

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Zuzana Kudrnová

**PŘÍSPĚVEK K PATOFYZIOLOGII TROMBOFILNÍHO STAVU
PO OPERACI PRO ZLOMENINU HORNÍHO KONCE STEHENNÍ
KOSTI U PACIENTŮ STARŠÍCH 75 LET**

**CONTRIBUTION TO THE PATHOPHYSIOLOGY OF
THROMBOPHILIC STATE AFTER HIP FRACTURES SURGERY
IN PATIENTS OVER 75 YEARS OLD**

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce:
Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Praha 2010

Poděkování

Tato práce vznikla v rámci doktorského studijního programu biomedicíny na pracovišti Trombotického centra a Centrálních hematologických laboratoří Všeobecné fakultní nemocnice ve spolupráci s 1. chirurgickou klinikou 1.lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Poděkování patří zejména mému školiteli prof. MUDr. Janu Kvasničkoví, DrSc. za odborné vedení studia, všestrannou pomoc a podporu, dále odborným pracovníkům a laborantům Centrálních hematologických laboratoří za pomoc s laboratorním zpracováním odebraných vzorků a v neposlední řadě traumatologickému a ošetrovatelskému týmu 1. chirurgické kliniky VFN.

Dále můj dík za podporu patří mým blízkým, přátelům a všem mým kolegům z Trombotického centra, kteří mi v mé práci drželi palce.

Práce byla provedena v rámci výzkumného záměru MZOVFN2005.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala 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 22.9. 2010

Zuzana Kudrnová

Podpis

Identifikační záznam

KUDRNOVÁ, Zuzana. *Příspěvek k patofyziologii trombofilního stavu po traumatu horního konce stehenní kosti u pacientů starších 75 let. [Contribution to the pathophysiology of thrombophilic state after hip fractures in patients over 75 years old]*. Praha, 2010. 100 s. Disertační práce. Universita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, CHL a Trombotické centrum VFN. Vedoucí práce prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Obsah

Abstrakt	6
Klíčová slova	7
Abstract.....	8
Key words	9
1. Úvod, definice otázky a podrobnější zdůvodnění tématu	10
2. Teoretická východiska.....	14
2.1. Stáří a úrazy	14
2.2. Výskyt žilního tromboembolismu v populaci	17
2.3. Výskyt žilního tromboembolismu po ortopedických operacích.....	19
2.4. Farmakologická profylaxe žilního tromboembolismu.....	20
2.5. Nefarmakologická profylaxe žilního tromboembolismu.....	22
2.6. Doporučení profylaxe žilního tromboembolismu	23
2.6.1. Klasifikace doporučení	23
2.6.2. Stratifikace rizika.....	24
2.6.3. Současná doporučení profylaxe TEN po operaci pro zlomeninu horního konce stehenní kosti.....	25
2.7. Příčiny vzniku žilního tromboembolismu	26
2.7.1. Stáza krve.....	26
2.7.2. Hyperkoagulace	26
2.7.3. Zánět jako sekundární trombofilní stav	27
3. Cíl práce a pracovní hypotézy.....	30
4. Použité metody	31
4.1. Soubor pacientů.....	31
4.2. Odběry krve a laboratorní metody.....	36
4.3. Statistická analýza dat.....	40
5. Výsledky.....	41
5.1. Klinické sledování	41
5.2. Výsledky laboratorních vyšetření.....	42
5.2.1. Proteiny akutní fáze, antitrombin a parametry hyperkoagulačního stavu	45
5.2.2. Skupinové testy a aktivita anti FXa	68
5.2.3. Krevní obraz	77
5.2.4. TFPI a cytoadhezivní molekuly	86
5.2.5. Porovnání skupin fondaparinux versus enoxaparin	95
5.2.6. Vztahy mezi proměnnými.....	97
6. Diskuse	107
7. Závěr	111

Abstrakt

Úvod: Zlomeniny horního konce stehenní kosti jsou častým operačně řešeným úrazem velmi starých pacientů (>75 let). Z hlediska TEN patří tyto rekonstrukční operace k nejrizikovějším, s výskytem TEN až u 80%. Z toho hlediska vyžadují zajištění profylaxe TEN. Na trombofilní stav má vliv pokročilý věk pacientů a jejich polymorbidita.

Cíle a metody: Cílem naší studie bylo zjistit změny hemokoagulace ve skupině 41 nemocných starších 75 let po zlomenině proximálního femuru po dobu 28 pooperačních dní. Dalším cílem bylo zjistit výši protrombogenní reakce endotelu a reakce akutní fáze. Třetím úkolem bylo zjistit, jak je ovlivněna klíčová složka hemostázy - aktivita FXa - jeho specifickým inhibitorem fondaparinuxem a enoxaparinem, který inhibuje FXa a trombin v poměru 4:1 a zda po jejich dlouhodobém podávání nedochází v této rizikové skupině pacientů naopak ke krvácení. Pacienti byli náhodně rozděleni do dvou skupin podle podaného antitrombotika: fondaparinuxu (n=23) a enoxaparinu (n=18).

Výsledky: Ze zvýšených hladin parametrů koagulace a zánětu již předoperačně vyplývá, že samotné trauma aktivuje prozánětlivý a tedy sekundární protrombogenní stav. Pooperačně dochází k jejich dalšímu zvýšení, které dále přetrvává do 28. pooperačního dne sledování. Obě antitrombotika tlumila shodně markery generace trombinu (F1+2) a ani v jedné ze skupin nedošlo k závažnému krvácení i přesto, že ve skupině fondaparinuxu postupně narůstala inhibice FXa. Aktivaci endotelu naznačují zvýšené hodnoty sICAM-1 přetrvávající do 28. pooperačního dne. Naproti tomu sP a sE selektiny zvýšení nevykazovaly. Enoxaparin však na rozdíl od fondaparinuxu zvyšoval uvolnění TFPI v závislosti na inhibici FXa ($r = 0,18$; $p = 0,03$).

Závěr: Obě antitrombotika byla v profylaktické dávce bezpečná pro geriatrické pacienty. Vzhledem k přetrvávajícímu trombofilnímu stavu je indikována prodloužená profylaxe u těchto rizikových operací.

Klíčová slova

zlomeniny horního konce stehenní kosti, trombofilie, fondaparinux, enoxaparin, stáří, zánětlivá odpověď

Abstract

Introduction: Hip fracture surgery is the particular problem of very old patients (>75 years), with high risk of VTE (up to 80%). It is essential to provide VTE prophylaxis. Patients advanced age and their polymorbidity contribute to the thrombophilic status.

Objectives and methods: The aim of the study was to determine the changes of coagulation within the 28 post-operative days in 41 patients over 75 years who underwent hip fracture surgery. Another object was to determine acute phase response and an endothelial activation. The third task was to determine how affected is a key component of hemostasis, FXa activity by its specific inhibitor fondaparinux and enoxaparin, which inhibits FXa and thrombin in a 4:1 ratio and if there is bleeding complication in such a risk group patients after antithrombotics long-term administration. Patients were randomly divided into two anticoagulant groups: fondaparinux (n = 23) and enoxaparin (n = 18).

