit z příčinných faktorů TEN označovaných jako Virchowova trias. Principiálně se jedná o opatření

- ovlivňující průtok krve žilním systémem a snižující žilní stázu
- zabraňující poškození endotelu
- ovlivňující funkci destiček a koagulační kaskádu

Často používanou klasifikací profylaxe žilního tromboembolismu je dělení na nefarmakologickou profylaxi a farmakologickou profylaxi.

Nefarmakologická profylaxe zahrnuje fyzikální metody ovlivňující průtok krve žilním systémem. Nejjednodušším opatřením je prostá elevace dolních končetin 15 stupňů nad úroveň pravé srdeční síně. Velice účinným a poměrně jednoduchým opatřením je pasivní a aktivní cvičení po operaci s časnou plnou mobilizací pacienta. Standardně užívanou profylaktickou metodou je elastická komprese dolních končetin. Nejeftivněji je dosažena elastická komprese na dolních končetinách aplikací elastických antitrombotických punčoch s definovaným svěrem (tzv. gradient compression stocking). Tyto punčochy dokážou vytvořit kontinuální definovanou kompresi lišící se v jednotlivých částech dolní končetiny. Mezi sofistikovanější fyzikální profylaktické metody patří pneumatická komprese s variantou sekvenční pneumatické komprese. Principem je sekvenční insuflace a desuflace manžet naložených na dolní končetinu. Na principu fyzikální profylaxe fungují i pomůcky typu foot pump nebo i recentně testované neuromuskulární elektrostimulační pomůcky (Summers J.A. et al., 2015).

Farmakologická profylaxe je v dnešní době poměrně rozšířená pro její vysokou účinnost, poměrně vysokou bezpečnost (při dodržení indikačních kritérií) a relativně jednoduchou aplikaci. Nejčastěji je v chirurgii k farmakologické profylaxi používán nefrakcionovaný heparin (UFH) nebo nízkomolekulární heparin (LMWH). Perorální profylaxe kys. acetylsalicylovou má jen omezené indikace v chirurgii, častěji se s touto formou profylaxe můžeme setkat na ortopedii.

Účinnost nefarmakologické i farmakologické profylaxe u chirurgických pacientů byla ověřena v několika klinických studiích.

Přehled metod:

Elastické kompresivní punčochy

- snížení výskytu HŽT o 65 %; výskyt kožních komplikací u chirurgických pacientů nízký; profylaktický účinek se zvyšuje při kombinaci s jinou profylaktickou metodou; je doporučeno použití vysokých elastických punčoch; nebyl ale verifikován statisticky významný rozdíl ve snížení rizika HŽT mezi vysokými a nízkými elastickými punčochami (Sachdeva A. et al., 2010, Wade R. et al., 2016)

Intermitentní (sekvenční) pneumatická komprese

- snížení rizika HŽT o 50 – 60 %; náročné pro pacienta; vyžaduje přístrojové vybavení; v kombinaci s farmakologickou profylaxí může snižovat riziko krvácení při zachování antitrombotického účinku (Pavon J.M. et al., 2016)

Foot pump

- pouze jednotlivé klinické studie hodnotící účinnost metody s rozdílnými výsledky (Sakai T. et al., 2016, Warwick D. et al., 2002); vyžaduje přístrojové vybavení; potenciální benefit u pacientů s kontraindikací farmakologické profylaxe a imobilizací dolní končetiny (zevní fixatér)

Nefrakcionovaný heparin (UFH)

- snížení výskytu PE o 41 % a snížení fatální PE o 47 %; provázeno zvýšením rizika krvácení - zvýšení výskytu tzv. nefatálního krvácení o 57 %; jednoduchá aplikace; (Hill J. et al., 2010, Gould M.K. et al., 2012)

LMWH

- snížení rizika TEN o 70 %, včetně snížení rizika PE; snížení rizika úmrtí; dvojnásobné zvýšení rizika krvácení a tvorby hematomu; jednoduchá aplikace, možnost domácí aplikace (Hill J. et al., 2010, Gould M.K. et al. 2012)

1.6. Doporučení profylaxe TEN v perioperačním období

9. doporučení ACCP pro antitrombotickou léčbu a prevenci žilního tromboembolismu u chirurgických pacientů (Gould M.K. et al., 2012)

- Všeobecná chirurgie, břišní a pánevní chirurgie
 - Pacienti s velmi nízkým rizikem TEN (riziko TEN < 0,5 %; Caprini skóre 0) nejsou indikováni ani k farmakologické (1B), ani k mechanické (2C) profylaxi, pouze časná mobilizace.
 - Pacienti s nízkým rizikem TEN (riziko TEN ~ 1,5 %; Caprini skóre 1-2) jsou indikováni k mechanické profylaxi (2C), preferenčně intermitentní pneumatická komprese.

- Pacienti se středním rizikem TEN (riziko TEN ~ 3,0 %; Caprini skóre 3-4) bez rizikových faktorů závažného krvácení jsou indikováni k farmakologické profylaxi LMWH (2B) nebo UFH (2B) nebo k mechanické profylaxi (2C), preferenčně intermitentní pneumatická komprese.
- Pacienti se středním rizikem TEN (riziko TEN ~ 3,0 %; Caprini skóre 3-4) s vysokým rizikem pooperačního krvácení jsou indikováni k mechanické profylaxi (2C), preferenčně intermitentní pneumatická komprese,
- Pacienti s vysokým rizikem TEN (riziko TEN ~ 6,0 %; Caprini skóre ≥ 5) bez rizikových faktorů závažného krvácení jsou indikováni k farmakologické profylaxi LMWH (1B) nebo UFH (1B) a současně k mechanické profylaxi intermitentní pneumatickou kompresí nebo elastickými kompresními punčochami (2C).
- Pacienti s vysokým rizikem TEN (riziko TEN ~ 6,0 %; Caprini skóre ≥ 5) podstupující břišní nebo pánevní operaci pro nádorové onemocnění, kteří nemají vysoké riziko pooperačního krvácení, jsou indikováni k prodloužené profylaxi žilního tromboembolismu (4 týdny) LMWH (1B).
- Pacienti s vysokým rizikem TEN (riziko TEN ~ 6,0 %; Caprini skóre ≥ 5) a s vysokým rizikem pooperačního krvácení jsou indikováni k mechanické profylaxi (2C), preferenčně intermitentní pneumatické kompresi dokud nepomine riziko krvácení a poté přidat farmakologickou profylaxi.
- Pacienti s vysokým rizikem TEN (riziko TEN ~ 6,0 %; Caprini skóre ≥ 5), u kterých jsou LMWH a UFH kontraindikovány nebo nejsou k dispozici a kteří nemají vysoké riziko pooperačního krvácení, jsou indikováni k profylaxi nízkými dávkami aspirinu (2C), fondaparinu (2C) nebo mechanické profylaxi, preferenčně intermitentní pneumatická komprese (2C).

Zavedením profylaxe TEN na základě předchozího doporučení můžeme dosáhnout významného snížení rizika výskytu pooperačního žilního tromboembolismu při současném zachování nízkého rizika pooperačního krvácení.

2. Vymezení cílů práce, stanovení hypotéz

Cíle práce

Cíl č. 1

Zmapovat výskyt dvou nejčastějších trombofilních mutací (FVL a protrombin G20210A) v souboru chirurgických pacientů a posoudit jejich význam pro riziko pooperační TEN.

Cíl č. 2

Validovat modifikovaný skórovací systém RAM-ČSTH určený ke zhodnocení pooperačního rizika TEN u chirurgických pacientů, který byl vypracovaný Českou společností pro trombózu a hemostázu JEP.

Hypotézy

Na základě předchozích cílů jsem formuloval následující hypotézy.

Hypotéza č. 1

Klinicky manifestní pooperační tromboembolická nemoc je častější v souboru pacientů s trombofilními mutacemi než v souboru pacientů bez trombofilních mutací.

Hypotéza č. 2

Sledované dědičné trombofilní stavy se podílejí na zvýšené reaktivní pooperační trombofilii a jsou asociovány s vyššími hodnotami laboratorních biomarkerů trombogeneze.

Hypotéza č. 3

Hodnocení výše rizika pooperační TEN na základě předoperačně vyplněného dotazníku RAM-ČSTH je plně dostačující pro stratifikaci pacientů před chirurgickým výkonem.

Hypotéza č. 4

Všichni pacienti s maligním onemocněním budou splňovat podle RAM kritéria zařazení mezi pacienty s vysokým rizikem pooperační TEN.

Hypotéza č. 5

Pacienti s vyšším rizikem TEN dle RAM budou mít vyšší hodnoty laboratorních biomarkerů trombogeneze.

3. Popis použitých metod, včetně statistických

Metodika

Klinická část studie byla realizována na lůžkové i ambulantní části I. chirurgické kliniky VFN a 1. LF UK v Praze. Veškerá laboratorní vyšetření, vč. genetického (vč. izolace DNA, PCR, restriční analýzy a elektroforézy), byla provedena v laboratořích TC ÚLBLD.

Projekt svými charakteristikami odpovídal prospektivní observační studii se souborem pacientů z I. chirurgické kliniky, kteří byli zařazováni do souboru v průběhu období 1.1.2011 až 31.12.2015.

Do souboru byli zařazováni pacienti indikovaní k operaci pro benigní a maligní onemocnění, kteří splňovali příslušná indikační kritéria.

Indikační kritéria:

Benigní diagnózy

- kritéria pro zařazení pacientů: symptomatická cholecystolithiasa s indikací k elektivní laparoskopické cholecystektomii; kýla břišní stěny (tříselná kýla, pupeční kýla, kýla v jizvě) s indikací k elektivní klasické plastice kýly
- vylučující kritéria: akutní cholecystitida, usklínutá kýla, věk < 18 nebo > 90 let, maligní onemocnění, anamnéza TEN v předchozích 6 měsících, nesouhlas nemocného se zařazením do studie

Maligní diagnózy

- kritéria pro zařazení pacientů: kolorektální karcinom s indikací k elektivní operaci; karcinom pankreatu s indikací k elektivní operaci
- vylučující kritéria: akutní operace z důvodu komplikace maligního onemocnění, věk < 18 nebo > 90 let, TEN v předchozích 6 měsících, nesouhlas nemocného se zařazením do studie

U všech nemocných bylo při přijetí projednáno zařazení do studie a získán informovaný souhlas a souhlas s genetickým vyšetřením a zároveň byl s pacientem vyplněn RAM - ČSTH dotazník a vyhodnoceno individuální riziko TEN (obr. 2). Paralelně bylo provedeno vyhodnocení rizika TEN dle Caprinioho RAM.

Předoperační příprava, operační výkon, perioperační i pooperační péče probíhala dle zvyklé klinické praxe. Způsob profylaxe TEN v pooperačním období byl zvolen na základě vyhodnocení rizika TEN a na základě doporučení vypracovaného Českou společností pro trombózu a hemostázu JEP – viz. obr. 3. K mechanické profylaxi byly použity elastické kompresivní punčochy o definované kompresi 14-15 mmHg nebo bandáž dolních končetin elastickým obvazem. Farmakologická profylaxe TEN byla v perioperačním období zajištěna aplikací LMWH dle obecných doporučení a dle SPC pro konkrétní LMWH.

Obr. 2 – Dotazník RAM-ČSTH

VYHODNOCENÍ RIZIKOVÝCH FAKTORŮ HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY (HŽT) U CHIRURGICKÝCH PACIENTŮ

VYPLŇTE NIŽE UVEDENÉ INFORMACE. JE NUTNÉ VYPLNIT DO 24 HODIN PO PŘIJETÍ.

Křestní jméno pacienta: Příjmení pacienta:

Identifikační číslo pacienta (nepovinné pole – vyplňte dle standardu nemocnice):

Věk: Pohlaví: Muž Žena

Diagnóza:

PROSÍME, VYZNAČTE VŠECHNY PŘÍSLUŠNÉ RIZIKOVÉ FAKTORY HŽT (každý rizikový faktor má hodnotu 1 bodu, není-li uvedeno jinak)

Rizikové faktory spojené s pacientem

| Onemocnění | Body |
|--|------|
| Anamnéza žilní trombózy | 3 |
| Potvrzená trombofilie – např. FV Leiden a jiné | 3 |
| Věk nad 70 let | 3 |
| Věk 61 až 70 let | 2 |
| Věk 40 až 60 let | 1 |
| Rodinná anamnéza trombózy | 1 |
| Anamnéza předchozí rozsáhlé operace | 1 |
| Předchozí nebo současná imobilizace (>72 hodin) | 1 |
| Cestování letadlem nebo pozem. dopravou v omezeném prostoru (>5 dní během jednoho týdne před přijetím) | 1 |
| Anamnéza zlomeniny páneve nebo dlouhé kosti | 1 |
| Zhoubný nádor | 1 |
| Těhotenství nebo šestinedělí (<1 měsíc) | 1 |
| Těžká infekce/sepse | 1 |
| Nehybnost pro míšní poranění | 1 |
| Obezita (>20 % ideální tělesné hmotnosti) | 1 |
| Zánětlivé onemocnění střev | 1 |
| Otoky dolních končetin a stáza | 1 |
| Infarkt myokardu / chronické srdeční selhání | 1 |
| Těžká chronická obstrukční plicní nemoc | 1 |
| Ikterus/kóma | 1 |
| Varikózní žíly dolních končetin, bérčové vředy | 1 |
| Hormonální léčba, estrogenu, vnitřní kontracepce | 1 |
| Název léku, dávkování: | 1 |

Rizikové faktory spojené s operačním nebo jiným výkonem v nemocnici

Výkon a datum:

.....

| Operace | Body |
|---|------|
| Laparoskopická operace s kapnooperitoneem (obrácená Trendelenburgova poloha)* | 1 |
| Operace plánovaná na více než 2 hodiny* | 1 |
| Probíhající velká operace (břišní nebo trvající více než 45 minut)* | 1 |
| Pánevní operace nebo totální endoprotéza velkého kloubu | 1 |
| Urgentní operace bez možnosti dalšího vyšetřování | 1 |
| Polytrauma | 1 |
| Operace závažného žilního poranění | 1 |
| Krevní transfuze | 1 |
| Centrální žilní přístup | 1 |
| Nitrožilní infuze krystaloidů (více než 5 litrů za 24 hod.) | 1 |

*Vyberte pouze jeden z výše uvedených faktorů.

SOUČET BODŮ:

Obr. 3 – Doporučení profylaxe TEN na základě vyhodnocení rizika žilní trombózy.

VYHODNOCENÍ RIZIKA HŽT A NÁVRH PROFYLAXE HŽT U CHIRURGICKÝCH PACIENTŮ

| Celkový počet bodů rizika | Incidence HŽT | Velikost rizika HŽT | Režim profylaxe |
|---------------------------|---------------|---|--|
| 0-1 | <10 % | Nízké riziko | Bez farmakologické profylaxe, pouze časná a účinná mobilizace, individuálně kompresivní punčochy |
| 2 | 10-40 % | Střední riziko | LMWH s. c. v doporučené dávce nebo fondaparinux 2,5 mg s. c. 1x denně nebo 2x 5000 j UFH s. c. |
| | 10-40 % | Střední riziko a vysoké riziko krvácení | Kompresivní punčochy či IPC |
| 3 a více | 40-80 % | Vysoké riziko | LMWH v doporučené dávce nebo fondaparinux 2,5 mg 1x denně s. c. nebo 3x 5000 j UFH s. c. denně spolu s IPC nebo kompresivními punčochami |
| | 40-80 % | Vysoké riziko a vysoké riziko krvácení | Individuální přístup + kompresivní punčochy či IPC |

LMWH = nízkomolekulární heparin; UFH = nefrakcionovaný heparin; IPC = intermitentní pneumatická komprese. Pozn.: Po plánovaných ortopedických operacích s totální náhradou kyčelního nebo kolenního kloubu je možné použít ještě dabigatran etexilát, rivaroxaban nebo warfarin. Zdravotní pojišťovny hradí ambulantní profylaxi (enoxaparinem, dalteparinem, nadroparinem a bemiparinem), v prevenci žilního tromboembolismu v perioperačním období v délce 10 dní, po vysoce rizikových operacích (totální náhrada kyčelního kloubu, endoprotéza kolenního kloubu, stav po operaci zlomeniny horního konce stehenní kosti, rozsáhlé operace pro zhoubný nádor) se doba profylaxe LMWH prodlužuje na 28 dní.

U pacientů s benigním onemocněním byl LMWH aplikován po dobu hospitalizace, u všech pacientů s maligním onemocněním byla délka pooperační farmakologické profylaxe LMWH prodloužena na 28 dní.

Laboratorní vyšetření

Sledování laboratorních markerů bylo omezeno na 30-ti denní pooperační období. Monitorace laboratorních markerů probíhalo podle dvou schémat v závislosti na diagnóze.

Benigní diagnózy

- Krevní odběry na vyšetření laboratorních markerů - vyš. č. 1: ráno před operací; vyš. č. 2: 7.-10. pooperační den; vyš. č. 3: 28.-30. pooperační den.

Maligní diagnózy

- Krevní odběry na vyšetření laboratorních markerů – vyš. č. 1: ráno před operací; vyš. č. 2: 1-3 hodiny po operaci; vyš. č. 3: 1. pooperační den; vyš. č. 4: 4.-5. pooperační den; vyš. č. 5 : 7.-10. pooperační den; vyš. č. 6: 28.-30. pooperační den.

Vzorky krve na koagulační vyšetření a vyšetření hemogramu byly odebírány z kubitální žíly do vakuových náběrovek Vacutainer™ (Becton Dickinson, Meylan Cedex, Francie) s 0,129 M Na citrátem pro koagulační vyšetření, s K3 EDTA pro stanovení hemogramu a biochemické náběrovky s gelem. Množství odebrané krve: 2,7 ml do zkumavky s K3EDTA, 3x 4,5 ml citrátové krve a 1 x 4 ml sražené krve. Rozdělené vzorky plasmy a séra a izolovaná DNA byly skladovány do vyšetření při - 80 st. C.

Laboratorní markery

- KO + diff.
- markery trombogeneze: APTT, INR, TT, fibrinogen, D-dimery, antitrombin III, protein C, protein S.

Genetické vyšetření

Molekulárně genetické vyšetření trombofilních mutací FV Leiden 1691 G>A, FII protrombin 20210 G>A bylo provedeno po izolaci DNA z leukocytů (ze vzorků krve pro vyšetření hemogramu) pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR), následované analýzou křivky tání se specifickými fluorescenčně značenými hybridizačními sondami a užitím procesu FRET (fluorescence resonance energy transfer).

Sledované trombofilní mutace

- Faktor V Leiden 1691 G>A
- Protrombin 20210 G>A

Klinická observace

Klinické sledování se zaměřením na výskyt symptomatické TEN probíhalo v případě benigních onemocnění po dobu 6 měsíců po operaci, v případě maligních onemocnění bylo sledování prodlouženo na 12 měsíců. K vyhodnocení suspekce na klinicky manifestní žilní tromboembolismus byl použito hodnocení dle Wellse (Wells P.S., 2006). V případě vysokého podezření na HŽT (Wells skóre > 2 body) byla provedena bilaterální kompresní ultrasonografie žil dolních končetin. Při podezření na plicní embolii byla provedena CT plicní angiografie.

Statistická analýza

Statistické zpracování souboru bylo provedeno na ústavu BioStat. Pro zhodnocení normality byl použit Kolmogorův-Smirnovův test a Shapirův-Wilkův test. Většina sledovaných parametrů měla nenormální rozdělení. Pro hodnocení prevalence kategorických proměnných (např. FVL, F II, TEN) byl použit chí-kvadrát test. K porovnání klinických a laboratorních dat mezi skupinami pacientů s rozdílnou diagnózou jsem použil t-test pro nezávislé skupiny respektive Mann-Whitneyho test, jako neparametrickou variantu. Změny klinických a laboratorních parametrů byly testovány párovým t-testem, případně pomocí Wilcoxonova neparametrického testu. K hodnocení korelace mezi klinickými a laboratorními parametry jsem použil Spearmanův korelační koeficient. Za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$.

4. Přehled dosažených a statisticky zhodnocených vlastních výsledků

4.1. Základní charakteristika souboru a demografická data

Pacienti s benigní diagnózou

Celkem bylo do souboru pacientů s benigním onemocněním zařazeno 232 pacientů, z nichž 16 pacientů bylo vyřazeno z finálního zhodnocení kvůli odmítnutí jejich další účasti v projektu a nedokončení laboratorního monitoringu a klinické observace. Finální soubor pacientů s benigní diagnózou tvořilo tedy 216 pacientů, přičemž 90 pacientů podstoupilo laparoskopickou cholecystektomii a 126 pacientů bylo indikováno k plastice kýly břišní stěny.

Demografická data a základní parametry pacientů se symptomatickou cholecystolithiasou a kýlou břišní stěny jsou uvedeny v tabulce - Tab. 4.

Tab. 4 – Demografická data a základní parametry pacientů s benigní diagnózou.

| Pacienti | Symptomatická cholecystolithiasa průměr (SD) | Břišní kýla průměr (SD) | p |
|-------------------------------|---|----------------------------|-------------------|
| Pohlaví⁺ | 0.64 (0.48) | 0.22 (0.42) | < 0.001 |
| Věk (rok) | 50.64 (14.41) | 55.68 (15.10) | 0.015 |
| Výška (cm) | 170.46 (9.72) | 174.56 (8.39) | 0.001 |
| Váha (kg) | 75.97 (14.77) | 84.02 (13.69) | < 0.001 |
| BMI (kg/m²) | 26.02 (3.98) | 27.56 (4.35) | 0.009 |
| TK syst. (mmHg) | 123.94 (13.27) | 125.87 (13.58) | 0.300 |
| TK diast. (mmHg) | 77.67 (6.71) | 77.57 (7.47) | 0.923 |
| Puls (/min.) | 73.81 (7.77) | 73.36 (5.80) | 0.623 |

Všichni pacienti se symptomatickou cholecystolithiasou byli operováni laparoskopicky, zatímco všichni pacienti s kýlou břišní stěny podstoupili klasickou plastiku kýly. Počty pacientů podle typu břišní kýly – tříselná kýla n = 65 (51,6 %), kýla v jizvě n = 26 (20,6 %), pupeční kýla n = 17 (13,5 %), epigastrická kýla n = 17 (13,5 %), femorální kýla n = 1 (0,8 %). Plastika kýly byla provedena bez sítky n = 95 (75,4 %) nebo se sítkou n = 31 (24,6 %). Průměrná délka pooperační hospitalizace pro pacienty s oběma diagnózami byla 3 dny. Tomu odpovídala i průměrná délka profylaxe TEN – 3 dny. V průběhu 6 měsíců po operaci byla

diagnostikována symptomatická HŽT pouze u jednoho pacienta (0,5 %).
Ve sledovaném období nezemřel žádný pacient (mortalita – 0 %).

Pacienti s kolorektálním karcinomem

Celkem 243 pacientů s kolorektálním karcinomem bylo zařazeno do souboru, přičemž 38 pacientů bylo vyřazeno z finálního zhodnocení z důvodu odmítnutí další participace ve studii. Závěrečný soubor tak zahrnoval 205 pacientů. Demografická data a základní parametry pacientů s kolorektálním karcinomem jsou uvedeny v tabulce - Tab. 5. Počty pacientů podle typu operačního výkonu – pravostranná hemikolektomie n = 56 (27,4 %), resekce transversa n = 9 (4,4 %), levostranná hemikolektomie n = 16 (7,8 %), resekce sigmatu n = 32 (15,6 %), resekce rektosigmatu n = 64 (31,2 %), nízká resekce rekta n = 6 (2,9 %), abdominoperineální amputace konečníku n = 13 (6,3 %), subtotální kolektomie n = 6 (2,9 %), ostatní n = 3 (1,5 %). Klasická operace byla provedena u 180 pacientů (87,8 %), zatímco laparoskopicky byl operační výkon uskutečněn u 25 pacientů (12,2 %).

Pacienti s karcinomem pankreatu

Celkem bylo zařazeno do souboru k finálnímu zhodnocení 84 pacientů. Demografická data a základní parametry pacientů s karcinomem pankreatu jsou uvedeny v tabulce - Tab. 6. Délka operačního výkonu u pacientů s karcinomem pankreatu se lišila v závislosti na typu operace. Délka paliativní operace (průměr 69,0 min.; SD 33,0) byla statisticky signifikantně kratší než délka radikální operace (průměr 167,1 min.; SD 45,2) ($p < 0,001$). Paliativní operační výkony zahrnovaly explorativní laparotomie s/bez biopsie a event. biliodigestivní anastomózu či gastroenteroanastomózu. U některých pacientů byla součástí paliativního výkonu i ireverzibilní elektroporace tumoru pankreatu (n = 14). Typ radikální operace karcinomu pankreatu závisel na lokalizaci tumoru – pancreatoduodenectomia totalis n = 2 (6,9 %), pancreatectomia subtotalis n = 2 (6,9 %), hemipancreatoduodenectomia n = 18 (62,1 %), hemipancreatectomia l. sin. n = 7 (24,1 %).

Tab. 5 - Demografická data a základní parametry pacientů s kolorektálním karcinomem.

| Pacienti s kolorektálním karcinomem | Počet | Četnost (%) | Průměr (SD) |
|--|--------------|--------------------|--------------------|
| Celkový počet pacientů | 205 | 100 | |
| Pohlaví (ženy/muži) | 90/115 | 43.9/56.1 | |
| Věk (roky) | | | 67.5 (10.4) |
| Výška (cm) | | | 170.9 (8.7) |
| Váha (kg) | | | 81.4 (17.0) |
| BMI (kg/m ²) | | | 27.7 (4.9) |
| TK syst. (mmHg) | | | 132,9 (13,8) |
| TK diast. (mmHg) | | | 78,1 (8,4) |
| Puls (/min.) | | | 73,2 (8,7) |
| Stádium (TNM klasifikace 2011) | | | |
| stádium 0 | 14 | 6.8 | |
| stádium I | 39 | 19.0 | |
| stádium II | 86 | 42.0 | |
| stádium III | 46 | 22.4 | |
| stádium IV | 20 | 9.8 | |
| Operace | | | |
| radikální | 188 | 91.7 | |
| - délka operace (min.) | | | 156.2 (68.6) |
| paliativní | 17 | 8.3 | |
| - délka operace (min.) | | | 133.4 (50.3) |
| Mortalita | | | |
| 28 denní mortalita | 12 | 5.9 | |
| 1-roční mortalita | 33 | 8.0 | |

Poznámky: BMI – body mass index; TK – krevní tlak, TNM klasifikace – TNM klasifikace zhoubných novotvarů

Tab. 6 - Demografická data a základní parametry pacientů s karcinomem pankreatu.

| Pacienti s karcinomem pankreatu | Počet | Četnost (%) | Průměr (SD) |
|--|--------------|--------------------|--------------------|
| Celkový počet pacientů | 84 | 100 | |
| Pohlaví (ženy/muži) | 33/51 | 39.3/60.7 | |
| Věk (roky) | | | 65.42 (7.21) |
| Výška (cm) | | | 171.20 (8.26) |
| Váha (kg) | | | 78.74 (17.27) |
| BMI (kg/m ²) | | | 26.90 (4.91) |
| TK syst. (mmHg) | | | 126.49 (16.46) |
| TK diast. (mmHg) | | | 76.14 (8.71) |
| Puls (/min.) | | | 72.69 (7.80) |
| Stádium (TNM klasifikace 2011) | | | |
| stádium 0 | 1 | 1.2 | |
| stádium I | 10 | 11.9 | |
| stádium II | 18 | 21.4 | |
| stádium III | 38 | 45.2 | |
| stádium IV | 17 | 20.3 | |
| Operace | | | |
| radikální | 29 | 34.5 | |
| - délka operace (min.) | | | 167,1 (45,2) |
| paliativní | 55 | 65.5 | |
| - délka operace (min.) | | | 69,0 (33,0) |
| Mortalita | | | |
| 28 denní mortalita | 7 | 8.3 | |
| 1-roční mortalita | 40 | 47.6 | |

Poznámky: BMI – body mass index; TK – krevní tlak, TNM klasifikace – TNM klasifikace zhoubných novotvarů

4.2. Zhodnocení rizika TEN dle skórovacího modelu RAM-ČSTH

Pacienti s benigní diagnózou

Vyhodnocení rizika TEN podle skórovacího modelu RAM-ČSTH bylo provedeno společně pro všechny pacienty s benigní diagnózou i zvlášť pro podskupinu pacientů s cholecystolithiasou a břišní kýlou. (Tab. 7) Stejně tak bylo provedeno i vyhodnocení rizika TEN podle Caprinioho skórovacího modelu společně pro všechny pacienty i pro obě podskupiny benigních diagnóz zvlášť. (Tab. 8)

Tab. 7 – Hodnocení rizika TEN a stratifikace pacientů do rizikových skupin dle RAM-ČSTH.

| Stratifikace pacientů | Symptomatická cholecystolithiasa počet (%) | Břišní kýla počet (%) | Benigní diagnózy celkem počet (%) |
|--------------------------------|---|------------------------------|--|
| Nízké riziko (0-1 bod) | 11 (12,2 %) | 29 (23,0 %) | 40 (18,5 %) |
| Střední riziko (2 body) | 32 (35,6 %) | 26 (20,6 %) | 58 (26,9 %) |
| Vysoké riziko (≥ 3 body) | 47 (52,2 %) | 71 (56,3 %) | 118 (54,6 %) |

Tab. 8 – Hodnocení rizika TEN a stratifikace pacientů do rizikových skupin dle Caprinioho RAM.

| Stratifikace pacientů | Symptomatická cholecystolithiasa počet (%) | Břišní kýla počet (%) | Benigní diagnózy celkem počet (%) |
|--------------------------------|---|------------------------------|--|
| Velmi nízké riziko (0 bodů) | 0 | 0 | 0 |
| Nízké riziko (1-2 body) | 8 (8,9 %) | 17 (13,5 %) | 25 (11,6 %) |
| Střední riziko (3-4 body) | 39 (43,3 %) | 60 (47,6 %) | 99 (45,8 %) |
| Vysoké riziko (≥ 5 bodů) | 43 (47,8 %) | 49 (38,9 %) | 92 (42,6 %) |

Pearson Chi-Square - $\chi^2(2) = 2.1$, $p = 0.342$

Bylo provedeno statistické zhodnocení výskytu jednotlivých rizikových skupin odděleně v obou podsouborech pacientů s benigní diagnózou. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu jednotlivých rizikových skupin při srovnání souboru pacientů s cholecystolithiasou a souboru pacientů s břišní kýlou ($p = 0,342$). Průměrná hodnota skóre rizika TEN dle RAM-ČSTH a průměrná hodnota skóre rizika TEN dle Caprinioho RAM pro pacienty s benigní diagnózou, kolorektálním karcinomem a karcinomem pankreatu je uvedena v tab. 9. Při vzájemné komparaci všech tří podsouborů byl prokázán statisticky významný rozdíl v průměrných hodnotách skóre rizika TEN dle Caprinioho RAM. (Graf 1)

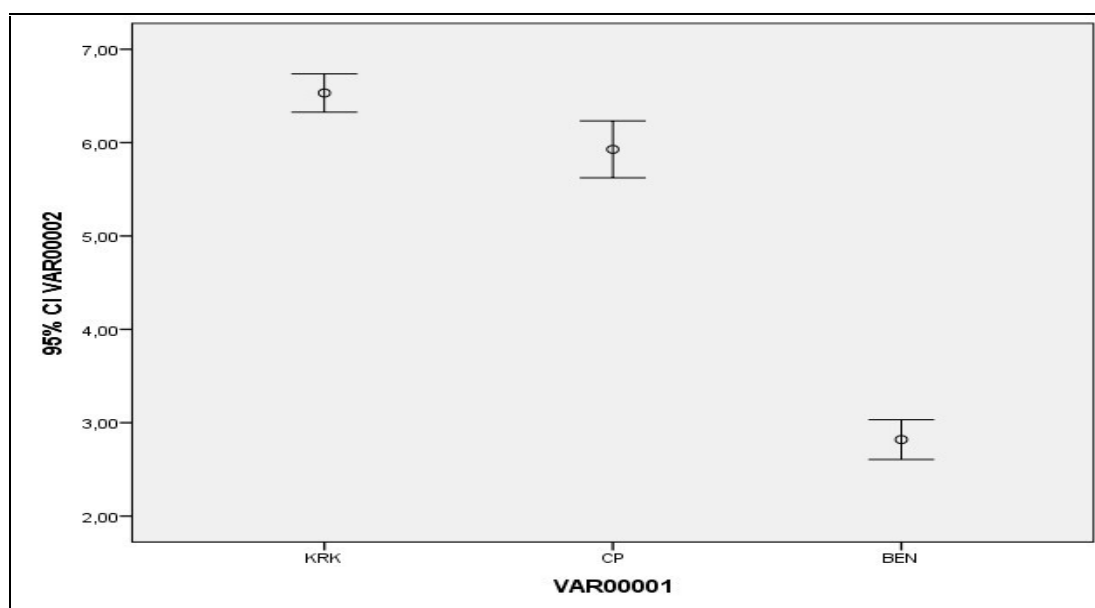
Tab. 9 – Průměrné hodnoty skóre rizika TEN dle RAM-ČSTH a dle Caprinioho RAM.

| Skórovací model | Benigní diagnózy | Kolorektální karcinom | Karcinom pankreatu | p- hodnota |
|-----------------|------------------|-----------------------|--------------------|------------|
| | průměr (SD) | průměr (SD) | průměr (SD) | |
| RAM-ČSTH | 2,82 (1,58) | 6,53 (1,49) | 5,93 (1,39) | |
| Caprinioho RAM | 4,56 (2,00) | 10,19 (1,73) | 9,33 (1,75) | $p < 0,05$ |

Poznámky: p – signifikance; SD – směrodatná odchylka

Všichni pacienti s kolorektálním karcinomem a s karcinomem pankreatu splňovali kritéria zařazení mezi pacienty s vysokým rizikem TEN při hodnocení dle RAM-ČSTH (≥ 3 body) i při hodnocení dle Caprinioho RAM (≥ 5 bodů).

Graf 1 – Průměrné hodnoty skóre rizika TEN dle Caprinioho RAM.



Poznámky: KRK – kolorektální karcinom; CP – karcinom pankreatu; BEN – benigní diagnózy.

Při zhodnocení vztahu RAM-ČSTH a Caprinioho RAM v rámci jednotlivých podsouborů pacientů s benigní diagnózou, kolorektálním karcinomem a karcinomem pankreatu byla jednoznačně verifikována statisticky významná korelace mezi oběma skórovacími modely ve všech třech podsouborech (Tab. 10)

Tab. 10 – Korelace RAM-ČSTH a Caprinioho RAM.

| | Benigní diagnózy | Kolorektální karcinom | Karcinom pankreatu | |
|------------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|------------|
| | Caprinioho RAM | | | |
| ČSTH - RAM | 0,878 < 0,001 | 0,847 < 0,001 | 0,837 < 0,001 | r_s p |

Poznámky: p – signifikance; r_s – Spearmanův korelační koeficient

4.3. Výskyt hereditárních trombofilií (FVL a protrombin G20210A)

Pacienti s benigní diagnózou

V souboru pacientů s benigní diagnózou byla diagnostikována hereditární trombofilie u 18 pacientů (8,3 %). FVL byl prokázán u 11 pacientů (5,1 %), protrombin G20210A byl prokázán u 6 pacientů (2,8 %). Současný výskyt obou mutací (FVL a protrombin G20210A) byl diagnostikován u 1 pacienta (0,4 %). Ve všech 18 případech se jednalo o heterozygotní genotyp. Hereditární trombofilie byla prokázána u 8 pacientů (8,9 %) s cholecystolithiasou a u 10 pacientů (7,9 %) s břišní kýlou.

Pacienti s kolorektálním karcinomem

Hereditární trombofilní stav byl diagnostikován u 20 pacientů (9,8 %) s kolorektálním karcinomem. FVL byl prokázán u 17 pacientů (8,3 %), zatímco protrombin G20210A byl prokázán u 3 pacientů (1,5 %). Ve všech 20 případech se jednalo o heterozygotní genotyp.

Pacienti s karcinomem pankreatu

Vrozený trombofilní stav byl prokázán u 6 pacientů (7,2 %), přičemž mutace FVL byla nalezena u 5 pacientů (6,0 %) a mutace protrombin G20210A byla nalezena u 1 pacienta (1,2 %). Vždy se jednalo o heterozygotní konstituci genotypu.

4.4. Výskyt TEN

Pooperační výskyt symptomatické TEN, včetně výskytu HŽT a PE, u pacientů s benigní diagnózou, kolorektálním karcinomem a karcinomem pankreatu je uveden v tabulce 11. Prevalence TEN u pacientů s benigní diagnózou byla vztažena k 6-ti měsíční pooperační dispenzarizaci, zatímco u pacientů s maligním onemocněním probíhala dispenzarizace 12 měsíců.

Tab. 11 – Kumulativní prevalence žilního tromboembolismu za sledované období.

| | Benigní diagnózy | Kolorektální karcinom | Karcinom pankreatu |
|-----|-------------------------|------------------------------|---------------------------|
| | počet (%) | počet (%) | počet (%) |
| TEN | 1 (0,5) | 16 (7,8) | 5 (6,0) |
| PE | 0 | 7 (3,4) | 1 (1,2) |
| HŽT | 1 (0,5) | 9 (4,4) | 4 (4,8) |

Poznámky: TEN – tromboembolická nemoc; PE – plicní embolie; HŽT – hluboká žilní trombóza.

Kolorektální karcinom

Detailní analýza vztahu vrozených trombofilních mutací a výskytu žilního tromboembolismu byla provedena pouze ve skupině pacientů s kolorektálním karcinomem. Prevalence žilního tromboembolismu se významně lišila v jednotlivých obdobích 12 měsíční pooperační dispenzarizace. Konkrétní výskyt TEN a vypočtené míry relativního rizika (OR) v jednotlivých obdobích jsou uvedeny v Tab. 12.

Tab. 12 – Výskyt TEN u pacientů s kolorektálním karcinomem v jednotlivých obdobích.

| | Pooperační období | | | OR | | |
|------------|-------------------|-------------|--------------|--------|--------|--------|
| | 1. období | 2. období | 3. období | Období | Období | Období |
| | 0-28.den | 2.-6. měsíc | 7.-12. měsíc | 1 vs 2 | 2 vs 3 | 1 vs 3 |
| TEN | 1.5 % | 5.4 % | 1.0 % | 3.82* | 0.17* | 0.66 |
| HŽT | 0 % | 3.9 % | 0.5 % | -# | 0.12* | -# |
| PE | 1.5 % | 1.5 % | 0.5 % | 1.00 | 0.33 | 0.33 |

Poznámky: OR – odds ratio; * - statisticky signifikantní $p < 0.05$; # – nelze statisticky zhodnotit

V souboru 20 pacientů s verifikovanou hereditární trombofilní mutací byla diagnostikována TEN u 3 pacientů, takže prevalence žilního tromboembolismu u pacientů s vrozenou trombofilií byla 15,0 %. Celkem 13 pacientů (7,0 %) mělo prokázanou TEN ve skupině 185 pacientů bez hereditární trombofilie. Rozdíl v prevalenci TEN u pacientů s trombofilní mutací a bez vrozené trombofilie nebyl statisticky významný ($p = 0,194$). Vliv hereditární trombofilie na výskyt TEN v období aktivní farmakologické profylaxe žilního tromboembolismu (4 týdny po operaci) a v období bez farmakologické profylaxe (2.-12. měsíc po operaci) je zhodnocen v Tab. 13.