Results: Thrombophilia is demonstrated by a reactive increase of the most of these parameters preoperatively and reveals the effect of the initial trauma. A surgery further aggravates this reaction. This inflammatory and secondary prothrombogenic condition persisted until postoperative day 28. Both antithrombotics effectively inhibit thrombin generation without causing major bleeding symptoms, despite increasing levels of anti FXa activity in fondaparinux group. Increased levels of sICAM-1 persist until 28 postoperative day and suggest endothelium activation. Selectins (sP, sE), however, showed no increase. In enoxaparin group a weak statistically significant correlation between induced inhibition of FXa and the level of TFPI has been found ($r = 0,18$; $p = 0,03$).

Conclusion: Both antithrombotics prophylactic administration was safe for geriatric patients. Considering the persistent thrombophilic state, extended prophylaxis is indicated in these high-risk operations.

Key words

Hip fractures, thrombophilia, fondaparinux, enoxaparin, elderly, inflammatory response

1. Úvod, definice otázky a podrobnější zdůvodnění tématu

Od 90. let minulého století je i v České republice v souladu s celosvětovým trendem používána v pooperačním období farmakologická profylaxe tromboembolické nemoci (TEN) (1).

Důvodem jejího zavedení do rutinní praxe v chirurgických oborech byl její jasný přínos (2). Před používáním farmakologické profylaxe se pooperační TEN vyskytovala u asi 20-80% operovaných osob v závislosti na jejich věku a výši rizika TEN spojeného s provedeným výkonem (2). Mechanismus vzniku pooperační tromboembolické nemoci je u chirurgických pacientů podporován tzv. procesem hojení rány se zvýšenou syntézou fibrinogenu, inhibitorů fibrinolýzy a dalších proteinů akutní fáze za uvolnění různých cytokinů (IL-1, IL-6, TNF a dalších). Rozvoj trombózy je navíc podporován dalšími faktory, jako je vyšší věk, rozsáhlé chirurgické trauma, infekce, nehybnost, obezita aj. (1). Z tohoto pohledu patří pacienti po zlomenině horního konce stehenní kosti do nejrizikovější skupiny z hlediska rizika rozvoje tromboembolické nemoci. Rozhodující část takto nemocných je starších 60 let, navíc má počet hospitalizací pro zlomeniny proximálního femuru stále stoupající trend. V důsledku zvyšování průměrného věku populace a snižování porodnosti se očekává, že dojde mezi lety 2002 a 2050 k velmi výraznému nárůstu u osob starších 65 let z 13,9% na necelých 31,3%, a že počty žijících ve věku nad 85 let se do roku 2050 zvýší 5x (3, 4). Bude se tedy pravděpodobně zvyšovat i počet postižených zlomeninou v oblasti proximálního femuru.

Operační riziko u těchto pacientů roste, zejména v důsledku věkových změn v jednotlivých orgánových systémech (kardiovaskulárním, dýchacím, neurovegetativním i vylučovacím systému). S věkem roste systolický tlak, jednak jako následek zvyšování periferní cévní rezistence, zvyšuje se i aktivita sympatiku, dochází k hypertrofii srdečních komor, která může být v součinnosti s dalšími změnami příčinou poruchy přenosu vzruchů a vést k arytmiím. Srdeční insuficience dále vede k poškození tkání hypoxií. Paralelně se změnami

v kardiovaskulárním systému dochází s přibývajícím věkem ke změnám v dýchacím systému. Hrudník ztrácí svou elasticitu, redukuje se masa dýchacích svalů, klesá minutový plicní objem, zvyšuje se reziduální kapacita a klesá funkční reziduální kapacita. Starší nemocní proto snášejí hůře pooperační polohu na zádech. Od 50ti let věku se snižuje průtok krve ledvinami o 10% na každou dekádu. V 80ti letech je 30% glomerulů zdravých ledvin sklerotických. Trpí vylučování toxických produktů, tedy i léků. Tento stav je pak horší při hypovolémiích při krvácení či dehydrataci. Skupina starších osob je nejvíce medikamentózně postižena. Často jsou však staří lidé ze studií účinku léku vyřazováni, a proto chybí zkušenosti s následky jejich užití u takto specifické skupiny pacientů. Je známa snížená clearance pro léky po 60. roce věku (3, 5-7). Je proto třeba dbát na zdokonalování předoperační, operační i pooperační péče, ke které bezpochyby patří i prevence tromboembolické nemoci.

Účinná léčba a prevence antikoagulancii u všech stavů spojených s trombotickými stavy však zůstává u starších lidí problematická. Na rozdíl od mladších osob je spojena s vyšším rizikem krvácení, což dříve vedlo ke kontraindikacím antikoagulační léčby u osob ve vysokém věku. Pokud je však na druhé straně tato léčba z opatrnosti poddávkováná, hrozí u seniorů zvýšený výskyt či rekurence trombóz a plicních embolií (8).

Zpočátku byl nejčastěji používán nefrakcionovaný heparin, který inhibuje jak trombin, tak i aktivovaný FX v poměru 1:1, později nízkomolekulární hepariny, které jsou připravovány z heparinu jeho frakcionací. Tyto hepariny obsahují převážně jen antitromboticky účinnou pentasacharidovou složku se 4 x vyšší inhibicí aktivovaného FX v poměru s trombinem. Dnes se farmakoterapie mimo žádaného antikoagulačního efektu zaměřuje i na jejich bezpečnost z hlediska možného vyvolání krvácení nebo jiného iatrogenního poškození nebo interakce s dalšími léky. Proto bylo vyvinuto další antitrombotikum, které tyto podmínky splňuje pentasacharid fondaparinux, plně synteticky vyrobený inhibitor faktoru Xa. Obecně se však

při prevenci u starších osob tento přípravek málo využívá, i když má méně nežádoucích krvácivých účinků než nízkomolekulární hepariny (9), jeho účinnost je stejná nebo v některých případech i lepší než nízkomolekulárních heparinů. Má však na rozdíl od LMWH delší poločas eliminace (17 hodin, u starších zdravých osob kolem 21 hodin) (10). Stejně jako LMWH je možnost domácího či ambulantního podávání. Důvodem nižšího využití tohoto preparátu je tak zřejmě zejména ekonomické hledisko.

K dlouhodobé profylaxi tromboembolické nemoci je podle posledních doporučení možné použít i perorální antikoagulancia, v našich podmínkách warfarin. I přesto, že účinnost a bezpečnost warfarinu byla prokázána v mnoha studiích (11-14), je v České republice užívání warfarinu v této indikaci neoblíbené zejména pro variabilní odpověď u různých pacientů a pro obavy z krvácivých komplikací. K efektivní a bezpečné profylaxi warfarinem je zapotřebí pečlivé sledování a kontroly INR po propuštění z nemocnice, což vyžaduje nejen spolupráci pacienta, ale i praktického lékaře. Navíc je mnohdy problematické pravidelné týdenní kontroly u starých, často imobilních lidí realizovat.

S očekávaným nárůstem stárnoucí populace bude problematika zlomenin horního konce stehenní kosti a profylaxe jejích komplikací, tedy i tromboembolických, stále aktuálním problémem. Dlužní v tomto směru zůstáváme i zdravotnickému výzkumu zejména právě ve skupině seniorů. Operační riziko vyplývající ze stavu jednotlivých orgánových systémů a riziko spojené se snížením funkčních orgánových rezerv a tím i poklesem adaptační schopnosti starého organismu je povšechně dobře známé. Málo je však toho zatím známo o změnách hemostázy v průběhu pooperační zátěže a reakce na antitrombotickou léčbu. I nová perorální antitrombotika, přímé inhibitory trombinu či aktivovaného faktoru X, jsou v klinických studiích zkoumána především u pacientů po elektivních ortopedických výkonech, nikoliv však u tak rizikových pacientů, jako jsou právě pacienti se zlomeninou horního konce

stehenní kosti, jichž navíc bude do budoucna přibývat.

Zjevně tedy existují možnosti, jak omezit nárůst žilního tromboembolismu a jeho komplikací u starších osob. Přestože výrobci není doporučeno rutinní monitorování LMWH ani pentasacharidu, domníváme se, že znalost reakce křehkého organismu seniorů na zátěž traumatickou a operační a dále ovlivnění a chování koagulačních parametrů při podávání těchto antikoagulancí je důležitá z hlediska diagnostiky a řešení možných nepředvídatelných komplikací v tak specifické skupině pacientů, jako jsou právě senioři.

2. Teoretická východiska

2.1. Stáří a úrazy

V současnosti je demografický vývoj v České republice charakterizován stárnutím populace. Populační statistika registruje soustavný nárůst procent osob starších 65 let (4). Přibývá seniorů jako takových, velmi starých seniorů a zvláště pak osob dlouhověkých. Tyto tendence stárnoucí populace jsou v České republice patrné již dnes, zvláště výrazná je zejména geriatrizace medicíny. O zvyšujícím se počtu starých lidí se v západních zemích hovoří jako o sociálním problému, zejména v souvislosti s důchodovým systémem a růstem nákladů na sociální a zdravotní péči. Protože po roce 2010 zestárnou silné poválečné ročníky, očekává se ještě další zvýraznění této problematiky. Pokud nemá tento vývoj vést k nízké kvalitě života seniorů, je třeba usilovat o lepší pochopení potřeb a problémů geriatrických pacientů, o zlepšování jejich zdraví. Cílem je zachování soběstačnosti a přiměřené kvality života co nejdéle. Je zapotřebí si uvědomit, že diagnostika, léčba, preventivní opatření, ale i další aspekty zdravotnické péče mají u starých pacientů svá specifika, zejména v porovnání s péčí o pacienty ve středním věku (8).

Stáří je označení pozdních fází ontogeneze, přirozeného průběhu života. Jde o projev a důsledek involučních změn funkčních a morfologických s výraznou interindividuální variabilitou. Mnohočetnost a individuálnost příčin a projevů jsou příčinou obtížného vymezení a členění stáří. Obvykle se proto rozlišuje stáří kalendářní, sociální a biologické. Kalendářní stáří je jednoznačně vymežitelné, ale nepostihuje interindividuální rozdíly. Současné orientační členění stáří vychází z původního konceptu B.L. Neugartenové, která v 60. letech zavedla pojmy jako „mladí senioři“ pro věk 55-74 let a staří senioři pro 75 a více let.

Současné členění stáří (8):

- 65-74 let: mladí senioři
- 75-84 let: staří senioři
- 85 let a více: velmi staří senioři

Závažnou a specifickou složku v nemocnosti seniorů představují úrazy. Jsou druhou nejčastější příčinou akutních onemocnění u osob nad 60 let věku, přičemž statisticky významně převládají ženy. Jsou tím častější a zároveň tím závažnější, čím křehčí je zdravotní a funkční stav seniorů. Podle práce provedené Zarembou a kol. z 80. let byl ve věku nad 75 let nápadnějším rozdílem mezi úrazovostí žen (15,9 %) a mužů (7,1 %), než ve věku 60-74 let, kde byla úrazovost 11,0 %, respektive 6,7 %. Ve věku nad 75 let byl u žen také vyšší výskyt úrazů smrtelných (15). Hlavní příčina úrazů ve stáří jsou pády. Pád u seniora ve 20-30 % znamená středně těžké nebo vážné zranění, které snižuje přechodně nebo trvale mobilitu a soběstačnost seniora a zvyšuje riziko předčasného úmrtí. Evidovaných poranění z pádů přibývá s věkem exponenciálně. Ve věku 85+ byla incidence poranění po pádu 138,5/1000 mužů a 158,8/1000 žen daného věku. Muži měli častěji zlomeniny lebky a/nebo nitrolební krvácení a 2x častěji umírali, zatímco ženy měly v souvislosti s osteoporozou častější výskyt fraktur mimo lebku (8).

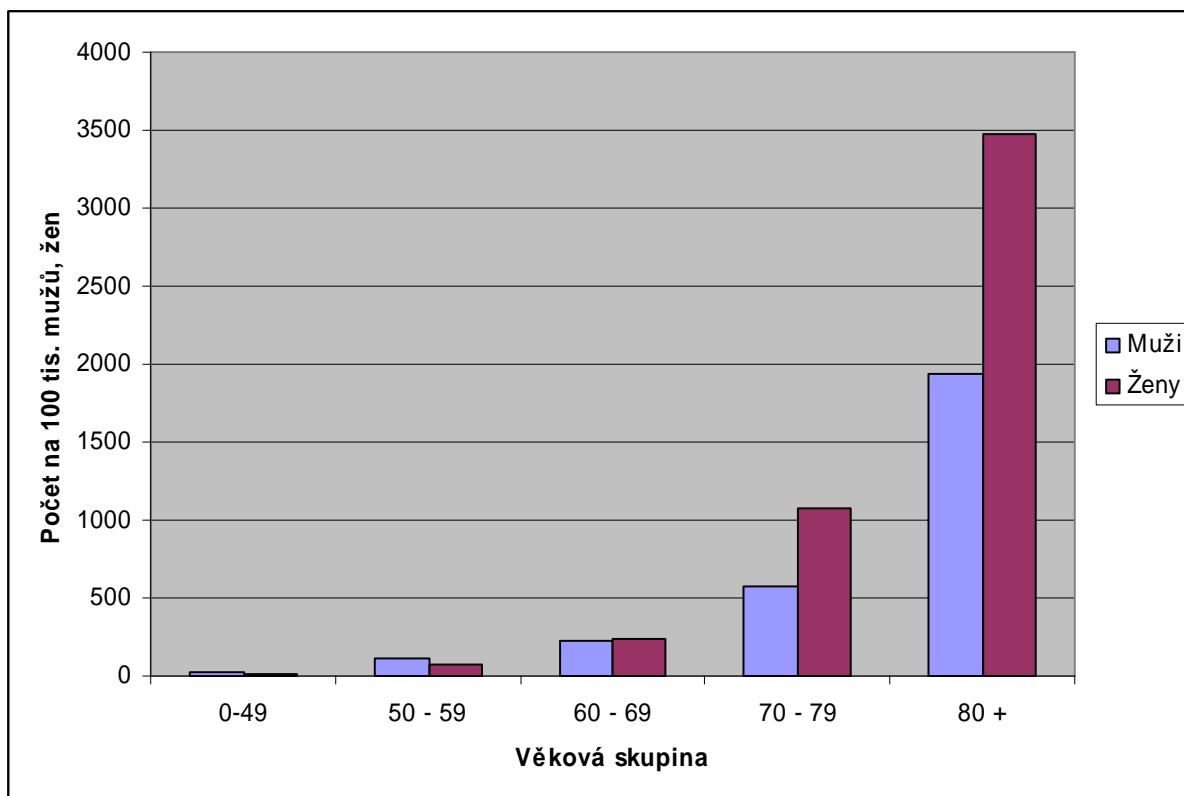
Zlomeniny v oblasti proximálního femuru jsou již po mnoho let identifikovány jako jeden z nejčastějších vážných zdravotních problémů postihujících starší pacienty (16). V roce 1999 byl udáván celosvětový výskyt těchto zlomenin 1,66 milionů případů. Podle epidemiologických odhadů bude tento celosvětový roční počet stále narůstat a v roce 2050 by měl dosáhnout počtu 6,26 milionů případů, podle některých prací dokonce 21,3 milionů případů (17, 18). Navíc některé současné zprávy potvrzují, že zlomeniny krčku stehenní kosti zůstávají zásadní příčinou nadměrné nemocnosti a předčasné úmrtnosti u starších lidí (19). Mortalita je udávána 5-10% do jednoho měsíce po