Tab. 13 – Vliv hereditární trombofilie na výskyt TEN v období s/ bez aktivní farmakologické profylaxe.

| | Pacienti s kolorektálním karcinomem | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------|--------------|
| | Hereditární trombofilie | Hereditární trombofilie | p-hodnota* |
| | + | - | |
| | počet (%) | počet (%) | |
| Profylaktické období (0-28. den) | | | |
| TEN | 0 (0.0 %) | 3 (1.6 %) | 0.734 |
| HŽT | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | -# |
| PE | 0 (0.0 %) | 3 (1.6 %) | 0.734 |
| Post-profylaktické období (2.-12. měsíc) | | | |
| TEN | 3 (7.5 %) | 10 (2.7 %) | 0.124 |
| HŽT | 3 (7.5 %) | 6 (1.6 %) | 0.048 |
| PE | 0 (0.0 %) | 4 (1.1 %) | 0.662 |

Poznámky: * - p-hodnota chi-square testu; # – nelze statisticky zhodnotit

4.5. Laboratorní markery trombogeneze - obecně

Pacienti s benigní diagnózou

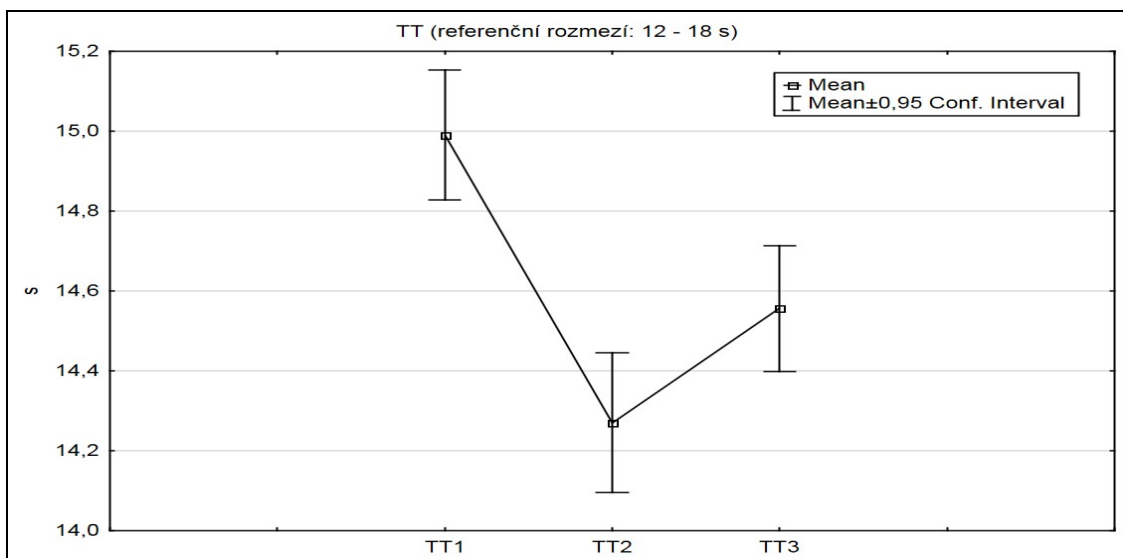
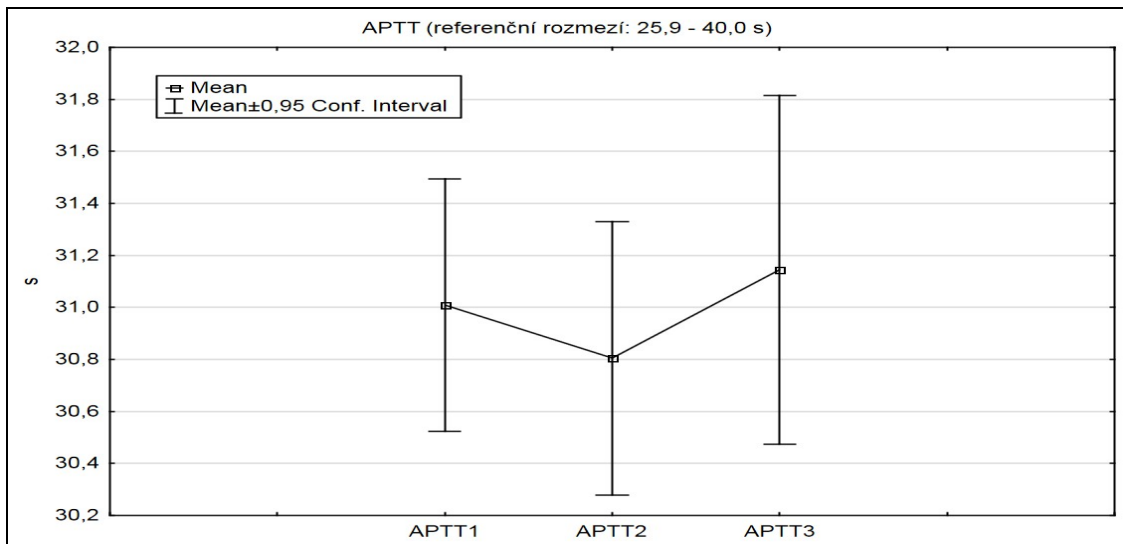
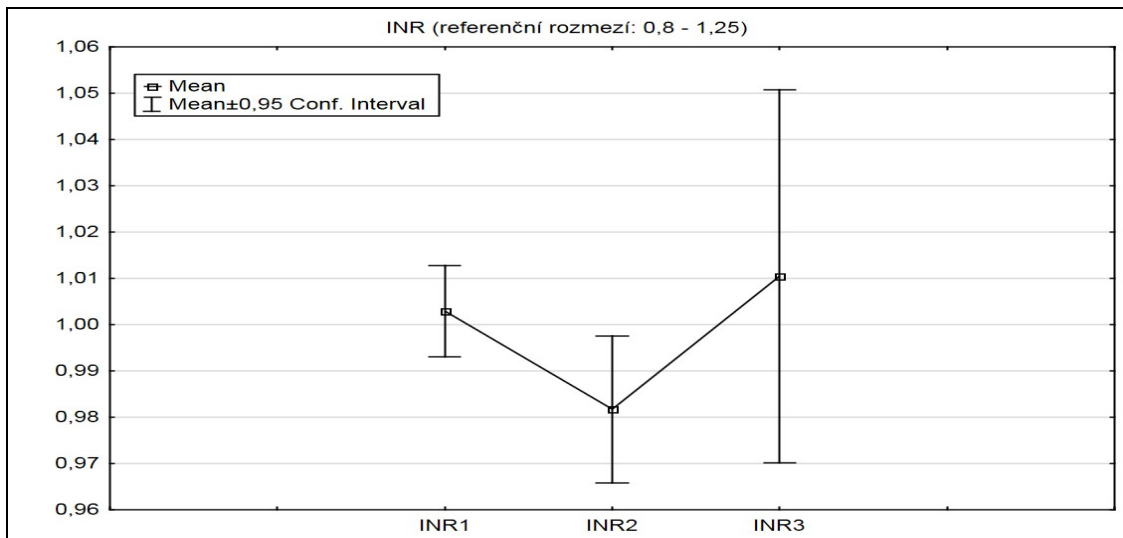
Provedli jsme statistické zhodnocení sledovaných laboratorních markerů trombogeneze a jejich komparaci.

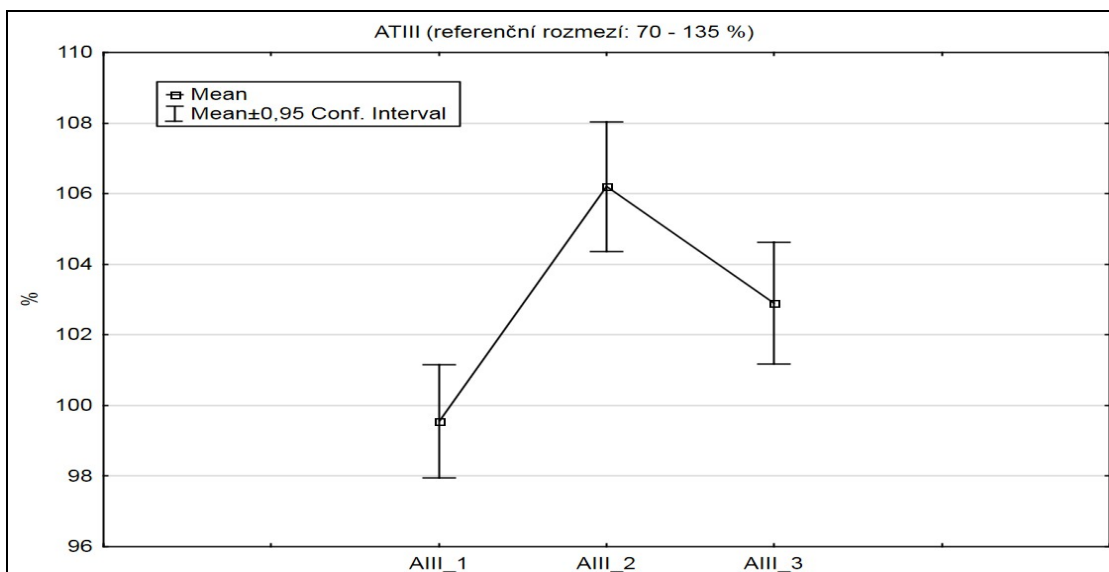
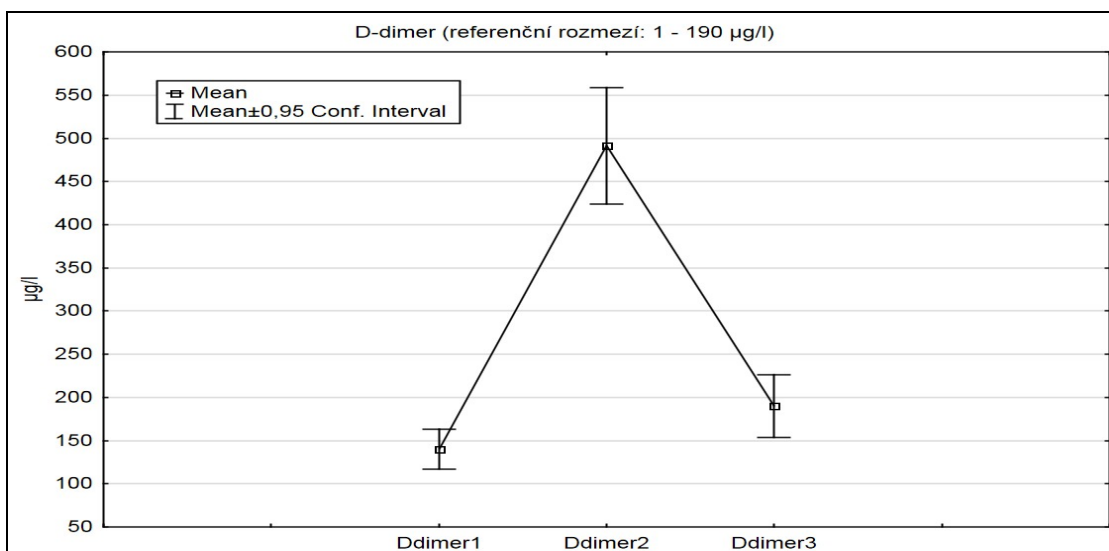
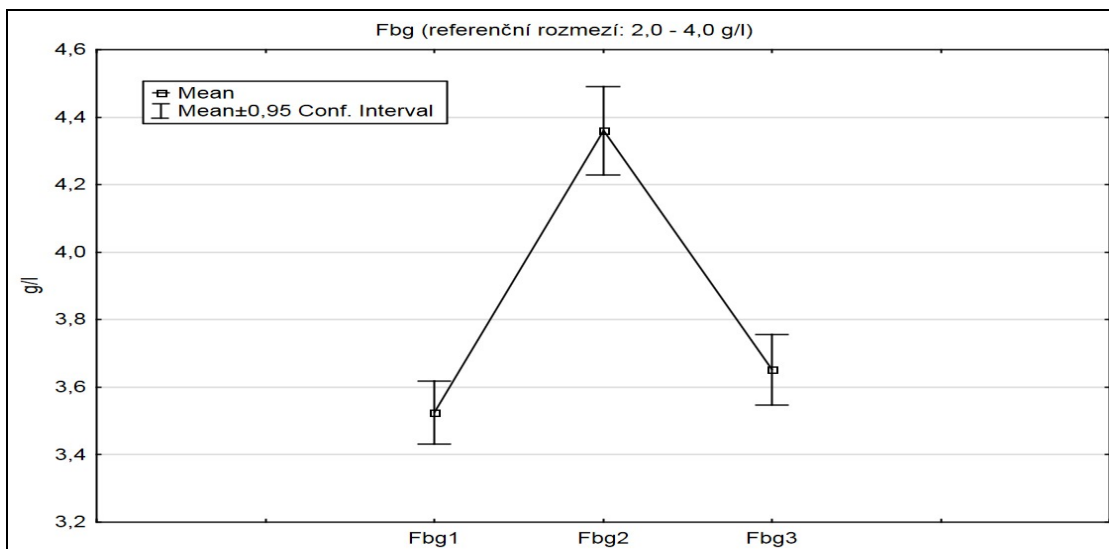
Tab. 14 – Laboratorní markery trombogeneze u pacientů s benigní diagnózou.

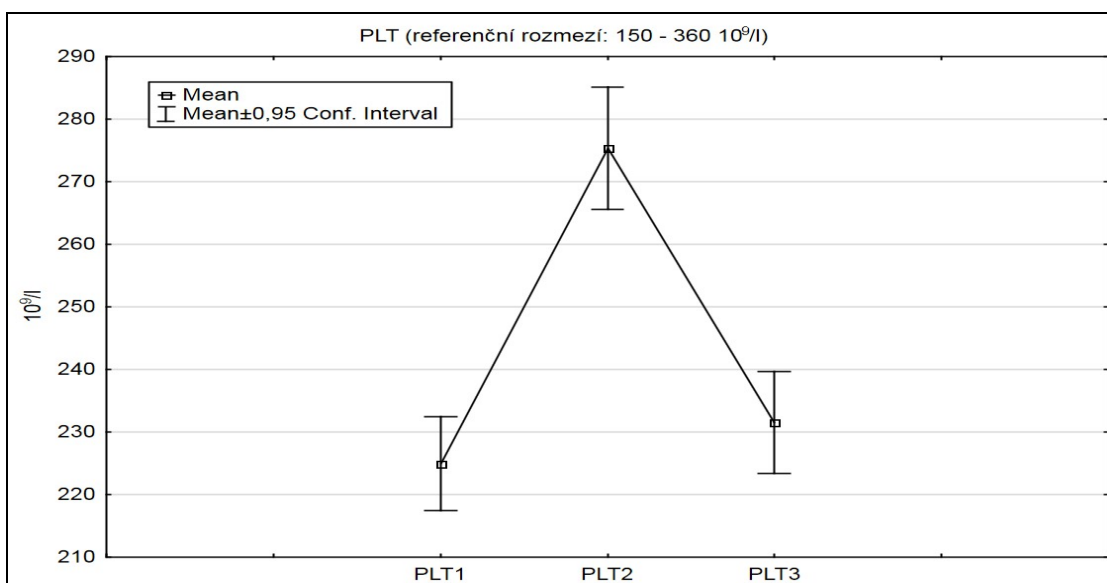
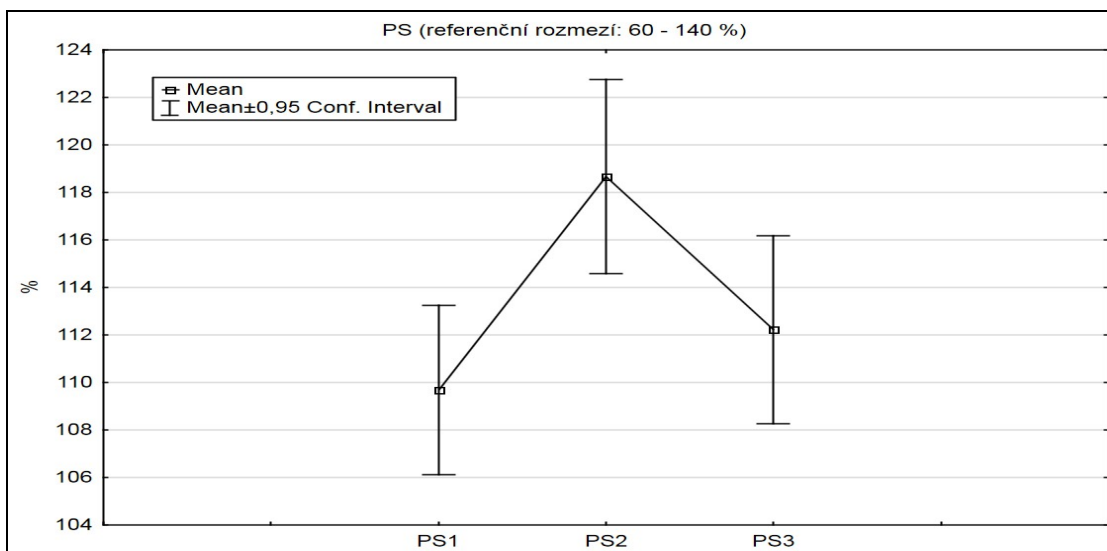
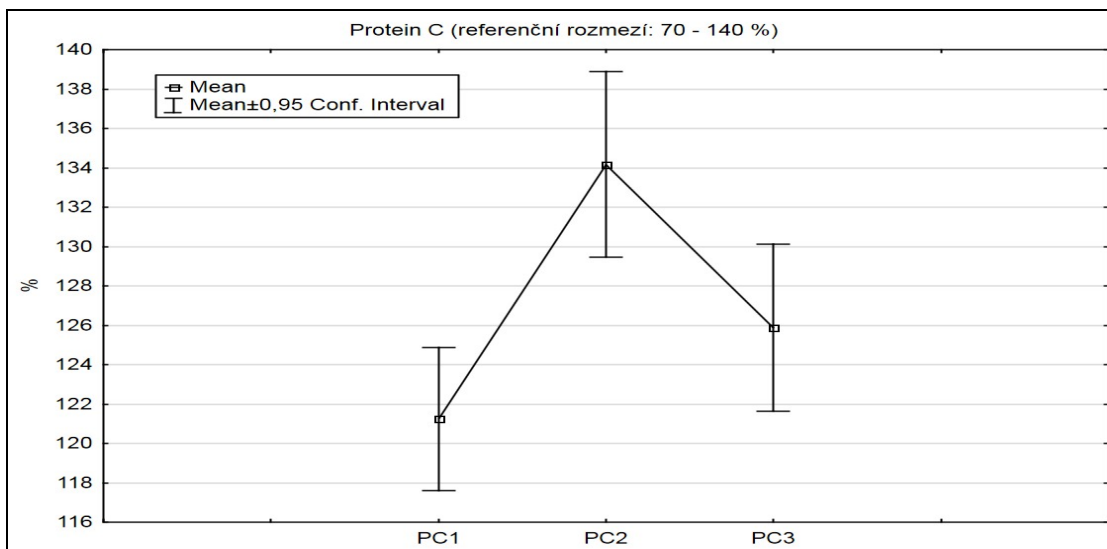
| | | Benigní diagnózy | |
|------------------------------------|----------------------|------------------|---------------------------------|
| | | průměr (SD) | p-hodnota |
| INR | INR ¹ | 1,00 (0,07) | |
| | INR ² | 0,98 (0,11) | p* = 0.001 |
| | INR ³ | 1,01 (0,28) | p _† = 0.666 |
| APTT (s) | APTT ¹ | 31,01 (3,61) | |
| | APTT ² | 30,80 (3,77) | p* = 0.104 |
| | APTT ³ | 31,14 (4,72) | p _† = 0.796 |
| TT (s) | TT ¹ | 14,99 (1,21) | |
| | TT ² | 14,27 (1,25) | p* < 0.001 |
| | TT ³ | 14,56 (1,11) | p_† < 0.001 |
| Fbg (g/l) | Fbg ¹ | 3,52 (0,70) | |
| | Fbg ² | 4,36 (0,94) | p* < 0.001 |
| | Fbg ³ | 3,65 (0,73) | p_† < 0.001 |
| D-dimer (μg/l) | D-dimer ¹ | 140,00 (171,58) | |
| | D-dimer ² | 491,28 (483,82) | p* < 0.001 |
| | D-dimer ³ | 189,97 (253,09) | p_† < 0.001 |
| AT III (%) | AT III ¹ | 99,55 (11,97) | |
| | AT III ² | 106,20 (13,13) | p* < 0.001 |
| | AT III ³ | 102,90 (12,10) | p_† < 0.001 |
| PC (%) | PC ¹ | 121,24 (27,11) | |
| | PC ² | 134,17 (33,81) | p* < 0.001 |
| | PC ³ | 125,87 (29,86) | p_† = 0.001 |
| PS (%) | PS ¹ | 109,68 (26,18) | |
| | PS ² | 118,67 (29,20) | p* < 0.001 |
| | PS ³ | 112,22 (27,59) | p _† = 0.213 |
| PLT (10 ⁹ /l) | PLT ¹ | 224,93 (55,86) | |
| | PLT ² | 275,35 (69,95) | p* < 0.001 |
| | PLT ³ | 231,52 (56,83) | p_† = 0.003 |

Poznámky: p – signifikance; p* - signifikance rozdílu hodnot¹⁻²; p_† - signifikance rozdílu hodnot¹⁻³;
SD – směrodatná odchylka

Grafy 2 - Laboratorní markery trombogeneze u pacientů s benigní diagnózou.