operaci, do jednoho roku zemře 1/3 operovaných, což je o 20% větší roční úmrtnost než je v této věkové skupině udávána. Průměrný věk pacientů takto postižených je 80 let a téměř v 80% případů jsou postiženy ženy (20, 21).

Podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky podstoupí v České republice chirurgický výkon pro tyto zlomeniny každoročně téměř 20 tisíc pacientů. Historické maximum bylo evidováno v roce 2002 (poslední zpracované údaje UZIS), kdy bylo zaznamenáno 19 186 hospitalizací pro zlomeniny v oblasti proximálního femuru (Graf 1). I v České republice počet postižených žen téměř 2 x převyšoval počet postižených mužů, přičemž většina takto nemocných je starších 70 let (22). Přibližně 12-20% těchto nemocných zemře během prvního roku po zlomenině a více než 50% není schopno se vrátit do normálního života (8). Z toho důvodu jsou tyto zlomeniny pokládány za problém nejen medicínský, ale i sociální a ekonomický.

Graf 1.

Specifická hospitalizovanost pro zlomeniny proximálního femuru v roce 2002



Převzato z: Ústav zdravotnických informací a statistiky, Aktuální informace č. 35/04 - Hospitalizovaní a zemřelí na zlomeniny proximálního femuru v ČR v letech 2000 – 2002, dostupné z www.uzis.cz

2.2. Výskyt žilního tromboembolismu v populaci

Žilní tromboembolismus je nežádoucí komplikací chirurgických výkonů a přispívá nejen k prodloužení hospitalizace, ale i ke zvýšení morbidity a mortality (23). Podle Puchmayera s Roztočilem (24) je v České republice klinicky diagnostikováno asi 15 000 – 25 000 nových případů žilní trombózy (ŽT) ročně, věkové rozložení však tyto autoři neuvádějí. Vysoký výskyt žilní trombózy dokládají i nálezy epidemiologické studie GETBO (Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale), publikované v roce 2000 (25). Diagnóza žilní trombózy zde byla ve všech případech ověřena, buď duplexní sonografií, nebo venografií, což velmi zhodnocuje význam získaných údajů.

Během jednorozčného sledování 340 000 osob byl zjištěn výskyt 1.24 případů hluboké žilní trombózy a 0.6 případů plicní embolisace v přepočtu na každých 1000 sledovaných. V této studii byl také potvrzen známý jev, že riziko žilní trombózy narůstá u obou pohlaví s věkem. Ve stáří nad 75 let byla v této studii diagnostikována žilní trombóza již u každé sté osoby. Prudký nárůst žilního tromboembolismu u osob po šedesátém roce věku potvrzuje i další rozsáhlá epidemiologická studie Mayo Clinic v oblasti Olmsted v Minnesotě, USA po dobu 30 let sledování (1960 – 1990) (26). Komora amerických hrudních lékařů (dále ACCP, z angl. American College of Chest Physicians), respektive skupina jejích expertů vedená Prof. J. Hirshem, stanovila tato obecná kritéria rizika vzniku žilní trombózy, která byla použita jako materiály konsensu 6. ACCP konference v r. 2000 o antitrombotické léčbě v časopise Chest (27, 28).

Jsou za ně považována:

- Pokročilý věk
- Dlouhodobá nepohyblivost
- Žilní trombóza v osobní anamnéze
- Malignita
- Dlouhotrvající operace a ortopedické operace na dolních končetinách
- Stehenní, kyčelní a pánevní zlomeniny
- Velké trauma
- Cévní mozková příhoda
- Obezita
- Žilní varixy
- Srdeční selhání

Riziko žilního tromboembolismu u chirurgických pacientů je tedy dáno jednak predisponujícími faktory, které se vyskytují u postiženého jedince (některé z nich jsou dědičné, zejména mutace FV-Leiden nebo mutace genu pro

protrombin), ale také faktory, které vyplývají z operace samotné (29, 30). Z tohoto hlediska jsou závažným problémem zejména zlomeniny horního konce stehenní kosti, které patří k nejčastějším důvodům hospitalizace traumatologicky nemocných (31). Léčba těchto traumat je ve většině případů operační. Právě u těchto nemocných se kumulují rizikové faktory, které je k žilnímu tromboembolismu predisponují. Je to imobilita (nad 72 hodin), prodělaná žilní trombóza v minulosti a přidružené choroby, které nejsou ve vyšším věku výjimkou (srdeční selhání, malignita, chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc, obezita, ischemická choroba dolních končetin, onemocnění jater a ledvin) (25, 32).

2.3. Výskyt žilního tromboembolismu po ortopedických operacích

Bez profylaxe je incidence objektivně potvrzené žilní trombózy u hospitalizovaných pacientů po velkých ortopedických operacích 40-60 % (14, 28, 33, 34). Závažné je, že v jedné čtvrtině až jedné třetině pooperační trombóza postihuje proximální žíly, kde je pravděpodobnost rozvoje plicní embolizace daleko vyšší než při postižení distálních hlubokých žil. Výskyt plicní embolie je sice méně zmapován, ale podle 7. konference ACCP dochází k plicní embolizaci u 3-28 % pacientů v průběhu dvou týdnů od provedené operace velkých kloubů dolních končetin (artroplastika kyčelního nebo kolenního kloubu) pokud jim není poskytnuta dlouhodobá profylaxe (14, 30, 35-37). Fatální plicní embolie je pak daleko častější u pacientů operovaných pro zlomeninu (až 7,5 %), než u elektivních operací kyčelního kloubu (30, 38). Viz tabulka 1. Poměrně častý u těchto pacientů je také výskyt asymptomatické hluboké žilní trombózy. Při absenci profylaxe postihuje až 50 % pacientů (30, 39). Podle observační prospektivní studie ESCORTE (40), do které bylo zařazeno téměř 7 tisíc pacientů, kteří byli v 70 % zajištěni alespoň 4 týdny nízkomolekulárními hepariny, byl povšechný výskyt symptomatické

tromboembolické nemoci 1,32 % do 3. měsíce sledování. Z těchto tromboembolických příhod se 67 % vyskytlo v prvním měsíci po operaci, 15,3% ve 2. měsíci a 17,7 % ve třetím měsíci po chirurgickém výkonu. I přes relativně nízký výskyt tromboembolických komplikací byla však zaznamenána stále vysoká morbidita i mortalita (24 % pacientů mělo pooperační komplikace, 14,7% pacientů zemřelo do 6. měsíce po operaci). Nejen v této, ale i v řadě dalších studií bylo prokázáno, že riziko tromboembolické nemoci po operaci kyčelního kloubu přetrvává dosti dlouho, podle některých studií i tři měsíce (41-45). Z toho důvodu je tromboprolaxe doporučena u všech pacientů, kteří podstoupí velký ortopedický výkon na dolních končetinách.

Tabulka 1.
Prevalence TEN po ortopedických operacích

Výkon	Hluboká žilní trombóza %		Plicní embolie %	
	Celkem	Proximální	Celkem	Fatální
Elektivní	42-57	18-36	0,9-28	0,1-2
Trauma	46-60	23-30	3,0-11	2,5-7,5

Převzato z Geerts WH at al. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004, 126:338S-400S.

2.4. Farmakologická profylaxe žilního tromboembolismu

Donedávna byla založena farmakologická profylaxe hluboké žilní trombózy na třech typech antikoagulancií: antagonistech vitamínu K (Warfarin), nefrakcionovaném heparinu (UFH) a nízkomolekulárních heparinech (LMWH). Aspirin a jiné protidestičkové léky nejsou v současné době doporučeny k prevenci žilního tromboembolismu u žádné skupiny pacientů (30). Jsou však vysoce účinné v prevenci aterotrombotických příhod (46). Některé studie naznačují, že by aspirin mohl být účinný i v prevenci žilního tromboembolismu (47-49), jiné naopak tento efekt popírají (50, 51).

U pacientů se zlomeninou horního konce stehenní kosti byl porovnáván účinek aspirinu a danaparoidu ve studii Genta publikované v roce 1996. Výskyt hluboké žilní trombózy zde byl detekován ve 44 % ve skupině aspirinu zatímco ve skupině danaparoidu ve 28 % (51).

Účinnost UFH u pacientů s frakturou horního konce stehenní kosti byla ověřována ve dvojité slepé randomizované studii, kam bylo zařazeno 90 pacientů po traumatu proximálního femuru. V této studii byla dávka UFH 5000 j. třikrát denně účinnější proti dalteparinu 5000 j. 1 x denně. Výskyt plicní embolie byl ověřován ventilačně perfuzní plicní scintigrafií, 6 pozitivních případů PE bylo zaznamenáno pouze ve skupině LMWH. Hluboká žilní trombóza byla také častější ve skupině LMWH (14 případů z 32) než ve skupině UFH (6 případů z 30) (52). Tento výsledek však může znamenat, že LMWH nebyl podáván v dávkách, které by měly dostačující profylaktický efekt. Účinek enoxaparinu ve dvou různých dávkách 20 mg dvakrát denně a 40 mg s.c. 1x denně byl porovnáván ve studii Barsottiho publikované v roce 1990. U starých pacientů byla účinnější dávka 40 mg 1 x denně bez většího rizika závažnějšího krvácení (53). Enoxaparin, dalteparin a danaparoid byly porovnávány ve studii prof. Berquista. Ani zde nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými antikoagulancii ve výskytu tromboembolických komplikací (54). Klinická studie týkající se profylaxe antagonisty vitamínu K provedená Powersem naznačuje, že Warfarin (s cílovým INR 2-2,7) snižuje výskyt pooperační trombózy proti placebo a aspirinu (650 mg 2x denně). Výskyt hluboké žilní trombózy zde byl 20% ve skupině Warfarinu, 40,9% ve skupině aspirinu a 49% ve skupině placebo. Krvácivé komplikace byly ve všech skupinách porovnatelné (14).

Stále však bylo zapotřebí vyvinout nové antitrombotikum, efektivnější nebo alespoň stejně účinné v prevenci vzniku trombů, bez nutnosti laboratorního monitorování a zároveň dostatečně bezpečné, zejména s ohledem na riziko krvácení. Prvním z nové třídy antitrombotik je fondaparinux. Jde o

synteticky vyrobený pentasacharid, který se selektivně a reverzibilně s vysokou afinitou váže na antitrombin, jehož pomocí inhibuje aktivovaný FX. Má dlouhý biologický poločas, u mladých dobrovolníků 17 hodin a 21 hodin u seniorů. Fondaparinux se rychle vstřebává a má 100% biologickou dostupnost. V nezměněné podobě je vylučován ledvinami (55, 56). Fondaparinux má proti heparinům i nízkomolekulárním heparinům inhibujícím trombin (57) tu výhodu, že působí sice antitromboticky, ale bez většího sklonu ke krvácení. Dokládají to i výsledky jiných klinických studií, jako např. OASIS 5 (9), kde byl výskyt krvácení ve skupině nemocných léčených fondaparinuxem nižší než ve skupině nemocných léčených enoxaparinem. V ortopedii byl poměr přínos/riziko fondaparinuxu v profylaxi TEN ověřován ve čtyřech randomizovaných dvojité slepých mezinárodních klinických studiích u pacientů se zlomeninou proximálního femuru (PENTHIFRA) (41) a po elektivních náhradách kyčelního (EPHESUS a PENTATHLON 2000) (58, 59) a kolenního kloubu (PENTAMAK) (60). V porovnání s enoxaparinem fondaparinux aplikovaný subkutánně v dávce 2,5 mg pooperačně snižoval výskyt žilního tromboembolismu do 11. dne sledování o 55,2%. Výskyt klinicky závažného krvácení byl v obou skupinách nízký a srovnatelný. Podle těchto studií byl tedy fondaparinux účinnější v prevenci žilního tromboembolismu bez zvýšeného rizika krvácení (61). V další studii PENTHIFRA PLUS (62) byl prověřován účinek dlouhodobé profylaxe fondaparinuxem. Čtyřtýdenní profylaxe pentasacharidem zde redukovala výskyt tromboembolických komplikací z 35% na 1,3%, což představuje redukci rizika o 96 % proti jednotýdennímu podávání.