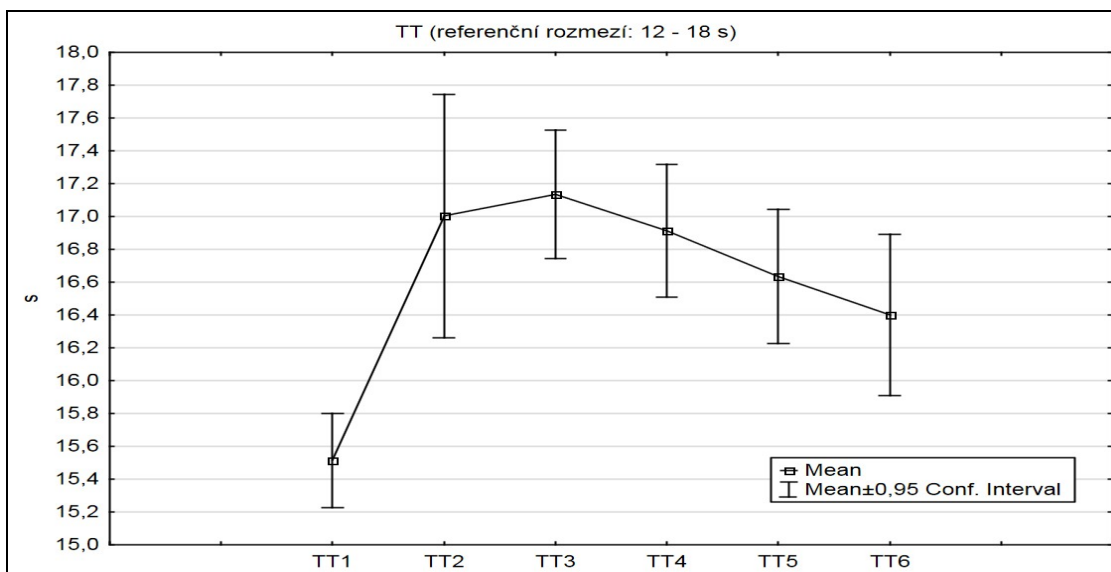
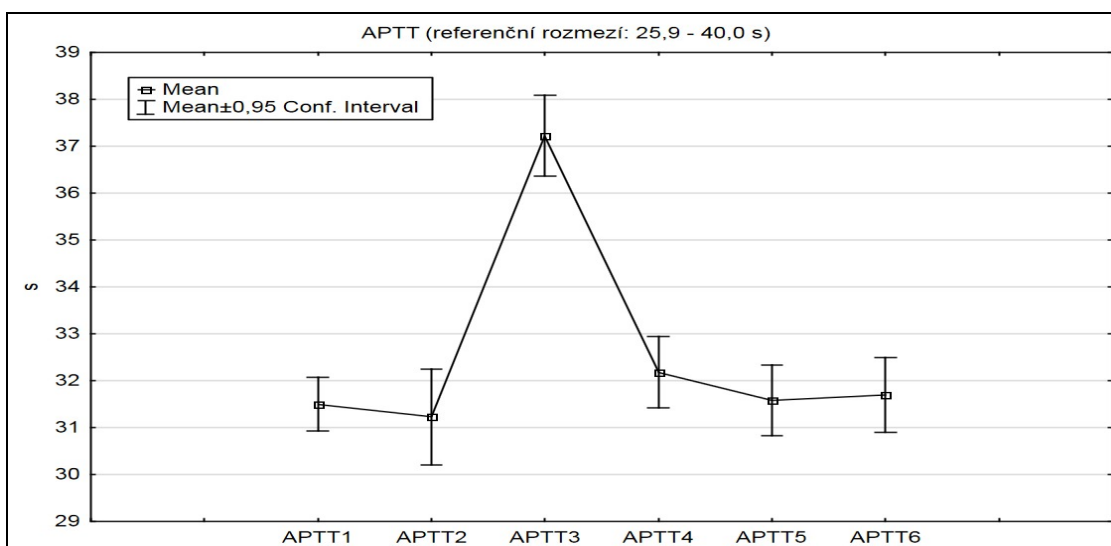
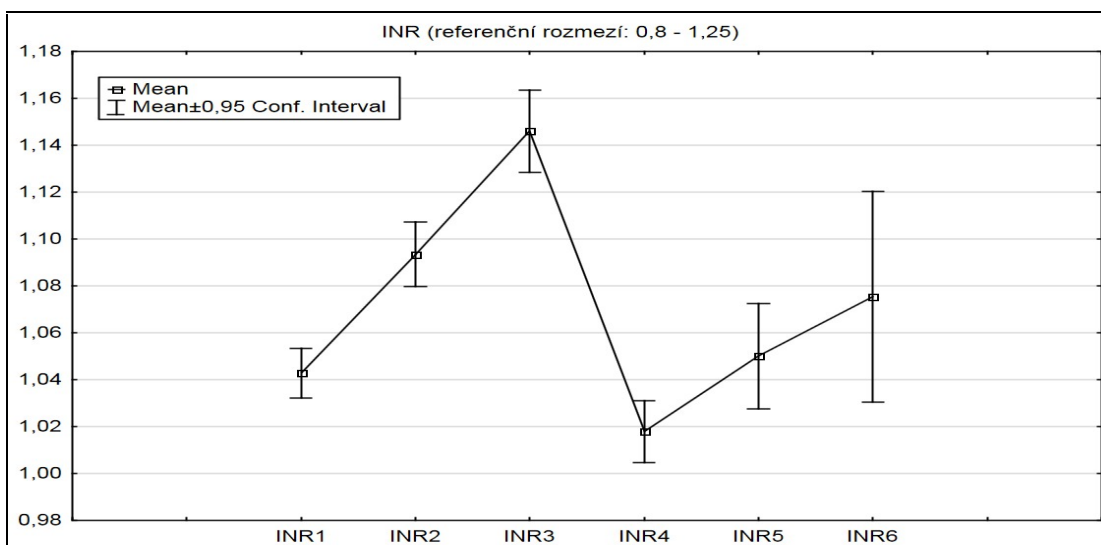


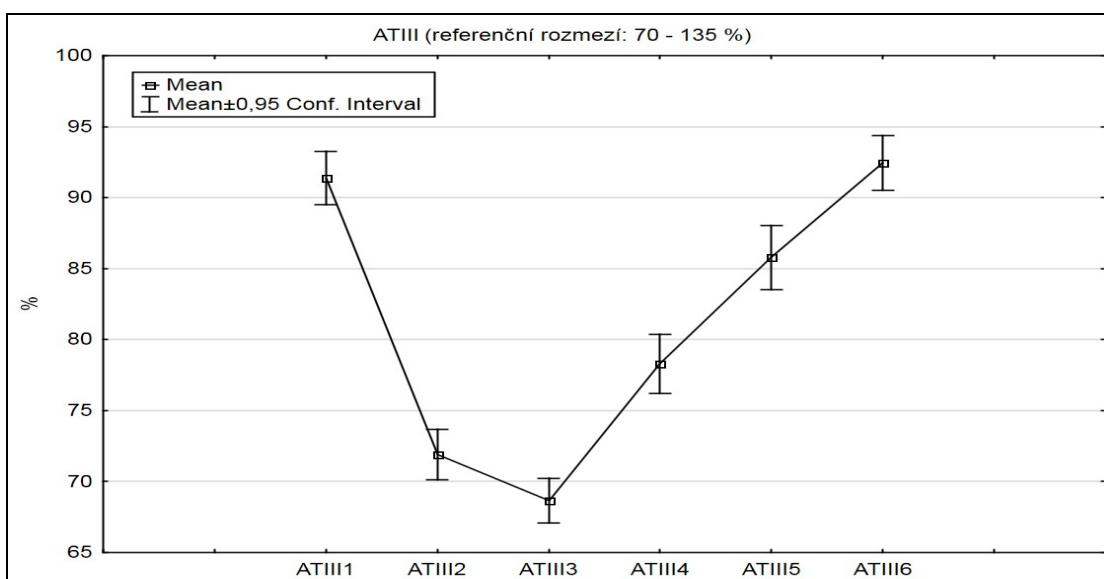
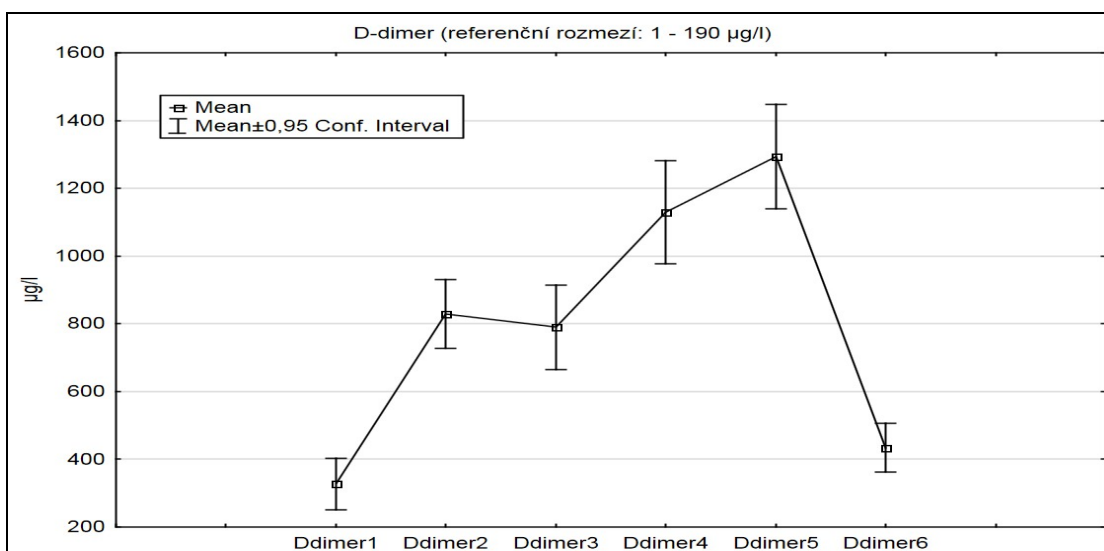
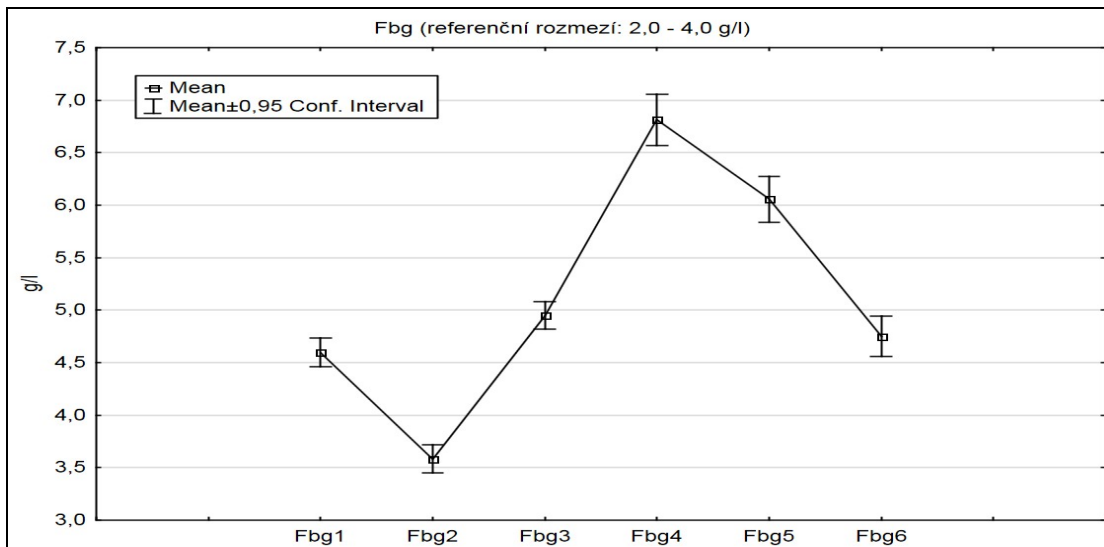
Pacienti s kolorektálním karcinomem

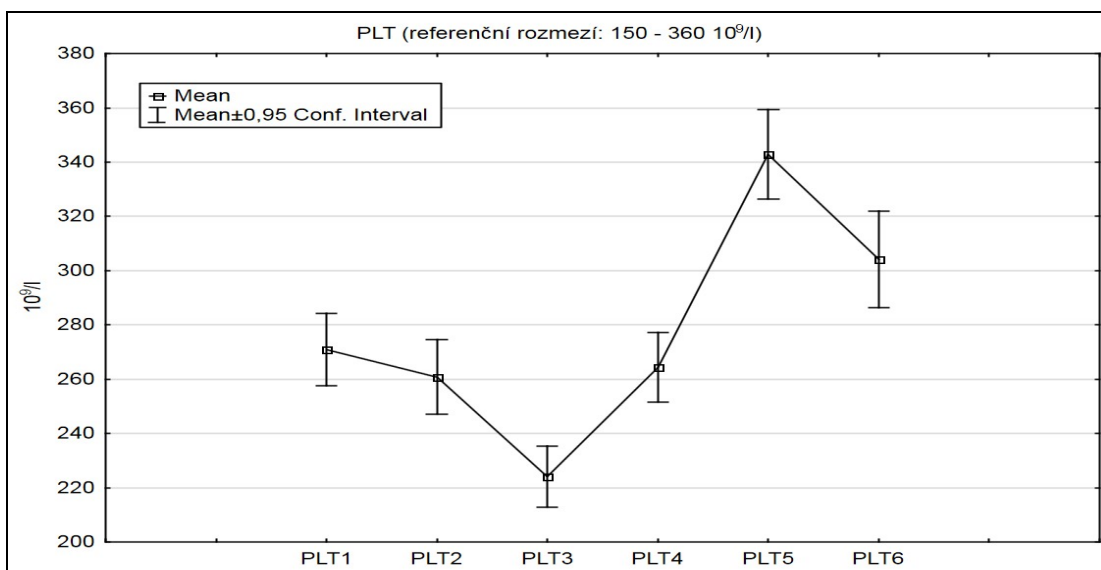
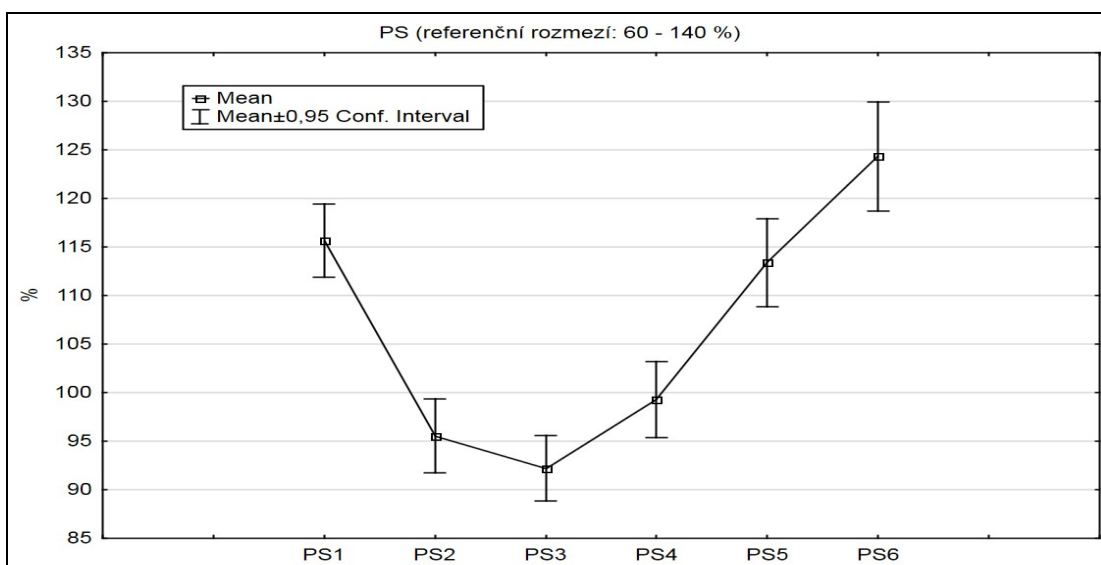
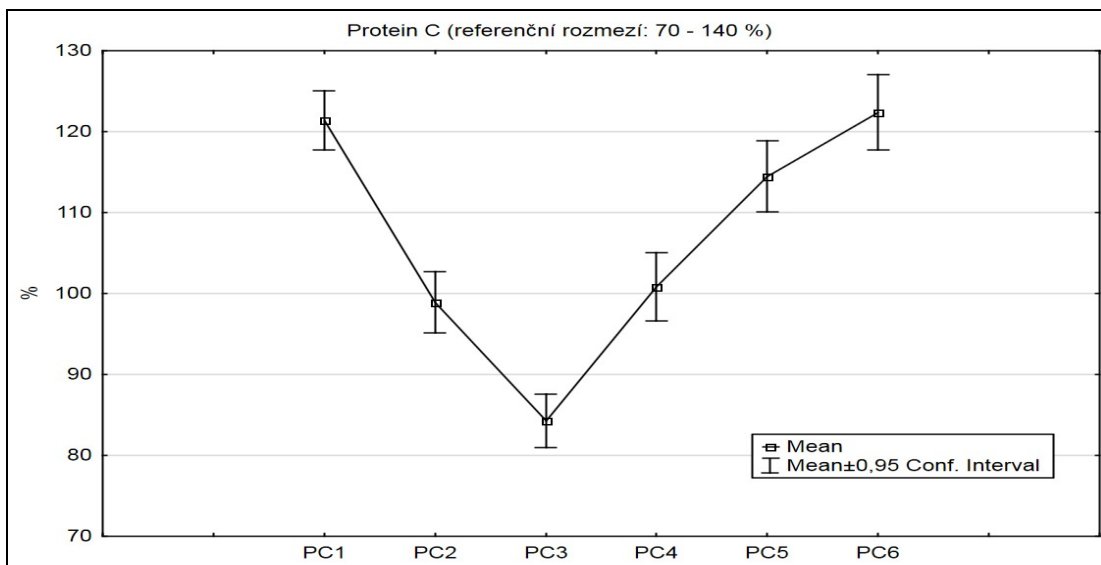
Tab. 15 – Lab. markery trombogeneze u pacientů s kolorektálním karcinomem.

| Kolorektální karcinom | | | | | | | |
|-----------------------|----------------------|-------------------|---------------------------------|---|---------------------|-----------------|---------------------------------|
| | | průměr (SD) | p | | | p | |
| INR | INR ¹ | 1,04 (0,08) | | ATIII (%) | AT III ¹ | 91,37 (13,62) | |
| | INR ² | 1,09 (0,10) | p* < 0,001 | | AT III ² | 71,90 (12,90) | p* < 0,001 |
| | INR ³ | 1,15 (0,13) | p† < 0,001 | | AT III ³ | 68,66 (11,39) | p† < 0,001 |
| | INR ⁴ | 1,02(0,09) | p‡ < 0,001 | | AT III ⁴ | 78,30 (14,91) | p‡ < 0,001 |
| | INR ⁵ | 1,05 (0,16) | p# = 0,381 | | AT III ⁵ | 85,78 (15,73) | p# < 0,001 |
| | INR ⁶ | 1,08 (0,30) | p _v = 0,104 | | AT III ⁶ | 92,44 (12,88) | p _v = 0,290 |
| APTT (s) | APTT ¹ | 31,50 (4,12) | | PC (%) | PC ¹ | 121,36 (26,46) | |
| | APTT ² | 31,23 (7,41) | p* = 0,578 | | PC ² | 98,88 (27,25) | p* < 0,001 |
| | APTT ³ | 37,22 (6,23) | p† < 0,001 | | PC ³ | 84,26 (23,63) | p† < 0,001 |
| | APTT ⁴ | 32,18 (5,42) | p‡ = 0,109 | | PC ⁴ | 100,82 (30,11) | p‡ < 0,001 |
| | APTT ⁵ | 31,57 (5,25) | p# = 0,845 | | PC ⁵ | 114,48 (30,81) | p# < 0,001 |
| | APTT ⁶ | 31,70 (5,28) | p _v = 0,335 | | PC ⁶ | 122,39 (30,81) | p _v = 0,812 |
| TT (s) | TT ¹ | 15,51 (2,08) | | PS (%) | PS ¹ | 115,66 (24,60) | |
| | TT ² | 17,50 (8,60) | p* = 0,002 | | PS ² | 95,51 (24,75) | p* < 0,001 |
| | TT ³ | 17,13 (2,81) | p† < 0,001 | | PS ³ | 92,21 (22,04) | p† < 0,001 |
| | TT ⁴ | 16,91 (2,89) | p‡ < 0,001 | | PS ⁴ | 99,29 (25,14) | p‡ < 0,001 |
| | TT ⁵ | 16,63 (2,84) | p# < 0,001 | | PS ⁵ | 113,39 (28,65) | p# = 0,229 |
| | TT ⁶ | 16,40 (3,26) | p_v < 0,001 | | PS ⁶ | 124,32 (33,97) | p_v < 0,001 |
| Fbg (g/l) | Fbg ¹ | 4,56 (0,97) | | PLT (10 ⁹ /l) | PLT ¹ | 270,80 (96,99) | |
| | Fbg ² | 3,55 (0,94) | p* < 0,001 | | PLT ² | 260,80 (99,29) | p* = 0,003 |
| | Fbg ³ | 4,97 (0,91) | p† < 0,001 | | PLT ³ | 224,11 (81,64) | p† < 0,001 |
| | Fbg ⁴ | 6,82 (1,70) | p‡ < 0,001 | | PLT ⁴ | 264,32 (90,90) | p‡ = 0,271 |
| | Fbg ⁵ | 6,02 (1,46) | p# < 0,001 | | PLT ⁵ | 342,87(114,08) | p# < 0,001 |
| | Fbg ⁶ | 4,74 (1,24) | p _v = 0,124 | | PLT ⁶ | 304,09 (117,59) | p_v < 0,001 |
| D-dimer (μg/l) | D-dimer ¹ | 327,04 (553,08) | | | | | |
| | D-dimer ² | 828,86 (735,47) | p* < 0,001 | p* - signifikance rozd. hodnot ¹⁻² | | | |
| | D-dimer ³ | 790,21 (901,69) | p† < 0,001 | p† - signifikance rozd. hodnot ¹⁻³ | | | |
| | D-dimer ⁴ | 1128,95 (1082,56) | p‡ < 0,001 | p‡ - signifikance rozd. hodnot ¹⁻⁴ | | | |
| | D-dimer ⁵ | 1294,54 (1073,87) | p# < 0,001 | p# - signifikance rozd. hodnot ¹⁻⁵ | | | |
| | D-dimer ⁶ | 433,65 (475,73) | p_v = 0,002 | p _v - signifikance rozd. hodnot ¹⁻⁶ | | | |

Grafy 3 – Lab. markery trombogeneze u pacientů s kolorektálním karcinomem.