2.5. Nefarmakologická profylaxe žilního tromboembolismu

Mechanické metody profylaxe zahrnují punčochy s graduovanou kompresí, intermitentní pneumatickou kompresi a přístroj na podporu žilní pumpy. Jejich výhodou je eliminace krvácivých komplikací (28). Preoperačně a pooperačně dochází k snížení rychlosti proudu krve v žilách o 50%. Operace

přispívá ke zpomalení krevního proudu nejen nehybností pacienta, ale i relaxací nemocného a vyřazením svaloviny jako žilní pumpy. Stázu lze ovlivnit elevací končetiny, cvičením a co nejrychlejší mobilizací pacienta po operaci (31). I když je v současnosti užívání elastické komprese samozřejmostí, jsou mechanické metody profylaxe TEN obecně považovány za méně účinné (13, 28, 63). Častá je nízká spolupráce pacientů. Intermitentní pneumatická komprese navíc prodlužuje dobu, kdy musí být pacient v klidu na lůžku, ačkoli pohyb je důležitým faktorem prevence TEN (31).

2.6. Doporučení profylaxe žilního tromboembolismu

Poslední doporučení profylaxe tromboemblické nemoci po velkých ortopedických operacích vycházejí z "evidence based guidelines" 8. konference ACCP, která vyšla v roce 2008 v časopise Chest (64).

2.6.1. Klasifikace doporučení

Doporučení jsou rozdělena do dvou stupňů. Stupeň 1 (silné doporučení) znamená, že výhody terapeutického postupu převyšují/nepřevyšují rizika a/nebo náklady na léčbu. Pokud je poměr výhod k rizikům nejednoznačný, je daný postup ohodnocen stupněm 2 (slabší doporučení). Stupeň metodologické kvality studií, ze které doporučení vychází je označen písmeny A, B a C.

Stupeň A: Vychází z dobře provedených randomizovaných nebo observačních studií, které přinášejí konzistentní, přímo aplikovatelné výsledky

Stupeň B: Vychází z randomizovaných klinických nebo observačních studií s metodologickými nedostatky

Stupeň C: Vychází z observačních studií nebo randomizovaných klinických studií s vážnějšími metodologickými limitacemi

2.6.2. Stratifikace rizika

Obecně existují dva přístupy k rozhodování o provádění tromboprofylaxe. Podle jednoho přístupu se hodnotí riziko u každého pacienta na základě jeho individuálních predisponujících faktorů a rizika vycházejícího ze současného onemocnění či procedury. Profylaxe je pak předepisována individuálně, na základě odhadu celkového rizika. Tento přístup je však bez použití výpočetní techniky těžkopádný a klinicky ne příliš používaný. Jako výhodnější se jeví postup skupinově specifické profylaxe, kdy pacient je zařazen do rizikové skupiny na základě věku (hranicí je 40 let), typu operace a přidružených chorob (30).

V pokynech 8. ACCP je doporučeno, stejně jako v minulých letech, obecně volit přístup k profylaxi na základě strategie skupinově - specifické profylaxe. Pacienti po zlomenině v oblasti proximálního femuru jsou řazeni do skupiny s nejvyšším rizikem – viz tabulka 2.

Tabulka 2.
Skupinově-specifická profylaxe dle stratifikace rizika

Úroveň rizika	Odhad rizika TEN bez profylaxe v %	Navrhovaná profylaxe
Nízké		
Malá operace, mobilní pacient	< 30	Časná mobilizace
Střední		
Otevřený výkon chirurgický, gynekologický, urologický	10 - 40	LMWH, UFH 2-3x/den nebo fondaparinux
Střední riziko TEN + vysoké riziko krvácení		Mechanické pomůcky
Vysoké		
Zlomenina proximálního femuru, TEP kyčle, kolena	40 - 80	LMWH, fondaparinux nebo warfarin
Velké trauma, úraz páteře		
Vysoké riziko TEN + vysoké riziko krvácení		Mechanická pomůcky

Převzato z Geerts WH at al. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004, 126:338S-400S.

2.6.3. Současná doporučení profylaxe TEN po operaci pro zlomeninu horního konce stehenní kosti

Doporučené možnosti profylaxe žilního tromboembolismu po operaci pro zlomeninu horního konce stehenní kosti zahrnují pentasacharid fondaparinux (doporučení 1A), nízkomolekulární heparin obvykle ve vyšších dávkách (doporučení 1B), nefrakcionovaný heparin (doporučení 1B) a adjustované dávky warfarinu s cílovým INR 2,5; rozmezí 2-3 (doporučení 1B). Není doporučeno užívat aspirin jako jedinou metodu profylaxe (doporučení 1A).

Pokud je třeba operaci zlomenin horní části stehenní kosti oddálit, je doporučeno zahájit profylaxi žilního tromboembolismu buď nízkými dávkami heparinu s.c. nebo LMWH již v předoperační fázi po přijetí pacienta (doporučení 1C). Mechanické pomůcky, jako je intermitentní pneumatická komprese nebo graduovaná komprese, je doporučeno samostatně používat pouze u pacientů, u kterých je antikoagulační terapie kontraindikována kvůli vysokému riziku krvácení (doporučení 1A).

Profylaxi je doporučeno prodloužit z 10 dní na 35 dní po operaci (stupeň 1 A). Doporučen je fondaparinux (stupeň 1A), LMWH (stupeň 1C) či perorální antikoagulancia (stupeň 1C) (64).

2.7. Příčiny vzniku žilního tromboembolismu

Z klinické praxe i výzkumu je známo, že na vzniku žilní trombózy se většinou podílí několik příčin (multifaktoriální onemocnění), jejichž účinek se násobí (65). Z Virchowovy trias se na vzniku žilní trombózy podílejí hlavně oblenění až zástava průtoku a aktivace krevního srážení s tvorbou „červeného“ fibrinového trombu. Strategie prevence, diagnostiky i léčby se proto zaměřuje na jejich eliminaci.

2.7.1. Stáza krve

Stáza krve zvyšuje lokální koncentraci koagulačních plazmatických faktorů a leukocytů. Leukocyty začnou uvolňovat zánětlivé cytokiny, které spolu s ischemií přispívají k protrombotické aktivaci buněk žilní výstelky. Nejčastěji k tomu dochází při cípech žilních chlopní dolních končetin. Kromě mechanických překážek v žilním řečišti (např. při Mayově-Turnerově syndromu nebo při útlaku nádorem) dispozici k vzniku žilního tromboembolismu při snížení průtoku v dolních končetinách zvyšuje rovněž imobilizace, např. po operaci, zejména v oblasti pohybového aparátu. Mechanicky indukovaná žilní trombóza vzniká též manipulací s končetinou během ortopedických operací. Při distorzi femorální žíly a v kombinaci s pooperační trombofilii pak snadno dochází k trombotické okluzi (8, 66).