4.6. Laboratorní markery trombogeneze u pacientů s hereditární trombofilii

Pacienti s benigní diagnózou

Tab. 16 – Laboratorní markery trombogeneze u pacientů s/bez vrozené trombofilie

| | | Benigní diagnóza | | p |
|-----------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| | | Hereditární trombofilie | Hereditární trombofilie | |
| | | + | - | |
| | | průměr (SD) | průměr (SD) | |
| INR | INR ¹ | 1,00 (0,08) | 1,00 (0,07) | 0,848 |
| | INR ² | 0,96 (0,06) | 0,98 (0,12) | 0,270 |
| | INR ³ | 1,13 (0,75) | 1,00 (0,19) | 0,253 |
| APTT (s) | APTT ¹ | 31,28 (3,74) | 30,98 (3,61) | 0,815 |
| | APTT ² | 30,73 (3,75) | 30,81 (3,78) | 0,937 |
| | APTT ³ | 32,68 (7,82) | 31,0 (4,31) | 0,539 |
| TT (s) | TT ¹ | 14,62 (1,02) | 15,02 (1,22) | 0,202 |
| | TT ² | 14,04 (0,83) | 14,29 (1,29) | 0,577 |
| | TT ³ | 14,66 (0,92) | 14,54 (1,12) | 0,508 |
| Fbg (g/l) | Fbg ¹ | 3,65 (0,69) | 3,51 (0,70) | 0,236 |
| | Fbg ² | 4,46 (1,23) | 4,35 (0,91) | 0,805 |
| | Fbg ³ | 3,75 (0,72) | 3,64 (0,74) | 0,329 |
| D-dimer (μg/l) | D-dimer ¹ | 129,39 (93,54) | 140,97 (177,13) | 0,633 |
| | D-dimer ² | 589,78 (540,88) | 481,48 (478,32) | 0,614 |
| | D-dimer ³ | 217,59 (192,76) | 187,30 (258,45) | 0,139 |
| ATIII (%) | ATIII ¹ | 100,28 (9,77) | 99,48 (12,17) | 0,795 |
| | ATIII ² | 103,44 (10,52) | 106,48 (13,35) | 0,263 |
| | ATIII ³ | 100,65 (10,73) | 103,11 (12,23) | 0,306 |
| Protein C (%) | Protein C ¹ | 121,44 (26,82) | 121,22 (27,20) | 0,905 |
| | Protein C ² | 133,11 (25,85) | 134,28 (34,56) | 0,925 |
| | Protein C ³ | 120,47 (31,48) | 126,39 (29,74) | 0,810 |
| Protein S (%) | Protein S ¹ | 106,06 (18,00) | 110,03 (26,77) | 0,533 |
| | Protein S ² | 111,61 (24,98) | 119,38 (29,56) | 0,218 |
| | Protein S ³ | 102,29 (27,79) | 113,19 (27,46) | 0,131 |
| PLT (10 ⁹ /l) | PLT ¹ | 218,78 (38,09) | 225,49 (57,25) | 0,796 |
| | PLT ² | 272,17 (59,44) | 275,66 (71,04) | 0,950 |
| | PLT ³ | 219,71 (44,342) | 232,68 (57,88) | 0,492 |

Pacienti s kolorektálním karcinomem

Tab. 17A – Laboratorní markery trombogenezu u pacientů s/bez vrozené trombofilie.

| | | Kolorektální karcinom | | |
|-------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------|--------------|
| | | Hereditární trombofilie | Hereditární trombofilie | |
| | | + | - | |
| | | průměr (SD) | průměr (SD) | p |
| INR | INR ¹ | 1,06 (0,09) | 1,04 (0,07) | 0,148 |
| | INR ² | 1,10 (0,09) | 1,09 (0,10) | 0,879 |
| | INR ³ | 1,15 (0,07) | 1,15 (0,13) | 0,335 |
| | INR ⁴ | 1,00 (0,06) | 1,02 (0,10) | 0,837 |
| | INR ⁵ | 1,02 (0,08) | 1,05 (0,16) | 0,309 |
| | INR ⁶ | 1,24 (0,74) | 1,06 (0,21) | 0,073 |
| APTT (s) | APTT ¹ | 33,90 (5,80) | 31,24 (3,82) | 0,026 |
| | APTT ² | 34,68 (12,11) | 30,85 (6,65) | 0,221 |
| | APTT ³ | 38,02 (6,34) | 37,13 (6,23) | 0,659 |
| | APTT ⁴ | 32,16 (6,28) | 32,18 (5,34) | 0,831 |
| | APTT ⁵ | 31,78 (4,31) | 31,55 (5,36) | 0,411 |
| | APTT ⁶ | 36,27 (9,20) | 31,26 (4,55) | 0,003 |
| TT (s) | TT ¹ | 15,04 (1,61) | 15,56 (2,12) | 0,216 |
| | TT ² | 18,71 (12,07) | 17,37 (8,17) | 0,426 |
| | TT ³ | 16,27 (2,03) | 17,23 (2,88) | 0,185 |
| | TT ⁴ | 16,49 (2,38) | 16,96 (2,94) | 0,570 |
| | TT ⁵ | 16,06 (1,61) | 16,70 (2,94) | 0,499 |
| | TT ⁶ | 15,66 (1,80) | 16,47 (3,36) | 0,534 |
| Fbg (g/l) | Fbg ¹ | 4,68 (1,02) | 4,59 (1,00) | 0,546 |
| | Fbg ² | 3,56 (1,10) | 3,59 (0,96) | 0,903 |
| | Fbg ³ | 4,92 (1,10) | 4,95 (0,92) | 0,809 |
| | Fbg ⁴ | 6,54 (1,46) | 6,84 (1,77) | 0,497 |
| | Fbg ⁵ | 6,39 (1,69) | 6,02 (1,51) | 0,373 |
| | Fbg ⁶ | 4,64 (1,45) | 4,76 (1,24) | 0,430 |
| D-dimer (μg/l) | D-dimer ¹ | 350,10 (313,84) | 324,54 (573,61) | 0,133 |
| | D-dimer ² | 814,65 (586,89) | 830,42 (751,25) | 0,399 |
| | D-dimer ³ | 928,00 (1146,17) | 775,07 (873,31) | 0,574 |
| | D-dimer ⁴ | 1115,95 (1211,94) | 1130,34 (1071,61) | 0,837 |
| | D-dimer ⁵ | 1662,84 (1279,46) | 1253,38 (1044,76) | 0,151 |
| | D-dimer ⁶ | 578,80 (570,94) | 419,70 (465,35) | 0,061 |

Tab. 17B – Laboratorní markery tromboogeneze u pacientů s/bez vrozené trombofilie.

| | | Kolorektální karcinom | | |
|-----------------------------|------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------|
| | | Hereditární trombofilie | Hereditární trombofilie | |
| | | + | - | |
| | | průměr (SD) | průměr (SD) | p |
| AT III (%) | AT III ¹ | 94,15 (14,25) | 91,07 (13,56) | 0,413 |
| | AT III ² | 71,95 (14,00) | 71,89 (12,82) | 0,970 |
| | AT III ³ | 70,70 (11,04) | 68,43 (11,44) | 0,431 |
| | AT III ⁴ | 81,05 (10,97) | 78,01 (15,27) | 0,308 |
| | AT III ⁵ | 88,16 (18,75) | 85,52 (15,40) | 0,365 |
| | AT III ⁶ | 97,33 (16,16) | 91,97 (12,49) | 0,111 |
| Protein C (%) | Protein C ¹ | 121,20 (24,46) | 121,38 (26,73) | 0,815 |
| | Protein C ² | 94,65 (22,36) | 99,35 (27,75) | 0,617 |
| | Protein C ³ | 84,00 (20,49) | 84,29 (24,00) | 0,995 |
| | Protein C ⁴ | 104,84 (21,05) | 100,39 (30,93) | 0,320 |
| | Protein C ⁵ | 119,58 (33,20) | 113,91 (30,58) | 0,342 |
| | Protein C ⁶ | 120,93 (32,14) | 122,53 (30,78) | 0,762 |
| Protein S (%) | Protein S ¹ | 106,59 (24,15) | 116,69 (24,52) | 0,049 |
| | Protein S ² | 87,88 (26,30) | 96,39 (24,50) | 0,218 |
| | Protein S ³ | 84,00 (19,87) | 93,15 (22,14) | 0,245 |
| | Protein S ⁴ | 87,62 (22,82) | 100,58 (25,13) | 0,055 |
| | Protein S ⁵ | 99,44 (26,00) | 114,98 (28,59) | 0,059 |
| | Protein S ⁶ | 109,77 (53,87) | 125,76 (31,27) | 0,033 |
| PLT (10 ⁹ /l) | PLT ¹ | 247,50 (82,56) | 273,32 (98,29) | 0,341 |
| | PLT ² | 241,80 (77,69) | 262,87 (101,33) | 0,452 |
| | PLT ³ | 227,00 (84,60) | 223,79 (81,54) | 0,939 |
| | PLT ⁴ | 264,63 (92,15) | 264,29 (91,02) | 0,759 |
| | PLT ⁵ | 353,16 (124,52) | 341,72 (113,19) | 0,366 |
| | PLT ⁶ | 316,87 (130,97) | 302,87 (116,61) | 0,658 |

4.7. Korelace RAM a laboratorních markerů tromboogeneze

Pacienti s benigní diagnózou

Tab. 18 A-C – Korelace RAM a laboratorních markerů u pacientů s benigní diagnózou.

Tab. 18 A

| | | INR ¹ | INR ² | INR ³ | APTT ¹ | APTT ² | APTT ³ | TT ¹ | TT ² | TT ³ |
|-----|----------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| RAM | r _s | -,158 | -,118 | -,085 | -,105 | -,040 | ,015 | ,203 | ,258 | ,201 |
| | p | 0,020 | 0,098 | 0,239 | 0,125 | 0,571 | 0,834 | 0,003 | <0,001 | 0,005 |

Poznámky: p – signifikance; r_s – Spearmanův korelační koeficient.

Tab. 18 B

| | | Fbg ¹ | Fbg ² | Fbg ³ | AT III ¹ | AT III ² | AT III ³ | D dimer ¹ | D dimer ² | D dimer ³ |
|-----|----------------|------------------|------------------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| RAM | r _s | ,272 | ,263 | ,326 | -,168 | -,242 | -,184 | ,220 | ,231 | ,355 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,014 | 0,001 | 0,010 | 0,001 | 0,001 | <0,001 |

Poznámky: p – signifikance; r_s – Spearmanův korelační koeficient.

Tab. 18 C

| | | PC ¹ | PC ² | PC ³ | PS ¹ | PS ² | PS ³ | PLT ¹ | PLT ² | PLT ³ |
|-----|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| RAM | r _s | ,162 | -,006 | ,024 | ,023 | -,011 | -,032 | -,142 | -,087 | -,135 |
| | p | 0,018 | 0,937 | 0,738 | 0,746 | 0,875 | 0,659 | 0,038 | 0,222 | 0,062 |

Poznámky: p – signifikance; r_s – Spearmanův korelační koeficient.

Pacienti s kolorektálním karcinomem

Tab. 19 A-E – Korelace RAM a laboratorních markerů u pacientů s kolorektálním karcinomem.

Tab. 19 A

| | | INR ¹ | INR ² | INR ³ | INR ⁴ | INR ⁵ | INR ⁶ | APTT ¹ | APTT ² | APTT ³ | APTT ⁴ | APTT ⁵ | APTT ⁶ |
|-----|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| RAM | r _s | ,027 | ,163 | -,029 | -,046 | -,134 | ,138 | ,047 | ,095 | ,101 | ,094 | -,032 | ,114 |
| | p | 0,698 | 0,020 | 0,686 | 0,525 | 0,066 | 0,072 | 0,508 | 0,178 | 0,152 | 0,189 | 0,664 | 0,137 |

Poznámky: p – signifikance; r_s – Spearmanův korelační koeficient.

Tab. 19 B

| | | TT ¹ | TT ² | TT ³ | TT ⁴ | TT ⁵ | TT ⁶ | Fbg ¹ | Fbg ² | Fbg ³ | Fbg ⁴ | Fbg ⁵ | Fbg ⁶ |
|---|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| R | | | | | | | | | | | | | |
| A | r _s | ,195 | ,044 | ,159 | ,237 | ,132 | ,065 | -,063 | -,085 | -,049 | -,179 | -,120 | ,011 |
| M | p | 0,005 | 0,532 | 0,024 | 0,001 | 0,070 | 0,402 | 0,368 | 0,228 | 0,484 | 0,012 | 0,099 | 0,886 |

Poznámky: p – signifikance; r_s – Spearmanův korelační koeficient.

Tab. 19 C

| | | AT III ¹ | AT III ² | AT III ³ | AT III ⁴ | AT III ⁵ | AT III ⁶ | D dimer ¹ | D dimer ² | D dimer ³ | D dimer ⁴ | D dimer ⁵ | D dimer ⁶ |
|---|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| R | | | | | | | | | | | | | |
| A | r _s | -,207 | -,329 | -,239 | -,130 | -,065 | -,070 | ,178 | ,119 | ,155 | -,015 | -,024 | ,109 |
| M | p | 0,003 | 0,001 | 0,001 | 0,069 | 0,377 | 0,365 | 0,011 | 0,091 | 0,027 | 0,830 | 0,744 | 0,154 |

Poznámky: p – signifikance; r_s – Spearmanův korelační koeficient.

Tab. 19 D

| | | PC ¹ | PC ² | PC ³ | PC ⁴ | PC ⁵ | PC ⁶ | PS ¹ | PS ² | PS ³ | PS ⁴ | PS ⁵ | PS ⁶ |
|---|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| R | | | | | | | | | | | | | |
| A | r _s | -,060 | -,133 | -,055 | -,046 | ,012 | -,016 | -,043 | -,134 | -,065 | -,048 | -,057 | ,003 |
| M | p | 0,394 | 0,06 | 0,435 | 0,519 | 0,871 | 0,832 | 0,58 | 0,087 | 0,407 | 0,542 | 0,477 | 0,974 |

Poznámky: p – signifikance; r_s – Spearmanův korelační koeficient.

Tab. 19 E

| | | PLT ¹ | PLT ² | PLT ³ | PLT ⁴ | PLT ⁵ | PLT ⁶ |
|---|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| R | | | | | | | |
| A | r _s | -,051 | -,095 | -,044 | -,016 | -,053 | ,011 |
| M | p | 0,47 | 0,177 | 0,53 | 0,821 | 0,47 | 0,887 |

Poznámky: p – signifikance; r_s – Spearmanův korelační koeficient.

4.8. Výskyt TEN a prediktivní význam D-dimeru

U pacientů s kolorektálním karcinomem jsem se zaměřil na výskyt TEN v období 6 měsíců po operačním výkonu a porovnal prevalenci TEN mezi skupinou pacientů s nízkými hodnotami D-dimeru (< 380 µg/l) a vysokými hodnotami D-dimeru (>380 µg/l). Z hodnocení jsem vyřadil pacienty, kteří v průběhu sledovaného období zemřeli a nebyli pitváni (n = 20), dále pacienty, kteří neměli kompletní laboratorní vyš. (n = 16) a pacienty, kteří odmítli další sledování a kontroly (n = 5). Prediktivní význam D-dimeru jsem hodnotil před operací (D-dimer¹) a po ukončení farmakologické profylaxe TEN (D-dimer⁶).

Tab. 20 – Výskyt TEN u pacientů s kolorektálním karcinomem v období 6 měsíců po operaci v závislosti na předoperačních hodnotách D-dimeru.

| Marker | Počet pacientů | Výskyt TEN | Prevalence TEN | p |
|---------------------------------|----------------|------------|----------------|-------|
| D-dimer ¹ < 380 µg/l | 148 | 10 | 6,8 % | 0,231 |
| D-dimer ¹ >380 µg/l | 32 | 4 | 12,5 % | |

Tab. 21 – Výskyt TEN u pacientů s kolorektálním karcinomem v období od ukončení farmakologické profylaxe do konce 6 měsíce po operaci v závislosti na hodnotách D-dimerů po ukončení profylaxe TEN.

| Marker | Počet pacientů | Výskyt TEN | Prevalence TEN | p |
|---------------------------------|----------------|------------|----------------|---------|
| D-dimer ⁶ < 380 µg/l | 110 | 2 | 1,8 % | < 0,001 |
| D-dimer ⁶ >380 µg/l | 51 | 8 | 15,7 % | |

5. Diskuse postupů a výsledků, srovnání s literaturou

5.1. Obecná část

Cholecystektomie a plastika břišní kýly jsou obecně považovány za operace s nízkým rizikem pooperační TEN. Publikovaná prevalence žilního tromboembolismu po laparoskopické cholecystektomie je 0,25 % - 0,53 % (Strömberg J. et al., 2015, Stein P.D. et al., 2014), po plastice břišní kýly je 1.2 % (Hidalgo M. et al., 2000) a po operacích varixů je 0.18 % - 0,51 % (Enoch S. et al., 2003, Sutton P.A. et al., 2012). Prevalence pooperační TEN v našem souboru pacientů s benigním onemocněním (0,5 %) tedy odpovídá běžně citovanému výskytu. Pro pacienty indikované k těmto operačním výkonům s nízkým rizikem TEN (laparoskopická cholecystektomie, plastika kýly břišní stěny) je doporučována farmakologická profylaxe žilního tromboembolismu do plné mobilizace nebo po dobu hospitalizace, maximálně však 7 – 10 dní (Samama Ch.M. et al., 2006, Hill J. et al., 2010). Tincani (2005) sledoval ve své observační studii výskyt klinicky manifestní žilní trombózy u pacientů po laparoskopické operaci pro benigní onemocnění. Pacienty rozdělil do ramene s krátkým režimem farmakologické profylaxe (3-4 dny během hospitalizace) a do ramene s dlouhým režimem farmakologické profylaxe (během hospitalizace + 7 dní po dimisi). Tincani (2005) neprokázal statisticky významný rozdíl v prevalenci symptomatické HŽT při srovnání pacientů s krátkým režimem profylaxe a pacientů s dlouhým profylaktickým režimem, přičemž prevalence v souboru pacientů s krátkým profylaktickým režimem byla 0,95 %. Průměrná délka hospitalizace a tedy i průměrná délka podávání LMWH v rámci pooperační profylaxe TEN byla v našem souboru 3 dny. V kontextu s nízkou prevalencí HŽT v našem souboru pacientů s břišní kýlou nebo cholecystolithiasou lze podpořit doporučení krátkodobé profylaxe TEN u pacientů po těchto operacích s nízkým rizikem žilní trombózy. Riziko žilního tromboembolismu je u těchto pacientů determinováno spíše přítomností dalších rizikových faktorů než vlastním operačním výkonem. Doporučení volby profylaxe a její trvání je tak založeno na posouzení rizika TEN u každého konkrétního pacienta (Tincani E. et al., 2005, Lozano F.S. et al., 2010).

Jelikož výskyt některých rizikových faktorů TEN (např. věk, obezita, atd.) může být modifikován v závislosti na zvolené diagnóze (Stinton L.M. et al., 2012,

Dabbas N. et al., 2011, Gallus S. et al., 2015), provedl jsem zhodnocení základních demografických dat a vyhodnocení rizika žilního tromboembolismu zvláště pro skupinu pacientů s cholecystolithasou a pro skupinu pacientů s břišní kýlou. Přestože byl nalezen signifikantní rozdíl v některých parametrech (pohlaví, věk, BMI – Tab. 4), zhodnocení rizika žilního tromboembolismu, dle validovaného Caprinioho RAM, neukázalo statisticky signifikantní rozdíl v riziku TEN mezi oběma skupinami pacientů (Tab. 8). Pacienty s oběma typy diagnóz bylo tedy možné považovat za srovnatelné stran rizika TEN. Pro účely dalšího hodnocení byli pacienti s břišní kýlou a pacienti se symptomatickou cholecystolithiasou sjednoceni do společné skupiny pacientů s benigní diagnózou. Za povšimnutí stojí fakt, že přibližně 88 % pacientů s benigní diagnózou patřilo do skupiny se středním a vysokým rizikem TEN (dle Caprinioho RAM) (Tab. 8). Tato poměrně vysoká rizikovost pacientů s benigní diagnózou je na první pohled v kontrastu s tak nízkým výskytem HŽT v tomto souboru. Mnohé z rizikových faktorů jsou u konkrétního pacienta přítomny trvale (věk, obezita, osobní či rodinná anamnéza TEN, varixy dolních končetin, atd.), ale ke skutečnému zvýšení rizika žilní trombózy dochází až v rizikové situaci, do které se pacient dostává (operace, imobilizace, chemoterapie, atd.). Obdobně jako mají jednotlivé rizikové faktory různě vysoká rizika žilního tromboembolismu (Anderson F.A. et al., 2003), také typ operace a její provedení může determinovat riziko TEN. Toto zohlednění rizika TEN asociované s typem operačního výkonu reflektuje již 8. doporučení ACCP pro antitrombotickou léčbu a prevenci trombózy. Součástí tohoto doporučení je i rozdělení operačních výkonů na tzv. malé operace a velké operace („minor surgery“ a „major surgery“) (Geerts W.H. et al., 2008). Ve všeobecné chirurgii lze za operace s nízkým rizikem TEN považovat laparoskopické výkony a klasické operace kratší než 45 min. Nižší výskyt pooperační TEN a menší pooperační hyperkoagulační stav je dokumentován po laparoskopických operacích pacientů s benigním i maligním onemocněním (Milic D.J. et al., 2007, Tsiminikakis N. et al., 2009, Shapiro R. et al., 2011). Někteří autoři dokonce zpochybňují nutnost paušální farmakologické profylaxe u pacientů indikovaných k laparoskopické cholecystektomii (Strömberg J. et al., 2015) nebo doporučují pouze zkrácené profylaktické režimy u pacientů po laparoskopické resekci střeva (Verheijen P.M. et al., 2011). Na druhou stranu, Vedovati (2014) ve své prospektivní randomizované studii jednoznačně deklaruje vyšší výskyt TEN u pacientů po laparoskopické resekci střeva při srovnání 1-týdenní

a 4-týdenní farmakologické profylaxe žilního tromboembolismu. Benefit prodloužené 4-týdenní farmakologické profylaxe se projevuje nejen nižším výskytem TEN v období aktivní profylaxe, ale snížení výskytu žilního tromboembolismu je dokumentováno i v následujícím post-profylaktickém období (Bergqvist D. et al., 2002). Kriticky je však potřeba zmínit i práce, které uvádějí stejnou prevalenci pooperační TEN po laparoskopicky i klasicky provedených operacích (Cui G. et al., 2013). Doporučení založené pouze na paušálním zobecnění vztaženém k typu operačního výkonu však nepovažují za rozumné. Pacienti indikovaní ke stejnému typu operace se mohou na různých pracovištích významně lišit. V centrech jednodenní chirurgie lze jistě očekávat daleko méně rizikové pacienty než na chirurgických pracovištích typu terciárních center, což dokumentuje i náš soubor vysoce rizikových pacientů s četnými komorbiditami.

Nádorová onemocnění jsou obecně považována za choroby spojené s vysokým rizikem vzniku žilní trombózy. Pacienti s malignitou mají v průměru 4-7x vyšší riziko TEN než pacienti bez nádorového onemocnění (Blom J.W. et al., 2005). Riziko TEN je nejvyšší v prvních měsících po stanovení diagnózy a k dalšímu zvyšování rizika žilního tromboembolismu dochází při progresi nádorového onemocnění (Blom J.W. et al., 2005). Výše samotného rizika TEN je především závislá na typu nádorového onemocnění. Pacienti s kolorektálním karcinomem mají středně vysoké relativní riziko TEN (R.R. 1,36), naproti tomu pacienti s karcinomem pankreatu mají velmi vysoké riziko žilní trombózy (R.R. 2,06) (Paskauskas S. et al., 2008, Ratib S. et al., 2016). TEN je druhou nejčastější příčinou úmrtí u pacientů s maligním onemocněním. Pro pacienty s maligním onemocněním je typické, že vysoké riziko žilního tromboembolismu je u těchto pacientů determinováno výskytem a kombinací většího počtu rizikových faktorů. Obecně můžeme rizikové faktory u pacientů s malignitou rozdělit do tří skupin – rizikové faktory spojené s pacientem, rizikové faktory související s typem a pokročilostí maligního onemocnění a rizikové faktory asociované s léčbou. Kromě obecných rizikových faktorů TEN souvisejících s osobou pacienta (věk, osobní anamnéza TEN, BMI, hereditární trombofilie, atd.) jsou tito pacienti vždy vystaveni působení specifických rizikových faktorů asociovaných s konkrétním nádorem a jeho léčbou. Napříč spektrem maligních onemocnění byly při multivariabilní analýze jako statisticky signifikantní identifikovány tyto rizikové faktory a jejich výše rizika TEN – TNM stadium ≥ 2 (OR = 2.2), jaterní metastázy (OR = 2.7), chemoterapie

(OR = 1.8), léčba progesteronem (OR = 2.1), hospitalizace (OR = 7.9), potřeba následné domácí péče (OR = 4.7), centrální žilní katetr (OR = 8.5), recentní infekce (OR = 1.7) (Ashrani A.A. et al., 2016). Spektrum rizikových faktorů TEN u pacientů s malignitou je však jistě daleko širší. Mnohé z rizikových faktorů sice neprošlo sítím multivariabilní analýzy, ale byly označeny za statisticky významné při univariabilní analýze (grade nádoru ≥ 3 , kostní metastázy, operační výkon, atd.). Posuzování těchto rizikových faktorů a jejich významu pro rozvoj žilního tromboembolismu je obecně poměrně složité. Jako příklad lze uvést vliv a význam operace na výskyt TEN. Velká operace („major surgery“) je obecně považována za faktor s vysokým rizikem TEN (Anderson F.A. et al., 2003). Záludnost posuzování vlivu operace na výskyt TEN dokumentují následující publikace. Ashrani (2016) a Blom (2006) ve svých souborech pacientů s maligním onemocněním (Blom – soubor více než 66 tis. pacientů) neprokázali statisticky významný rozdíl ve výskytu TEN mezi pacienty s operací a pacienty bez operace. Cronin-Fenton (2010) uvádí operaci jako statisticky signifikantní rizikový faktor TEN u pacientů s karcinomem (RR 3.2) na základě dat získaných ze souboru 57 tis. pacientů s maligním onemocněním. Alcalay (2006) prokázal na souboru pacientů s kolorektálním karcinomem dokonce nižší výskyt TEN u pacientů, kteří podstoupili operační výkon při srovnání s pacienty, kteří nebyli operováni ($p < 0,001$). I v tomto případě se jednalo o robustní data ze souboru 68 tis. pacientů. Výše uvedené soubory jistě nelze obviňovat z nekorektního statistického zpracování a z nízké síly důkazů. Rozdílné výsledky spíše souvisí s odlišnou charakteristikou souborů a úhlem pohledu při jejich hodnocení. Detailní analýza souboru pak umožní vysvětlení i tak zdánlivě paradoxních výsledků jako v případě posledně citovaného souboru (Alcalay A. et al., 2006). Chirurgický výkon je u pacientů s kolorektálním karcinomem obecně častěji indikován jako radikální léčba loko-regionálního stádia nádorového onemocnění u pacientů v dobrém celkovém stavu. I když dojde po operaci k přechodnému zvýšení rizika TEN, kumulativní riziko TEN u těchto často radikálně vyléčených pacientů bude nižší při srovnání s neoperovanými pacienty s generalizovaným nádorem a ve špatném celkovém stavu. Ani v případě rizikových faktorů ověřených multivariabilní analýzou však nelze vyvozovat obecné závěry a paušalizovat. Chemoterapie je považována obecně za rizikový faktor TEN u pacientů s maligním onemocněním (Ashrani A.A. et al., 2016, Khorana A.A. et al., 2007). Některé chemoterapeutické režimy obsahující platinová cytostatika

(cisplatina, karboplatina, oxalipaltina) však mohou mít vyšší riziko TEN při srovnání s jinými režimy (Di Nisio M. et al., 2010). Z důvodu zvýšení účinnosti systémové protinádorové léčby a zároveň snížení toxicity aplikovaných cytostatik jsou častěji používány kombinované chemoterapeutické režimy. Nedílnou součástí kombinované systémové léčby jsou dnes i hormonální preparáty nebo biologické preparáty v rámci tzv. cílené léčby (bevacuzimab, cetuximab, aflibercept, atd.) (Krška Z. et al., 2014). Posoudit význam konkrétního cytostatika či preparátu z pohledu rizika TEN je pak velice obtížné. Četnost a míra rizika TEN výše uvedených tzv. nádor-specifických rizikových faktorů se může lišit nejenom mezi různými typy maligního onemocnění, ale i v rámci pacientů s jedním typem malignity. Zásadní význam z tohoto pohledu hrají biologické vlastnosti konkrétního nádoru. Tato biologická charakteristika je pak nejčastěji aproximována do stadia nádorového onemocnění. S ohledem na výše uvedená fakta, která jsou součástí daleko širšího spektra faktorů s komplexními vztahy modifikujícími riziko žilního tromboembolismu u pacientů s maligním onemocněním, jsem se rozhodl pacienty s kolorektálním karcinomem (KRK) a karcinomem pankreatu (CP) hodnotit od začátku odděleně. Rozdílnost obou skupin pacientů s maligním onemocněním byla patrná již ze základní charakteristiky obou souborů (Tab. 5 a Tab. 6). Rozdíl mezi oběma skupinami pacientů byl patrný zejména v pokročilosti nádorového onemocnění – lokální stadium (KRK 67,8 %; CP 34,5 %), regionální stadium (KRK 22,4 %; CP 45,2 %), generalizované stadium (KRK 9,8 %; CP 20,3 %). S rozsahem nádorového postižení koreloval i typ operačního výkonu. Více než 90 % pacientů s kolorektálním karcinomem podstoupilo radikální operaci, zatímco u 2/3 pacientů s karcinomem pankreatu byl proveden pouze paliativní chirurgický výkon. 30-ti denní pooperační letalita byla u obou skupin pacientů srovnatelná, významná diference však byla pozorována v jednoročním přežití (Tab. 5 a Tab. 6). Tato vysoká 1-roční úmrtnost v souboru pacientů s karcinomem pankreatu plně koreluje s nepříznivou prognózou pacientů s tímto typem malignity. Obecně udávaná délka přežití u pacientů s neresekabilním karcinomem pankreatu je 4 – 8 měsíců (Krška Z. et al., 2015). Vzhledem k obecnému faktu, že většina těchto pacientů v souladu s legislativními normami a přáním rodiny není pitvána a nelze stanovit přesnou příčinu úmrtí (včetně podílu TEN), je hodnocení 1-roční prevalence žilního tromboembolismu u pacientů s karcinomem pankreatu za těchto podmínek nesmyslné.

Kumulativní výskyt TEN u pacientů s kolorektálním karcinomem se ve velkých epidemiologických studiích pohybuje mezi 2,2 – 5,4 % (Alcalay A. et al., 2006, Walker A.J. et al., 2014, Nelson D.W. et al., 2015). Kumulativní výskyt TEN je vlastně výskyt žilního tromboembolismu za určité časové období a může být modifikován souborem pacientů, délkou sledování nebo třeba způsoby průkazu a diagnostiky žilní trombózy. Alcalay (2006) uvádí 2-letý kumulativní výskyt TEN u pacientů s kolorektálním karcinomem 3,1 %, přičemž v průběhu 24 měsíců dochází k významnému poklesu výskytu žilního tromboembolismu v jednotlivých sledovaných obdobích (období 0-180 dní: 5,0 %; období 6. – 12. měsíc: 1,4 %; období 13. – 24. měsíc: 0,6 %). Významné riziko TEN u pacientů po operaci pro kolorektální karcinom přetrvává i několik měsíců po operaci. Alsubaie (2015) udává srovnatelnou incidenci žilního tromboembolismu u pacientů po operaci pro maligní onemocnění dutiny břišní v průběhu hospitalizace (1,60 %) i v období po dimisi (1,45 %). Nelson (2015) sledoval výskyt TEN u pacientů po resekci střeva pro karcinom v průběhu 90 dnů po operaci a téměř 40 % žilních trombóz bylo diagnostikováno po ukončení hospitalizace. Perzistující riziko žilního tromboembolismu bylo důvodem k zavedení prodloužené farmakologické profylaxe TEN. Snížení výskytu žilního tromboembolismu v důsledku prodloužené farmakologické profylaxe u pacientů operovaných pro maligní onemocnění bylo pozorováno nejen v období aktivní profylaxe (v průběhu 4 týdnů), ale i 3 měsíce po operaci (Bergqvist D. et al., 2002). Domníváme se, že perzistující riziko TEN je určováno spíše vlastním nádorovým onemocněním, než dlouhodobým vlivem samotné operace. V souboru pacientů s kolorektálním karcinomem jsem se zaměřil na zhodnocení výskytu TEN ve 3 obdobích v průběhu 12 měsíční observace. První období (0. - 28. pooperační den) bylo charakterizováno vysokým rizikem TEN, ale aktivní farmakologickou profylaxí. Druhé období (2. – 6. měsíc) bylo charakterizováno přetrvávajícím vysokým rizikem TEN, ale již bez aktivní farmakologické profylaxe. Třetí období (7. – 12. měsíc) je již obdobím se sníženým rizikem TEN. Výskyt žilního tromboembolismu v jednotlivých obdobích je uveden v Tab. 12. Nízká prevalence TEN (1,5 %) v průběhu 28 dní po operaci v souboru pacientů s kolorektálním karcinomem koreluje s prevalencí žilního tromboembolismu (1,76 % - 2,47 %) v obdobných souborech pacientů (Fleming F.J. et al., 2010, Rasmussen M.S. et al., 2006). V druhém období po ukončení aktivní farmakologické profylaxe došlo ke statisticky významnému zvýšení výskytu žilního

tromboembolismu u těchto pacientů. Po statistické komparaci obou období byla determinována i míra relativního rizika TEN (OR = 3.82; 95%CI OR = 1.05-13.89; p = 0.042) pro pacienty s kolorektálním karcinomem v druhém období. Ve třetím období pak došlo opět k významnému poklesu výskytu TEN (Tab. 12). Zvýšený výskyt TEN v druhém období byl způsoben zvýšením výskytu konkrétně HŽT. Výskyt PE byl v průběhu všech tří sledovaných období srovnatelný (1,5 %; 1,5 %; 1,5 %). Tyto výsledky korelují s názorem, že prodloužená profylaxe LMWH má potenci ovlivnit v pooperačním období spíše výskyt HŽT než PE (Rasmussen M.S. et al., 2006). Výsledky dokumentují, že 28 denní farmakologická profylaxe žilního tromboembolismu přináší pro pacienty po operaci pro kolorektální karcinom benefit a naznačují, že další pokračování (> 28 dní) farmakologické profylaxe může být prospěšné pro určitou skupinu tzv. vysoce rizikových pacientů. Zůstává však otázka jak identifikovat tyto vysoce rizikové pacienty. Jedním z faktorů, který by mohl determinovat přetrvávající zvýšené riziko TEN je přítomnost hereditární trombofilie. Proto jsem se zaměřil na výskyt dvou nejčastějších trombofilních mutací (FVL a protrombin G20210A) a jejich vliv na výskyt TEN.

5.2. Diskuse k hypotéze č. 1

Klinicky manifestní pooperační tromboembolická nemoc je častější v souboru pacientů s trombofilními mutacemi než v souboru pacientů bez trombofilních mutací.

Při hodnocení vlivu hereditárních trombofilí na výskyt klinicky manifestní TEN jsem vycházel pouze ze souboru pacientů s kolorektálním karcinomem. Výskyt sledovaných vrozených trombofilních mutací v souboru pacientů s benigní diagnózou sice odpovídal populačnímu výskytu (8,3 %), ale přirozeně nízký výskyt žilního tromboembolismu (0,5 %) neumožnil statistické zhodnocení. Za předpokladu uvedené nízké prevalence TEN v populaci pacientů s benigní diagnózou by ke zhodnocení vlivu vrozených trombofilních mutací na výskyt symptomatické TEN bylo zapotřebí získat mnohonásobně větší soubor pacientů. Výskyt sledovaných hereditárních trombofilí (7,2 %) i výskyt žilního tromboembolismu (6,0 %) ve skupině pacientů s karcinomem pankreatu by sice umožňoval statistické zhodnocení, i když s nízkou silou důkazu vzhledem k malému počtu pacientů. Pravým důvodem eliminovat tento soubor pacientů z hodnocení výše uvedené

hypotézy byl fakt, že vysoká úmrtnost v průběhu 12 měsíčního pooperačního sledování neumožňovala validně zhodnotit reálný výskyt žilního tromboembolismu u pacientů s karcinomem pankreatu. Mnozí zemřelí pacienti nebyli pitváni a nebyla verifikována příčina úmrtí. Lze téměř s jistotou předpokládat, že výskyt TEN je ve skupině pacientů s karcinomem pankreatu silně podhodnocen.

Prevalence TEN v celém souboru pacientů s kolorektálním karcinomem byla 7,8 %. Prevalence TEN u pacientů s kolorektálním karcinomem a prokázanou trombofilní mutací byla 15,0 %, zatímco u pacientů bez prokázané hereditární trombofilie pouze 7,0 %. Tento rozdíl však nebyl statisticky signifikantní ($p = 0,194$). Vzhledem k důsledně prováděné 28 denní pooperační farmakologické profylaxi, která prokazatelně snižuje riziko výskytu časně i pozdní TEN, byl vyhodnocen vliv hereditárních trombofilií na výskyt žilního tromboembolismu v podobě tzv. kumulativní prevalence v období aktivní farmakologické profylaxe a v období bez farmakologické profylaxe (Tab. 13). V období aktivní farmakologické profylaxe (0. - 28. pooperační den) byl výskyt TEN velice nízký a ve skupině pacientů s trombofilní mutací nebyla pozorována dokonce žádná symptomatická TEN. V následujícím období po ukončení farmakologické profylaxe (2. - 12. měsíc po operaci) byla kumulativní prevalence TEN u pacientů s vrozenou trombofilní mutací 7,5 %, zatímco u pacientů bez prokázané hereditární trombofilie 2,7 %. Ani tento rozdíl však nebyl statisticky signifikantní ($p = 0,124$). V tomto tzv. post-profylaktickém období byla provedena ještě detailní analýza kumulativní prevalence HŽT a PE zvlášť. Pacienti s vrozenou trombofilní mutací měli kumulativní výskyt HŽT 7,5 %, zatímco pacienti bez hereditární trombofilie pouze 1,6 %. Rozdíl ve výskytu HŽT byl signifikantní ($p = 0,048$), i když na hranici statistické významnosti.

Výsledek je třeba interpretovat zdrženlivě, přesto se lze domnívat, že vrozené trombofilní mutace mohou významně přispívat ke zvýšenému riziku TEN po ukončení farmakologické profylaxe. Genetické vyšetření hereditárních trombofilií by tedy mohlo být přínosné u vysoce rizikových pacientů, u kterých přetrvávají také další rizikové faktory žilního tromboembolismu i po ukončení 28 denní farmakologické profylaxe.

5.3. Diskuse k hypotéze č. 2

Sledované dědičné trombofilní stavy se podílejí na zvýšené reaktivní pooperační trombofilii a jsou asociovány s vyššími hodnotami laboratorních biomarkerů trombogeneze.

Benigní diagnózy

I přes relativně velmi nízkou incidenci TEN po běžných operacích pro benigní onemocnění existují práce dokumentující výskyt hyperkoagulačního stavu u pacientů po cholecystektomii nebo plastice břišní kýly (Milic D.J. et al., 2007, Tsiminikakis N. et al. 2009, Dedej T. et al., 20013). Většina autorů se však zabývá monitorací koagulace pouze v časném pooperačním období, nejčastěji do 72 hodin po operaci (Tsiminikakis N. et al., 2009, Dedej T. et al., 2013, Schietroma M. et al., 2004, Rahr H.B. et al., 2006). Poměrně častým tématem je i vliv laparoskopie na snížení pooperačního hyperkoagulačního stavu (Tsiminikakis N. et al., 2009, Schietroma M. et al., 2004). Mezi nejčastěji monitorované markery trombogeneze patří – fibrinogen, D-dimer, protrombin fragment F1+2, trombin+antitrombin, antitrombin III, protein C, PLT, atd. Záměrně jsem se tedy zaměřil na monitoraci koagulačních markerů v pozdějším pooperačním období (7. - 10. den, 28. - 30. den), tedy v době kdy už je většina pacientů po operaci kýly nebo po cholecystektomii již propuštěna do domácí péče. Dynamiku změn hodnot jednotlivých koagulačních markerů ukazují grafy 2, hodnoty koagulačních markerů a jejich statistické srovnání je uvedeno v Tab. 14. V souboru pacientů s benigním onemocněním lze pozorovat ještě 7. - 10. pooperační den trávající hyperkoagulační stav, provázaný signifikantní diferencí u většiny laboratorních markerů trombogeneze při srovnání předoperačních hodnot a hodnot týden po operaci. V případě D-dimeru a Fbg dokonce průměrné hodnoty přesahovaly horní mez referenčního rozmezí pro konkrétní koagulační marker (D-dimer 491,28 µg/l, referenční meze 1-190 µg/l; Fbg 4,36 g/l, referenční meze 2-4 g/l). 28. - 30. den po operaci byly sice průměrné hodnoty všech monitorovaných markerů koagulace v referenčním rozmezí, avšak ze statistického zpracování byla u většiny koagulačních markerů patrná diference při komparaci hodnot měsíc po operaci a předoperačních hodnot. Tento poměrně dlouhou dobu odeznívající hyperkoagulační stav však neměl klinickou odezvu ve smyslu vyššího výskytu symptomatické TEN v souboru pacientů s benigní diagnózou. Při srovnání koagulačních markerů mezi skupinou pacientů s verifikovanou vrozenou trombofilní

mutací a skupinou pacientů bez hereditární trombofilie nebyl prokázán statisticky významný rozdíl u žádného z monitorovaných markerů trombogeneze (Tab. 16).

Maligní onemocnění

Vzhledem k vysokému počtu pacientů s karcinomem pankreatu, kteří nedokončili kompletní laboratorní monitoring koagulačních markerů, nemělo význam statisticky hodnotit vliv hereditárních trombofilií na hodnoty sledovaných koagulačních markerů u těchto pacientů. Neochota pacientů s karcinomem pankreatu pokračovat v dalším sledování laboratorních markerů trombogeneze vyplývala nejčastěji ze zklamání nad pouze paliativní operací a s tím související nepříznivou prognózou.

Hyperkoagulační stav u pacientů po operaci pro kolorektální karcinom navozuje vysoké riziko žilního tromboembolismu v pooperačním období. Toto riziko TEN je nejvyšší v prvních 12 týdnech po operaci, ale přetrvává i po 1 roce. I když je potřeba zmínit, že na trvání hyperkoagulačního stavu se v pozdějším období podílí spíše vlastní nádorové onemocnění než samotná operace. U poměrně velkého počtu pacientů s kolorektálním karcinomem (40 – 55 %) dojde k rozvoji žilního tromboembolismu až po ukončení hospitalizace a propuštění do domácí péče (Bouras G. et al., 2015, Nelson D.W. et al., 2015). Při monitoraci hodnot koagulačních markerů v pooperačním období u pacientů s kolorektálním karcinomem není překvapující, že mnohé ze sledovaných markerů trombogeneze zůstávají elevované i měsíc po operaci a to i při řádné 28 denní farmakologické profylaxi (Grafy 3, Tab. 15). Hyperkoagulační stav je často přítomen u pacientů s kolorektálním karcinomem již před operací. Výskyt asymptomatické TEN byl potvrzen při předoperačním screeningu asymptomatických pacientů s kolorektálním karcinomem v 8 % (Clouston H.W. et al., 2016). Předoperačně zvýšené hodnoty D-dimeru a fibrinogenu jsou nejenom prediktorem zvýšeného rizika pooperačního žilního tromboembolismu (včetně asymptomatických trombóz), ale mají i negativně prognostický význam bez ohledu na výskyt pooperační TEN (Stender M.T. et al., 2009, Stender M.T. et al., 2012, Sun Z.Q. et al., 2014). V souboru pacientů s kolorektálním karcinomem byly také naměřeny často zvýšené předoperační hodnoty D-dimeru (průměr 327,04 µg/l) a fibrinogenu (průměr 4,56 g/l). Při komparaci pacientů s vrozeným trombofilním stavem a pacientů bez hereditární

trombofilie jsem však u většiny markerů trombogeneze neprokázal statisticky významnou diferenci (Tab. 17A-B).