2.7.2. Hyperkoagulace

Neregulovaná aktivace koagulačního systému, zvaná hyperkoagulace, je druhou složkou Virchowovy trias, která se podílí na vzniku trombózy v žilním systému. Na jedné straně k ní vede selhání inhibitorů koagulace nebo

insuficience fibrinolytického systému, na druhé straně je to zvýšení prokoagulační aktivity v krvi, označované jako trombofilie.

2.7.3. Zánět jako sekundární trombofilní stav

V etiopatogenezi potrombotických komplikací zaujímá důležité postavení zánět a to nejen jako příčina, ale i jako následek. Je také nejčastějším hyperkoagulačním stavem v klinické praxi (32). Zánětlivá reakce je jednou z fylogeneticky nejstarších reakcí organismu na poškození tkání a vniknutí cizorodého materiálu, patří mezi obranné reakce směřující k eliminaci noxy a následné reparaci tkáně (67-69). Dominantní úlohu v indukci zánětu hrají cytokiny typu IL-1 (IL-1 β , tumor necrosis factor alfa (TNF- α) a interferon gama (INF- γ)). Tyto cytokiny v endoteliích, buňkách hladké svaloviny a ve fibroblastech indukují tvorbu dalšího cytokinu interleukinu 6 (IL-6), monocytárního chemotaktického proteinu 1 (MCP-1) a interleukinu 8 (IL-8). Aktivované endotelie pod vlivem cytokinů typu IL-1 začnou na svém povrchu exprimovat cytoadhezivní molekuly - selektiny a integrity (70). Jejich úlohou je na zánětlivý endotel zachytit leukocyty a trombocyty z protékající krve (71). Nejprve se během několika minut po indukci trombinem uvolní z Weibelových-Paladeho tělísek P-selektiny, po několika hodinách se začnou objevovat de novo vytvořené E-selektiny, intergriny ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) a VCAM (vascular cell adhesion molecule). Jejich úlohou je na endotel zachytit bílé krvinky a destičky z protékající krve (70). Uchycené buňky zde přicházejí do kontaktu se zánětlivými působky, kterými jsou dále aktivovány. Žilní stěna se stává více propustnou a z krve unikají do okolní tkáně bílkoviny včetně fibrinogenu. Bílé krvinky se pak dále pohybují do místa zánětu. Spolu s tím uvolněné cytokiny typu IL-1 a IL-6 vyvolávají i systémovou zánětlivou reakci. V játrech přitom dochází k produkci pozitivních proteinů akutní fáze, např. C-reaktivní protein (CRP), alfa-1 kyselý glykoprotein (orosomukoid), alfa-1- antitrypsin (A1AT), jejich koncentrace v periferní krvi

narůstá. Mezi tyto proteiny akutní fáze však patří i některé koagulační faktory, jako fibrinogen, FVII, FVIII a inhibitor aktivátoru plazminogenu -1 (PAI-1) (66, 72). Důsledkem je převaha koagulačních faktorů nad fibrinolýzou. Adherované aktivované leukocyty (např. trombinem) (73) produkují PAF (faktor aktivující destičky), myeloperoxidázu a další proteázy, jako jsou tkáňový aktivátor plazminogenu, urokináza, katepsin, leukocytární elastáza a heparanáza, kterými je narušována ochranná vrstva proteoglykanu na cévním povrchu (74). Dlouhodobá expozice nadbytku stresorů, mediátorů zánětu a proteáz pak vede k selhání antitrombotické funkce endotelu (32).

Při reakci akutní fáze je však také možno pozorovat, že hladina některých plazmatických proteinů v krvi klesá. Nazývají se negativní proteiny akutní fáze. Patří mezi ně albumin, prealbumin, transferin, atitrombin a další. Syntéza těchto proteinů je pod vlivem zánětlivých cytokinů v játrech utlumena. Jejich pokles je v intenzivní péči hodnocen také jako přechod metabolismu z anaboličké do kataboličké fáze (32, 67).

Zánětlivé mediátory, zejména endotoxin, TNF- α a IL-1 α podněcují trombofilní stav také tím, že podporují expresi tkáňového faktoru na povrchu monocytů/makrofágů (73). Tkáňový faktor pak vytvoří komplex s aktivovaným FVIIa, který reaguje s dalšími plazmatickými faktory X a IX, a následuje aktivace protrombinu na trombin. Tkáňový faktor je v současné době považován za hlavního iniciátora koagulační kaskády (75). Přitom se aktivuje i komplementový systém, respektive oba systémy se mohou aktivovat mezi sebou navzájem prostřednictvím Hagemanova faktoru (FXII). Spolu s tím se aktivují buněčné složky hemostázy, kam vedle trombocytů řadíme i bílé krvinky (zejména monocyty a granulocyty) a endotel, který při zánětlivé aktivaci přechází ze stavu „antitrombotického do stavu protrombotického“ (32).

Sekundárním projevem zánětu je tedy trombofilní stav. V případě traumatu je nastartovaná neinfekční zánětlivá reakce potřebná k zahájení následného reparativního procesu hojení rány (32, 76). Řada dalších prací i

mimo oblast ortopedie či traumatologie dokládá vliv zánětu na prokoagulační stav organismu. Sekundární zvýšení prokoagulačních parametrů bylo zaznamenáno u pacientů s ulcerózní kolitidou (77, 78) i infekcemi (79).

Zánětlivá reakce má v etiologii žilního tromboembolismu klíčovou roli. Dle studie Van Akena (80) je u pacientů po prodělané žilní trombóze nález zvýšené hladiny IL-6 nebo proteinů akutní fáze v periferní krvi validnějším ukazatelem rekurence žilního tromboembolismu než může podat vyšetření koagulace.

Ve vyšším věku však dochází k mnoháúrovňové dysbalanci zánětlivé odpovědi, postihující jak jemnou regulaci cytokinů, proteinů akutní fáze, tak i vlastní buněčnou a humorální imunitu. Je narušena jemná regulace produkce IL-6. Stáří predisponuje k přehnané odpovědi tohoto cytokinu, navíc byly naměřeny i bazální hodnoty IL-6 u starších jedinců, které jsou v mladším věku nedetekovatelné. Zvýšená produkce ve stáří byla zjištěna i u TNF- α a IL-1. Ve stáří jsou zvýšené i koncentrace některých proteinů akutní fáze, jako např. CRP. Pro stáří je především typická iniciální hyperreaktivita na úrovni zánětlivých mediátorů, prodloužený průběh zánětu a opožděné ukončení reakce akutní fáze (8).

3. Cíl práce a pracovní hypotézy

Jak z výše uvedeného vyplývá, je problematika zlomenin horního konce stehenní kosti značně komplexní. Přetrvávající trombofilní stav po úrazu a operaci je ve světové literatuře dokumentován převážně klinicky, tedy výskytem tromboembolických komplikací. Problematika monitorace trombofilního stavu po operacích má na klinických pracovištích VFN již několikaletou tradici (prof. Kvasnička, Dr. Kudrna, Dr. Bříza, prof. Krška, Dr. Trča).