5.4. Diskuse k hypotéze č. 3

Hodnocení výše rizika pooperační TEN na základě předoperačně vyplněného dotazníku RAM-ČSTH je plně dostačující pro stratifikaci pacientů před chirurgickým výkonem.

Capriniho RAM byl validován na velkém souboru pacientů (Bahl V. et al., 2010) a je standardně používán pro stratifikaci pacientů do skupin s různým rizikem žilní trombózy v obecně akceptovaných doporučeních léčby a prevence TEN (ACCP doporučení). Záměrem této hypotézy bylo ověřit a validovat RAM-ČSTH vytvořený Českou společností pro trombózu a hemostázu JEP.

Pacienti s benigní diagnózou

Pacienty s benigní diagnózou jsem ohodnotil a stratifikoval do rizikových skupin dle obou skórovacích modelů (Caprini RAM, ČSTH-RAM) (Tab. 7 a Tab. 8). Četnost jednotlivých rizikových skupin se může zdát na první pohled rozdílná při porovnání obou skórovacích modelů. Při detailním pohledu však vidíme, že četnost a počty pacientů při sloučení skupin se středním a vysokým rizikem se při srovnání obou skórovacích modelů příliš neliší. A právě toto jsou pacienti, kteří vyžadují aktivní perioperační profylaxi TEN a kteří by měli být v rámci jakéhokoliv skórovacího systému identifikováni jako riziková pacientí. Podobnost obou skórovacích modelů (ve smyslu stratifikace pacientů do rizikových skupin) potvrdila i statistická analýza, která nenalezla signifikantní diferenci při komparaci obou modelů ($p = 0,342$). Průměrná hodnota skóre rizika TEN u pacientů s benigní diagnózou byla dle Capriniho RAM 4,56 (SD; 2,00) a dle RAM-ČSTH 2,82 (SD; 1,58).

Pacienti a kolorektálním karcinomem a s karcinomem pankreatu

Průměrné hodnota skóre rizika TEN u pacientů s kolorektálním karcinomem byla dle Caprinioho RAM 10,19 (SD; 1,73) a dle RAM-ČSTH 6,53 (SD; 1,49). Průměrné hodnota skóre rizika TEN u pacientů s karcinomem pankreatu byla dle Caprinioho RAM 9,33 (SD; 1,75) a dle RAM-ČSTH 5,93 (SD; 1,75).

V rámci všech tří skupin pacientů s rozdílnou diagnózou (benigní diagnózy, kolorektální karcinom, karcinom pankreatu) jsem porovnal skóre dle Caprinioho RAM a skóre dle RAM-ČSTH a ve všech souborech byla prokázána statisticky významná korelace obou skórovacích modelů (Tab. 10).

Z výše uvedeného vyplývá, že RAM-ČSTH lze použít v praxi ke stratifikaci rizika TEN u pacientů indikovaných k chirurgickému výkonu. Oba systémy (Caprinioho RAM a RAM-ČSTH) jsou založeny na hodnocení stejných rizikových faktorů. Rozdíl je pouze v bodovém ohodnocení jednotlivých rizikových faktorů a počtu bodů potřebných k dosažení určitého rizika. Obecnou podmínkou skórovacího modelu je rozlišit rizikové a nerizikové pacienty. Další detailní exaktní stratifikace rizika TEN je velice obtížná při znalosti počtu a komplexnosti vztahů všech rizikových faktorů, kterým je pacient vystaven. Nevýhodou RAM-ČSTH je podle mého názoru velice úzké bodové rozmezí pro zařazení pacientů do jednotlivých rizikových skupin. Ztráta nebo zisk jednoho bodu způsobí posun pacienta do zcela jiné rizikové skupiny s jiným profylaktickým režimem, přičemž kriteria některých rizikových faktorů jsou stanoveny zcela arbitrárně (bodové ohodnocení věku pacienta, BMI). Jistě nelze očekávat, že třeba dosažením určitého věku dojde během pár dnů k tak významnému nárůstu rizika.

K diskuzi vybízí i zařazení laparoskopické operace jako rizikového faktoru. Přílišná obava z nepříznivého vlivu kapnoperitonea na snížený žilní návrt z dolních končetin a tím zvýšení rizika žilního tromboembolismu je neopodstatněná. Je sice pravda, že venostáza se sníženým průtokem femorální žilou a její dilatací byla verifikována UZ vyšetřením u pacientů při laparoskopické cholecystektomii nebo gastrickém by-passu (Ido K. et al., 1995, Nguyen N.T. et al., 2003) a byl prokázán i příznivý efekt peroperační intermitentní pneumatické komprese dolních končetin na žilní návrat (Schwenk W. et al., 2002). Avšak tento nepříznivý efekt laparoskopie je mnohonásobně eliminován významně nižší traumatizací tkání a s tím související i menší systémovou zánětlivou reakcí organismu. Pooperační

hyperkoagulační stav je úzce spojen s pooperační systémovou zánětlivou reakcí. Benefit laparoskopického provedení operace lze dokumentovat nižšími hodnotami koagulačních markerů v pooperačním období při srovnání s klasickou operací (Tsiminikakis N. et al., 2009).

5.5. Diskuse k hypotéze č. 4

Všichni pacienti s maligním onemocněním budou splňovat podle RAM kritéria zařazení mezi pacienty s vysokým rizikem pooperační TEN.

Všichni pacienti s kolorektálním karcinomem i všichni pacienti s karcinomem pankreatu splnili kritéria vysokého rizika TEN podle RAM-ČSTH (≥ 3 body) i podle Caprinioho RAM (≥ 5 bodů). Další užší stratifikace vysoce rizikových pacientů na základě RAM kritérií je podle mého názoru nemožná vzhledem k již dříve citovaným komplexním vztahům mezi jednotlivými rizikovými faktory TEN. Jako perspektivní se jeví spíše využití laboratorních markerů trombogeneze. U některých laboratorních markerů trombogeneze již byla testována schopnost predikce výskytu pooperační TEN na základě jejich předoperačních hodnot (Stender M.T. et al., 2009, Thaler J. et al., 2012). Mezi nejčastěji citované potencionální prediktivní markery patří D-dimer, fibrinogen, protrombin fragment F1+2, anti-Xa, P-selektin, tkáňový faktor, atd.

5.6. Diskuse k hypotéze č. 5

Pacienti s vyšším rizikem TEN dle RAM budou mít vyšší hodnoty laboratorních biomarkerů trombogeneze.

Pacienti s benigní diagnózou

U pacientů s benigní diagnózou byla prokázána pozitivní korelace mezi RAM skóre a hodnotami TT, Fbg a D-dimeru před operací, 7. - 10. den po operaci i 28. - 30. den po operaci. Negativní korelace byla patrná mezi RAM skóre a hodnotami AT III před operací, 7. - 10. den po operaci i 28. - 30. den po operaci. Z toho vyplývá, že u pacientů s benigním onemocněním a nekomplikovaným pooperačním průběhem lze poměrně snadno na základě předoperačního vyhodnocení RAM skóre predikovat riziko žilního tromboembolismu po operaci.

Pacienti s kolorektálním karcinomem

U žádného ze sledovaných laboratorních markerů trombogeneze nebyla verifikována statisticky významná korelace výše RAM skóre se všemi 6 odběry konkrétního laboratorního biomarkeru. Ojedinelé korelace mezi výší RAM a ≤ 3 odběry u konkrétního laboratorního markeru nepovažují za klinicky významné. Výše rizika TEN dle RAM skóre je vyhodnocována před operací na základě přítomnosti rizikových faktorů a je vztažena k předoperačnímu stavu pacienta. Riziko TEN se však v průběhu operace a v pooperačním období může významně měnit. Tedy i hodnoty laboratorních biomarkerů trombogeneze mohou být v průběhu pooperačního období ovlivněny mnoha různými faktory. Vliv na výši biomarkerů trombogeneze má bezesporu velikost operačního traumatu a délka operace, kterou nelze vždy s jistotou predikovat. Riziko TEN a tím i hodnoty laboratorních markerů může dále modifikovat délka pobytu na lůžku i rychlost pooperační rehabilitace a časná mobilizace pacienta. Významným faktorem je i výskyt pooperačních komplikací, v krajním případě s nutností intervence včetně reoperace. Tyto a další faktory determinují pooperační hodnoty biomarkerů trombogeneze, které pak logicky nemusí vždy korelovat s předoperačně stanoveným rizikem TEN dle RAM. Tyto výsledky tak spíše demonstrují nutnost průběžného hodnocení rizika TEN v pooperačním období jakožto dynamického procesu, než že by zpochybňovaly význam biomarkerů trombogeneze. Význam biomarkerů trombogeneze v predikci TEN byl již opakovaně dokumentován. Stender (2009) hodnotil prediktivní význam předoperačních hodnot D-dimeru ve vztahu k pooperačnímu výskytu TEN u pacientů indikovaných k operaci pro kolorektální karcinom. Pacienti s vyššími předoperačními hodnotami D-dimeru měli i statisticky významně vyšší výskyt TEN v pooperačním období. Prediktivní význam předoperační hodnoty D-dimeru i hodnoty D-dimeru po ukončení aktivní farmakologické profylaxe byl zhodnocen i v našem souboru pacientů s kolorektálním karcinomem. Hranici 380 $\mu\text{g/l}$ pro diferenci nízkých a vysokých hodnot D-dimeru jsem arbitrárně stanovil jakožto dvojnásobek horní meze referenčního rozmezí pro D-dimery (2x190 $\mu\text{g/l}$). Prevalence TEN v průběhu 6 měsíců po operaci byla u pacientů s nízkými předoperačními hodnotami D-dimeru 6,8 % a u pacientů s vysokými předoperačními hodnotami D-dimeru 12,5 %. Prevalence TEN se v obou skupinách statisticky významně nelišila ($p = 0,231$). Je třeba však zdůraznit, že všichni pacienti měli

po operaci řádně prováděnou farmakologickou profylaxi LMWH po dobu 28 dní a v důsledku toho byla i prevalence pooperačního žilního tromboembolismu v prvním měsíci po operaci pouze 1,5 %. Jako klinicky prospěšné se jeví spíše vyšetření D-dimeru po ukončení aktivní farmakologické profylaxe. V souboru pacientů s kolorektálním karcinomem měli pacienti s vyššími hodnotami D-dimeru po ukončení profylaxe statisticky významně vyšší výskyt žilního tromboembolismu v následujícím post-profylaktickém období (2. - 6. měsíc po operaci) při srovnání s pacienty s nízkými hodnotami D-dimeru (15,7 % versus 1,8 %; $p < 0,001$). Právě vyšetření D-dimeru po ukončení 28 denní pooperační farmakologické profylaxe žilního tromboembolismu by mohlo pomoci odhalit přetrvávající vysoké riziko TEN a určit, u kterého pacienta by bylo vhodné dále pokračovat s farmakologickou profylaxí žilní trombózy. Kritické zhodnocení prediktivního významu D-dimeru s dostatečnou silou důkazu však vyžaduje analýzu většího počtu pacientů. Právě validace prediktivních biomarkerů trombogeneze by měla být dalším cílem navazujícího projektu.

6. Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz práce

Závěr k hypotéze č. 1

Při souhrnném zhodnocení prevalence TEN u pacientů po operaci pro kolorektální karcinom jsem ve skupině pacientů s verifikovanou hereditární trombofilií neprokázal vyšší výskyt TEN v průběhu 12 měsíčního sledování. Detailní analýza prevalence HŽT a PE však odhalila vyšší výskyt HŽT u pacientů s trombofilní mutací v období po ukončení farmakologické profylaxe.

Závěr k hypotéze č. 2

U pacientů s benigním onemocněním i u pacientů s kolorektálním karcinomem jsem neprokázal statisticky signifikantní rozdíl ve výši sledovaných laboratorních markerů trombogeneze při srovnání pacientů s prokázanou hereditární trombofilií a pacientů bez vrozené trombofilní mutace.

Závěr k hypotéze č. 3

Na základě zhodnocení předoperačního rizika TEN dle RAM-ČSTH jsem provedl stratifikaci pacientů s benigní i maligní diagnózou. Průměrné hodnoty RAM skóre se lišily mezi pacienty s benigní a maligní diagnózou. Hodnocení i průměrné skóre dle RAM-ČSTH korelovalo s hodnocením a průměrným skóre dle Caprinioho RAM.

Závěr k hypotéze č. 4

Všichni pacienti s kolorektálním karcinomem i všichni pacienti s karcinomem pankreatu splnili kritéria vysokého rizika TEN podle RAM-ČSTH i podle Caprinioho RAM.

Závěr k hypotéze č. 5

Korelaci mezi RAM skóre a konkrétními laboratorními biomarkery trombogeneze byla jednoznačně prokázána u pacientů s benigním onemocněním. U pacientů s maligním onemocněním žádný ze sledovaných laboratorních markerů trombogeneze systematicky nekoreloval v pooperačním období s předoperačně predikovaným rizikem TEN dle RAM. Aktuální výše rizika TEN (a tím i laboratorních markerů trombogeneze) je u těchto pacientů v pooperačním období modifikována komplikovaným průběhem a nelze ji vždy predikovat. Ve smyslu predikce TEN se jeví jako perspektivní spíše vyšetření laboratorních markerů trombogeneze, což dokumentují i předchozí výsledky.

Závěrečný souhrn

Na získaném souboru pacientů se podařilo validovat skórovací systém RAM-ČSTH a ověřit tak jeho schopnost účinně identifikovat a stratifikovat riziko TEN u chirurgických pacientů. Prezentované výsledky naznačují, že průkaz vrozené trombofilní mutace umožňuje identifikovat pacienty s vysokým rizikem TEN a to konkrétně pacienty vysokým rizikem HŽT v období po ukončení farmakologické profylaxe. Jako potenciální laboratorní biomarker zvýšeného rizika TEN po ukončení farmakologické profylaxe byl vyhodnocen D-dimer, konkrétně jeho vyšetření po ukončení podávání profylaxe LMWH. Tyto závěry by bylo vhodné ještě validovat na větším souboru pacientů.

7. Souhrn

Úvod a cíle

Pooperační tromboembolická nemoc (TEN) je spojena se závažnou pooperační morbiditou a mortalitou. Zavedením účinné profylaxe žilního tromboembolismu na základě vyhodnocení výše rizika TEN dle skórovacích systémů u konkrétního pacienta došlo k významnému snížení výskytu TEN v pooperačním období. Riziko žilního tromboembolismu v pooperačním období je determinováno faktory získanými a faktory vrozenými. Zatímco získané trombofilní stavy lze často určit pouze z anamnézy a klinického vyšetření, identifikace vrozených trombofilních stavů vyžaduje genetické vyšetření. Cílem této práce je zhodnocení výskytu nejčastějších trombofilních mutací a jejich vlivu na výskyt pooperační TEN u chirurgických pacientů a validace modifikovaného skórovacího systému RAM (risk assessment model) vypracovaného Českou společností pro trombózu a hemostázu JEP.

Materiál a metody

Projekt byl koncipován jako prospektivní observační studie. Do souboru byli zařazováni pacienti indikovaní k operaci pro benigní onemocnění (břišní kýla a cholecystolithiasa) a pro maligní onemocnění (kolorektální karcinom a karcinom pankreatu), kteří splňovali příslušná indikační kritéria. U všech zařazených pacientů bylo před operací zhodnoceno riziko TEN dle RAM a provedeno genetické vyšetření na přítomnost dvou nejčastějších trombofilních mutací - faktor V Leiden a mutace protrombinu G20210A. Na základě recentních doporučení byla podávána farmakologická profylaxe LMWH u pacientů s benigní diagnózou po dobu hospitalizace a u pacientů s maligním onemocněním po dobu 28 dní po operaci. Laboratorní markery trombogeneze byly monitorovány v průběhu 28 dní po operaci. Výskyt klinicky manifestní pooperační TEN jsem sledoval u pacientů s benigním onemocněním 6 měsíců a u pacientů s maligním onemocněním 12 měsíců.

Výsledky

Do projektu bylo zařazeno celkem 216 pacientů s benigním onemocněním (126 pacientů s břišní kýlou a 90 pacientů s cholecystolithiasou), 205 pacientů s kolorektálním karcinomem a 84 pacientů s karcinomem pankreatu. Prevalence

hereditární trombofilie byla u pacientů s benigní diagnózou 8,3 %, u pacientů s kolorektálním karcinomem 9,8 % a u pacientů s karcinomem pankreatu 7,2 %. Všichni pacienti s maligním onemocněním splňovali kritéria vysokého rizika TEN při vyhodnocení dle RAM. V průběhu sledovaného období byl výskyt klinicky manifestního žilního tromboembolismu u pacientů s benigní diagnózou 0,5 %, u pacientů s kolorektálním karcinomem 7,8 % a u pacientů s karcinomem pankreatu 6,0 %. Signifikantní zvýšení výskytu TEN jsem pozoroval u pacientů s kolorektálním karcinomem po ukončení farmakologické profylaxe. Právě pacienti s vrozeným trombofilním stavem měli vyšší výskyt hluboké žilní trombózy v období po ukončení farmakologické profylaxe při srovnání s pacienty bez trombofilní mutace (7,5 % a 1,6 %; $p = 0,048$). V průběhu 28 dní po operaci jsem monitoroval laboratorní biomarkery trombogeneze, ale bez nálezu signifikantní diference mezi pacienty s a bez trombofilní mutace. Zvýšené laboratorní markery trombogeneze i měsíc po operaci dokumentovaly přetrvávající hyperkoagulační stav u pacientů po operaci pro maligní onemocnění. Pacienti po operaci pro kolorektální karcinom s vysokými hodnotami D-dimeru ($> 380 \mu\text{g/l}$) po ukončení farmakologické profylaxe měli statisticky významně vyšší výskyt HŽT v následujícím post-profylaktickém období než pacienti s nižšími hodnotami D-dimeru ($< 380 \mu\text{g/l}$).

Závěr

Na získaném souboru pacientů se podařilo validovat skórovací systém RAM-ČSTH a ověřit tak jeho schopnost účinně identifikovat a stratifikovat riziko TEN u chirurgických pacientů. Prezentované výsledky naznačují, že průkaz vrozené trombofilní mutace umožňuje identifikovat pacienty s vysokým rizikem TEN a to konkrétně pacienty vysokým rizikem HŽT v období po ukončení farmakologické profylaxe. Jako potenciální laboratorní biomarker zvýšeného rizika TEN po ukončení farmakologické profylaxe byl vyhodnocen D-dimer, konkrétně jeho vyšetření po ukončení podávání profylaxe LMWH. Tyto závěry by bylo vhodné ještě validovat na větším souboru pacientů.

8. Summary

Introduction

Postoperative venous thromboembolism (VTE) is associated with serious morbidity and mortality. Significant decrease in postoperative VTE incidence is linked to efficient VTE prophylaxis. A prophylaxis regimen in particular patient is recommended according to assessment of VTE risk using a risk assessment model (RAM). Risk of venous thromboembolism is determined by hereditary thrombotic risk factors and acquired thrombotic risk factors. Acquired thrombophilia can be revealed by history and physical examination of patient. Genetic testing is necessary for diagnosis of hereditary thrombophilia. The objective of this work is to determine the incidence of the most frequent thrombophilic mutations (factor V Leiden mutation and prothrombin G20210A mutation) and assess the impact of hereditary thrombophilia on incidence of postoperative VTE in general surgery. Validation of a modified venous thrombosis risk assessment model recommended by Czech Society for Thrombosis and Hemostasis is further objective.

Material and methods

The study was performed as a prospective non-randomized study. The patients undergoing elective surgery for benign disease (hernia and gallstone disease) and malignant disease (colorectal cancer and pancreatic cancer) were included. The risk of VTE was determined according to risk assessment model and genetic testing (factor V Leiden mutation and prothrombin G20210A mutation) was carried out in all patients preoperatively. Based on recent recommendation, low molecular weight heparin was administered within hospital stay period in benign disease patients and within 28 days postoperative period in malignant disease patients. Coagulation markers were measured in 28-days period after surgery. Postoperatively, the prevalence of VTE within 6 month period in benign disease patients and within 1-year period in malignant disease patients was observed.

Results

Altogether 216 consecutive patients with benign disease (126 patients with hernia and 90 patients with gallstone disease), 205 patients with colorectal cancer and 84 patients with pancreatic cancer were enrolled in our study. Prevalence of

hereditary thrombophilia was 8.3 % in patients with benign disease, 9.8 % in patients with colorectal cancer and 7.2 % in patients with pancreatic cancer. All patients with malignancy were classified as high risk patients according to VTE risk assessment model. Cumulative incidence of VTE in benign disease patients was 0.5 %, in colorectal cancer patients was 7.8 % and in pancreatic cancer patients was 6.0 %. A significantly increased incidence of VTE in patients with colorectal cancer was recorded within the post-prophylactic period. Patients with hereditary thrombophilia had statistically significant higher incidence of deep vein thrombosis in post-prophylactic period compared to patients without hereditary thrombophilia as well (7,5 % a 1,6 %; $p = 0,048$). Coagulation markers were measured in 28-days period after surgery, however, the level of coagulation markers in patients with hereditary thrombophilia didn't differ significantly compared to patients without hereditary thrombophilia. The persisted hypercoagulability status with increased coagulation markers was proven in cancer patients on 28th-30th postoperative day. Colorectal cancer patients with high level of D-dimer ($> 380 \mu\text{g/l}$) on 28th-30th postoperative day had statistically significantly increased incidence of VTE in post-prophylactic period compared to patients with low level of D-dimer ($< 380 \mu\text{g/l}$).

Conclusion

We validated RAM recommended by Czech Society for Thrombosis and Hemostasis. According to this RAM, the feasibility to identify and stratify the risk of VTE in surgical patients was verified. Our results show an association between hereditary thrombophilia and increased risk of deep vein thrombosis within post-prophylactic period in patients with colorectal cancer. D-dimer level seems to be a possible predictive marker of VTE in post-prophylactic period. Extensive population-based studies are needed to confirm our results with stronger evidence.

9. Seznam použité literatury

- ALCALAY, Allison, Ted WUN, Vijay KHATRI, Helen K CHEW, Danielle HARVEY, Hong ZHOU and Richard H WHITE. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2006, **24**(7), 1112-1118. ISSN 0732-183X. Dostupné také z doi: 10.1200/JCO.2005.04.2150.
- ALSUBAIE, Hamad et al. Diagnosis of VTE postdischarge for major abdominal and pelvic oncologic surgery: implications for a change in practice. *Canadian Journal of Surgery*. 2015, **58**(5), 305-311. ISSN 0008-428X. Dostupné také z doi: 10.1503/cjs.012314.
- ANDERSON Frederick A and Frederick A. SPENCER. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003, **107**(23), 9-16. ISSN 0009-7322. Dostupné také z doi: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6.
- ASHRANI, Aneel A, Rachel E GULLERD, Tanya M PETERSON, Randolph S. MARKS, Kent R BAILEY and John A HEIT. Risk factors for incident venous thromboembolism in active cancer patients: A population based case-control study. *Thrombosis Research*. 2016, **139**, 29-37. ISSN 0049-3848. Dostupné také z doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016.01.002>.
- BAHL, Vinita, Hsueh Mei HU, Peter K. HENKE, Thomas W. WAKEFIELD, Darrell A. CAMPBELL and Joseph A. CAPRINI. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Annals of Surgery*. 2010, **251**(2), 344-350. ISSN 0003-4932. Dostupné také z doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b7fca6.
- BERGQVIST, David, Giancarlo AGNELLI, Alexander T COHEN, Amiram ELDOR, Paul E NILSSON, Anne Le MOIGNE-AMRANI and Flavia DIETRICH-NETO. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002, **346**(13), 975-980. ISSN 0028-4793. Dostupné také z doi: 10.1056/NEJMoa012385.
- BLOM, Jeanet W, Carine J M DOGGEN, Susanne OSANTO and Frits R ROSENDAL. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005, **293**(6), 715-722. ISSN 0098-7484. Dostupné také z doi:10.1001/jama.293.6.715.

- BLOM, Jeanet W, Jan VANDERSCHOOT, M J OOSTINDIER, Susanne OSANTO, Felix J van der MEER and Frits R ROSENDAAL. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006, **4**(3), 529–535. ISSN 1538-7933. Dostupné také z doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x
- BOURAS, George, Elaine Marie BURNS, Ann-Marie HOWELL, Alex BOTTLE, Thanos ATHANASIOU and Ara DARZI. Risk of Post-Discharge Venous Thromboembolism and Associated Mortality in General Surgery: A Population-Based Cohort Study Using Linked Hospital and Primary Care Data in England. *PLoS One* [online]. 2015, **10**(12) [29 December 2015] ISSN 1932-6203. Dostupné také z doi: 10.1371/journal.pone.0145759.
- CLOUSTON, HW, H SHAKER, S DUFF and CC KIRWAN. Incidence of pre-operative and post-operative deep vein thrombosis in colorectal cancer surgery. Interim results of a prospective clinical study. *Thrombosis Research*. 2016, **140**(1), 179-80. ISSN 0049-3848. Dostupné také z doi: 10.1016/S0049-3848(16)30142-6.
- COHEN, Alexander T et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008, **371**(9610), 387-394. ISSN 0140-6736. Dostupné také z doi: 10.1016/S0140-6736(08)60202-0.
- CRONIN-FENTON, Deirdre P et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *British Journal of Cancer*. 2010, **103**(7), 947-953. ISSN: 0007-0920. Dostupné také z doi: 10.1038/sj.bjc.6605883.
- CUI, Guoce, Xiaofeng WANG, Weiwei YAO and Huashan LI. Incidence of postoperative venous thromboembolism after laparoscopic versus open colorectal cancer surgery: a meta-analysis. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2013, **23**(2), 128-134. ISSN 1530-4515. Dostupné také z doi: 10.1097/SLE.0b013e3182827cef.
- DABBAS, N., K. ADAMS, K. PEARSON a G. ROYLE. Frequency of abdominal wall hernias: is classical teaching out of date? *JRSM Short Reports* [online]. 2011, **2**(1), 5-5. ISSN 2042-5333. Dostupné z: <http://shortreports.rsmjournals.com/cgi/doi/10.1258/shorts.2010.010071>

- DEDEJ, Teuta, Elda LAMAJ, Ndok MARKU, Vera OSTRENI and Sokol BILALI. Alterations in homeostasis after open surgery. A prospective randomized study. *Il Giornale di Chirurgia - Journal of Surgery*. 2013, **34**(7-9), 202-209. ISSN 0391-9005. Dostupné také z doi: 10.11138/gchir/2013.34.7.202.
- DI NISIO, Marcello et al. Incidental venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010, **104**(5), 1049-1054. ISSN 0340-6245. Dostupné také z doi: 10.1160/TH10-05-0277.
- DONAHUE, Brian S. Factor V Leiden and perioperative risk. *Anesthesia & Analgesia*. 2004, **98**(6), 1623-1634. ISSN 0003-2999. Dostupné také z doi: 10.1213/01.ANE.0000113545.03192.FD.
- ENOCH, Stuart et al. Thromboprophylaxis can be omitted in selected patients undergoing varicose vein surgery and hernia repair. *British Journal of Surgery*. 2003, **90**(7), 818-820. ISSN 0007-1323. Dostupné také z doi: 10.1002/bjs.4185.
- FLEMING, Fergal J, Michael J KIM, Rabih M SALLOUM, Kate C YOUNG and John R MONSON. How much do we need to worry about venous thromboembolism after hospital discharge? A study of colorectal surgery patients using the National Surgical Quality Improvement Program database. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2010, **53**(10), 1355-1360. ISSN 0012-3706. Dostupné také z doi: 10.1007/DCR.0b013e3181eb9b0e.
- GALLUS, Silvano, Alessandra LUGO, Bojana MURISICc, Cristina BOSETTI, Paolo BOFFETTA and Carlo La VECCHIA. Overweight and obesity in 16 European countries. *European Journal of Nutrition*. 2015, **54**(5), 679-689. ISSN 1436-6207. Dostupné take z doi:10.1007/s00394-014-0746-4.
- GANGIREDDY, Chethan et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *Journal of Vascular Surgery*. 2007, **45**(2), 335-341. ISSN 0741-5214. Dostupné také z doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2006.10.034>
- GEERTS, William H et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008, **133**(6), 381-453. ISSN 0012-3692. Dostupné také z doi: 10.1378/chest.08-0656.

- GOULD, Michael K et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012, **141**, e227S – e277S. ISSN 0012-3692. Dostupné také z doi:10.1378/chest.11-2297.
- HEIT, John A. et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Archives of Internal Medicine*. 1999, **159**(5), 445-453. ISSN 0003-9926. Dostupné také z doi:10.1001/archinte.159.5.445.
- HEIT, John A, Frederick A. SPENCER and Richard H. WHITE. The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016, **41**(1), 3-14. ISSN 0929-5305. Dostupné také z doi: 10.1007/s11239-015-1311-6.
- HIDALGO, M and JM FIGUEROA. Prophylaxis of venous thromboembolism in abdominal wall surgery. *Hernia*. 2000, **4**(4), 242–247. ISSN 1265-4906. Dostupné také z doi:10.1007/BF01201075.
- HILL Jennifer, Tom TREASURE, et al. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism (Deep Vein Thrombosis And Pulmonary Embolism) in Patients Admitted to Hospital : summary of the NICE guideline. *Heart*. 2010, **96**, 879-882. ISSN 1355-6037. Dostupné také z doi:10.1136/hrt.2010.198275.
- IDO, Kenichi et al. Lower-extremity venous stasis during laparoscopic cholecystectomy as assessed using color Doppler ultrasound. *Surgical endoscopy – ultrasound and interventional techniques*. 1995, **9**(3), 310-313. ISSN 0930-2794.
- KAHN, Susan R., Jean-Philippe GALANAUD, Suresh VEDANTHAM and Jeffrey S. GINSBERG. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016, **41**(1), 144-153. ISSN 0929-5305. Dostupné také z doi: 10.1007/s11239-015-1312-5.
- KHAN, Salwa a Joseph D DICKERMAN. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal* [online]. 2006, **4**(1), 15- 15. ISSN: 1477-9560. Dostupné také z doi:10.1186/1477-9560-4-15.
- KHORANA, Alok A, Charles W FRANCIS, Eva CULAKOVA, Nicole M KUDERER and Gary H. LYMAN. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007, **110**(10), 2339–2346. ISSN 0008-543X. Dostupné také z doi: 10.1002/cncr.23062.

- KRŠKA, Zdeněk, David HOSKOVEC a Luboš PETRUŽELKA, 2014. *Chirurgická onkologie*. 1. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4284-7.
- KRŠKA, Zdenek, Jan SVAB, David HOSKOVEC a Jan ULRYCH. Pancreatic Cancer Diagnostics and Treatment--Current State. *Prague Medical Report*. 2015, **116**(4), 253-267. ISSN 1214-699. Dostupné také z doi: 10.14712/23362936.2015.65.
- KVASNIČKA, Tomáš et al. The frequencies of six important thrombophilic mutations in a population of the Czech Republic. *Physiological research*. 2014, **63**(2), 245-253. ISSN 1802-9973. Dostupné také z: <http://www.biomed.cas.cz/physiolres/>
- LOZANO, Francisco S, et al. Venous thromboembolism risk stratification and thromboprophylaxis with low molecular weight heparin in patients undergoing major ambulatory surgery: an observational prospective study. *Ambulatory Surgery*. 2010, **6**, 5-12. ISSN 0966-6532.
- MILIC, Dragan J et al. Coagulation status and the presence of postoperative deep vein thrombosis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy*. 2007, **21**(9), 1588-1592. ISSN 0930-2794. Dostupné také z doi:10.1007/s00464-006-9179-3.
- MISMETTI, P, S LAPORTE, JY DARMON, A BUCHMÜLLER and H DECOUSUS. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *British Journal of Surgery*. 2001, **88**, 913–930. ISSN 0007-1323. Dostupné také z doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01800.x.
- MUKHERJEE, Debraj, Anne O. LIDOR, Kathryn M. CHU, Susan L. GEARHART, Elliott R. HAUT and David C. CHANG. Postoperative venous thromboembolism rates vary significantly after different types of major abdominal operations. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2008, **12**(11), 2015-22. ISSN 1091-255X. Dostupné také z doi: 10.1007/s11605-008-0600-1.
- NELSON, Daniel W, Vlad V SIMIANU, Amir L BASTAWROUS, et al. Thromboembolic Complications and Prophylaxis Patterns in Colorectal Surgery. *JAMA Surgery*. 2015, **150**(8), 712-712. ISSN 2168-6254. Dostupné z: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamasurg.2015.1057>.

- NGUYEN, Ninh T, Michael CRONAN, Scott BRALEY, Ryan RIVERS and Bruce M WOLFE. Duplex ultrasound assessment of femoral venous flow during laparoscopic and open gastric bypass. *Surgical Endoscopy*. 2003, **17**(2), 285-290. ISSN 0930-2794. Dostupné také z doi:10.1007/s00464-002-8812-z.
- PAŠKAUSKAS, Saulius, Juozas PUNDZIUS and Giedrius BARAUSKAS. Venous thromboembolism and prophylaxis in cancer patients. *Medicina (Kaunas)*. 2008, **44**(3), 175-181. ISSN 1010-660X.
- PAVON, Juliessa M et al. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *Journal of Arthroplasty*. 2016, **31**(2), 524-532. ISSN 0883-5403. Dostupné také z doi: 10.1016/j.arth.2015.09.043.
- RAHR, Hans B, Jørgen BENDIX, Peter AHLBURG, Jacob GJEDSTED, Peter FUNCH-JENSEN and Else TØNNESEN. Coagulation, inflammatory, and stress responses in a randomized comparison of open and laparoscopic repair of recurrent inguinal hernia. *Surgical Endoscopy*. 2006, **20**(3), 468-472. ISSN 0930-2794. Dostupné také z doi: 10.1007/s00464-005-0305-4.
- RASMUSSEN, Morten Schnack et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006, **4**(11), 2384-2390. ISSN 1538-7933. Dostupné také z doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02153.x.
- RATIB, Sonia, Alex J WALKER, Tim R CARD a Matthew J GRAINGE. Risk of venous thromboembolism in hospitalised cancer patients in England—a cohort study. *Journal of Hematology & Oncology* [online]. 2016, **9**(1), - [cit. 2016-08-15]. ISSN 1756-8722. Dostupné z: <http://jhonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-016-0291-0>.
- SACHDEVA, Ashwin, Mark DALTON, Sachindra V AMARAGIRI and Timothy LEES. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, **7**, CD001484. ISSN 1469-493X. Dostupné také z doi: 10.1002/14651858.CD001484.pub2.
- SAKAI, Tatsuya, Masahiro IZUMI, Kenji KUMAGAI, et al. Effects of a Foot Pump on the Incidence of Deep Vein Thrombosis After Total Knee Arthroplasty in Patients Given Edoxaban: A Randomized Controlled Study. *Medicine*. 2016, **95**(1), e2247. ISSN 0025-7974. Dostupné také z doi: 10.1097/MD.0000000000002247.

- SAMAMA, Charles Marc et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *European Journal of Anaesthesiology*. 2006, **23**(2), 95–116. ISSN 0265-0215. Dostupné také z doi: 10.1017/S0265021505002164.
- SHAPIRO, Ron, Jon VOGEL and Ravi KIRAN. Risk of postoperative venous thromboembolism after laparoscopic and open colorectal surgery: an additional benefit of the minimally invasive approach? *Diseases of the Colon & Rectum*. 2011, **54**(12), 1496-1502. ISSN 0012-3706. Dostupné také z doi: 10.1097/DCR.0b013e31823302a1.
- SCHIETROMA, Mario et al. Changes in the blood coagulation, fibrinolysis, and cytokine profile during laparoscopic and open cholecystectomy. *Surgical Endoscopy*. 2004, **8**(7), 1090-1096. ISSN 0930-2794. Dostupné také z doi: 10.1007/s00464-003-8819-0.
- SCHWENK, Wolfgang, Oliver HAASE and Tido JUNGHANS. Perspectives in sequential pneumatic compression of the lower extremities (SCD) for laparoscopic surgery. *Acta Chirurgica Belgica*. 2002, **102**(2), 83-91. ISSN 0001-5458.
- SPYROPOULOS, Alex C. Risk assessment of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2010, **16**(5), 419-425. ISSN 1070-5287. Dostupné také z doi: 10.1097/MCP.0b013e32833b4669.
- STEIN, Paul D, Fadi MATTA and Michel J SABRA. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis following laparoscopic cholecystectomy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014, **20**, 233-237. ISSN 1076-0296. Dostupné také z doi: 10.1177/1076029613502255.
- STENDER, Mogens T, Jens B FRØKJAER, Torben B LARSEN, Søren LUNDBYE-CHRISTENSEN and Ole THORLACIUS-USSING. Preoperative Plasma D-Dimer Is a Predictor of Postoperative Deep Venous Thrombosis in Colorectal Cancer Patients: A Clinical, Prospective Cohort Study with One-Year Follow-Up. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2009, **52**(3), 446-451. ISSN 0012-3706. Dostupné také z doi: 10.1007/DCR.0b013e318197e2b2.

- STENDER, Mogens T, Torben B LARSEN, Henrik Toft SØRENSEN and Ole THORLACIUS-USSING. Preoperative plasma D-dimer predicts 1-year survival in colorectal cancer patients with absence of venous thromboembolism (VTE): a prospective clinical cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012, **10**(10), 2027-2031. ISSN 1538-7933. Dostupné také z doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04887.x.
- STINTON, Laura M and Eldon A SHAFFER. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut and Liver*. 2012, **6**(2), 172-187. ISSN 1976-2283. Dostupné také z doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.172.
- STRÖMBERG, Jonas, Omid SADR-AZODI, Per VIDEHULT, Folke HAMMARQVIST and Gabriel SANDBLOM. Incidence and risk factors for symptomatic venous thromboembolism following cholecystectomy. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2015, **400**(4), 463-469. ISSN 1435-2443. Dostupné také z doi: 10.1007/s00423-015-1284-0.
- SUMMERS, Jennifer A, James CLINCH, Muralikrishnan RADHAKRISHNAN, et al. The geko™ electro-stimulation device for venous thromboembolism prophylaxis: a NICE medical technology guidance. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2015, **13**(2), 135-147. ISSN 1175-5652. Dostupné také z doi: 10.1007/s40258-014-0139-0.
- SUN, Zhen-Qiang et al. Prognostic significance of preoperative fibrinogen in patients with colon cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2014, **20**(26), 8583-8591. ISSN 1007-9327. Dostupné také z doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8583.
- SUTTON, Paul Anthony, Yesar EI-DHUWAIB, James Edward DYER and Andrew J Guy. The incidence of post operative venous thromboembolism in patients undergoing varicose vein surgery recorded in Hospital Episode Statistics. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2012, **94**(7), 481-483. ISSN 0035-8843. Dostupné také z doi: 10.1308/003588412X13171221592096.
- THALER, Johannes et al. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012, **10**(7), 1363-1370. ISSN 1538-7933. Dostupné také z doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04754.x.
- TINCANI, Enrico, Micaela PICCOLI, Fabrizio TURRINI, Mark A CROWTHER, Gianluigi MELOTTI and Marco BONDI. Video laparoscopic surgery: is out-of-hospital thromboprophylaxis necessary? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005, **3**(2), 216-220. ISSN 1538-7933. Dostupné také z doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01111.x

- TSIMINIKAKIS, Nikos et al. Fibrinolytic and coagulation pathways after laparoscopic and open surgery: a prospective randomized trial. *Surgical Endoscopy*. 2009, **23**, 2762-2769. ISSN 0930-2794. Dostupné také z doi:10.1007/s00464-009-0486-3.
- VOJAČEK, Jan a Martin MALÝ. 2004. *Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi*. 1. vyd. Praha: Grada. ISBN-10: 80-247-0501-X.
- WADE, Ros et al. Thigh length versus knee length antiembolism stockings for the prevention of deep vein thrombosis in postoperative surgical patients; a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* [online]. 2016, **6**(2), e009456. ISSN 2044-6055. Dostupné také z doi: 10.1136/bmjopen-2015-009456.
- VEDOVATI, Maria Cristina et al. A randomized study on 1-week versus 4-week prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Annals of Surgery*. 2014, **259**(4), 665-669. ISSN 0003-4932. Dostupné také z doi: 10.1097/SLA.0000000000000340.
- VERHEIJEN, Paulus Menno, Andrew R L STEVENSON, Russel W STITZ, David A CLARK, Andrew J CLARK, John W LUMLEY. Prolonged use of thromboprophylaxis may not be necessary in laparoscopic colorectal surgery. *International Journal of Colorectal Disease*. 2011, **26**(6), 755-759. ISSN 0179-1958. Dostupné také z doi: 10.1007/s00384-011-1139-2.
- WALKER, Alex J, Joe WEST, Tim R CARD, David J HUMES and Matthew J GRAINGE. Variation in the risk of venous thromboembolism in people with colorectal cancer: a population-based cohort study from England. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014, **12**(5), 641-649. ISSN 1538-7933. Dostupné také z doi: 10.1111/jth.12533.
- WARWICK, David, James HARRISON, Sarah WHITEHOUSE, et al. A randomised comparison of a foot pump and low-molecular-weight heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. *The Bone & Joint Journal*. 2002, **84**(3), 344-350. ISSN 2049-4394. Dostupné také z doi: 10.1302/0301-620X.84B3.12372.
- WELLS, Philip S. Advances in the diagnosis of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2006, **21**(1), 31-40. ISSN 0929-5305. Dostupné také z doi:10.1007/s11239-006-5573-x.