Nás zajímalo, k jakým změnám koagulace včetně generace trombinu dochází ve skupině pacientů starších 75 let po zlomenině proximálního femuru po dobu sledování, tedy 28 pooperačních dní. Předmětem našeho zájmu také bylo, zda a jak jsou tyto markery hyperkoagulačního stavu ovlivněny antitrombotiky. Předpokládali jsme, že vlivem antikoagulační profylaxe dojde i přes přetrvávající trombofilní stav k jejich poklesu. Dalšími zkoumanými parametry signalizujícími aktivaci endotelu, tedy jeho přeměnu z protitrombotického stavu na stav protrombotický, jsou cytoadhezivní molekuly. Zajímali jsme se, po vzoru kardiologických studií, dochází-li k aktivaci endotelií i po traumatu femuru a zda podobně jako při perkutánní koronární intervenci (PCI z angl. percutaneous coronary intervention) dojde k útlumu produkce solubilních cytoadhezivních molekul po podání antitrombotik. V neposlední řadě nás zajímalo, zda se antitrombotika po opakovaném podání u starých lidí s řadou orgánových dysfunkcí udržují na stabilních hladinách a nevyskytne-li se v tak fragilní skupině pacientů více krvácivých komplikací v závislosti na renálních funkcích, které bývají ve věku nad 75 let již narušeny. Ačkoliv není monitorování těchto antikoagulancií podávaných v profylaktických dávkách výrobcí doporučováno, domníváme se, že do budoucna je důležité znát chování těchto farmak v organismu pro případné řešení komplikací u takto rizikové skupiny pacientů.

4. Použité metody

4.1. Soubor pacientů

Po náhodném výběru bylo do studie zařazeno 41 nemocných (34 žen a 7 mužů) starších 75 let (průměr \pm SD je $82,9 \pm 5,2$; rozmezí 75 – 95 let) se zlomeninou horního konce stehenní kosti, kteří byli přijati na I. chirurgickou kliniku VFN a 1.LF UK v Praze 2 k operačnímu řešení zlomeniny. Ze studie byli vyloučeni všichni pacienti, kteří nesplňovali věková kritéria, dále pacienti kteří již užívali antikoagulancia v předchorobí z jiné indikace a pacienti, u kterých bylo kontraindikováno podání antikoagulační profylaxe, tedy hypersenzitivita na LMWH či pentasacharid, krvácivé stavy či zvýšené riziko krvácení v souvislosti s poruchami hemostázy, anamnestická trombocytopenie po enoxaparinu, aktivní peptický vřed nebo jiné organické poškození s rizikem krvácení, akutní infekční endokarditida, anamnesticky zjištěná hemoragická cévní mozková příhoda. U šestnácti pacientů byla diagnostikována fractura colli, u dvaceti pěti fractura pertrochanetrica femoris. Dvacet devět pacientů mělo v anamnéze ischemickou chorobu srdeční, 5 bylo po infarktu myokardu, 7 po ischemické cévní mozkové příhodě. Chronickou obstrukční bronchopulmonální nemoc mělo v anamnéze 11 pacientů, jedna pacientka měla pokročilý karcinom prsu. Hluboká žilní trombóza s plicní embolizací byla anamnesticky zjištěna u jedné pacientky.

Výpočet rizika vzniku tromboembolické nemoci byl proveden na základě doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP jednak dle doporučení pro pacienty s akutním interním onemocněním (81) pro zhodnocení polymorbidity a jednak dle doporučení vyhodnocení rizika vzniku ŽT u chirurgických pacientů (82) (viz tabulka 3 a 4). Pacient je v obou skórovacích systémech indikován k farmakologické profylaxi, pokud jsou hodnoty skóre ≥ 3 .

Tabulka 3:
Výpočet rizika ŽT u nemocných s akutním interním onemocněním pro indikaci profylaxe LMWH

ONEMOCNĚNÍ	BODY
Srdeční onemocnění NYHA III-IV	3
Akutní respirační selhání (pneumonie, dekompenzace CHOPN)	3
Ischemický iktus (< 1 měsíc)	2
Infarkt myokardu (< 1 měsíc)	2
Akutní infekční onemocnění (i sepse)	2
Aktivní maligní onemocnění vyžadující léčbu	2
Myeloproliferativní syndrom	2
Nefrotický syndrom	2
Prodělaná ŽT nebo PE v anamnéze	2
Známary hyperkoagulační stav (včetně dědičné trombofii)	2
Snížená mobilita po dobu ≥ 3 dny (tj. <30 min chůze/den)	1
Věk >65 let	1
Obezita (BMI >30)	1
Chronická žilní insuficience	1
Těhotenství	1
Hormonální léčba (HRT, SERM, hormonální kontracepce)	1
Dehydratace	1
Cesta na větší vzdálenosti (např. letecky > 6h) před přijetím (<1 měsíc)	1
SOUČET	

Tabulka 4:**Vyhodnocení rizikových faktorů hluboké žilní trombózy u chirurgických pacientů****Tabulka 4a: Rizikové faktory spojené s pacientem**

ONEMOCNĚNÍ	BODY
Anamnéza žilní trombózy	3
Potvrzená trombofilie	3
Věk nad 70 let	3
Věk 61 - 70 let	2
Věk 40-60 let	1
Rodinná anamnéza trombózy	1
Anamnéza předchozí rozsáhlé operace	1
Imobilizace nad 7 hodin	1
Cestování v omezeném prostoru (nad 5 dní během 1 týdne před přijetím)	1
Anamnéza zlomeniny pánve nebo dlouhé kosti	1
Zhoubný nádor	1
Těhotenství, šestinedělí (pod 1 měsíc)	1
Těžká infekce/seps	1
Nehybnost pro míšní poranění	1
Obezita (nad 20% ideální tělesné hmotnosti)	1
Zánětlivé onemocnění střev	1
Otoky dolních končetin, stáza	1
Infarkt myokardu, chronické srdeční onemocnění	1
CHOPN	1
Iktus/koma	1
Varixy, bércové vředy	1
Hormonální léčba	1

Tabulka 4b: Rizikové faktory spojené s operačním výkonem

OPERACE	BODY
Laparoskopie s kapnoperitoneem nebo obrácená Trendelenburgova poloha	1
Operace plánována na více než 2 hodiny	1
Velká operace (břišní nebo nad 45 minut)	1
Pánevní operace 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 5l / 24 hodin)	1

Průměrná clearance kreatininu těchto pacientů byla při přijetí $43,22 \pm 17$ ml/min (výpočet dle Cockrofta a Gaulta) (83).

Po vstupním klinickém vyšetření byli pacienti splňující kritéria k zařazení do studie náhodně rozděleni do dvou skupin. Jedna skupina dostávala jako prevenci tromboembolické nemoci enoxaparin sodný v dávce 0,4 ml s.c. druhá skupina fondaparinux natrium s.c. v dávce 2,5 mg s.c. Charakteristiky obou skupin jsou uvedeny v tabulkách 5 a 6.

Tabulka 5
Charakteristika pacientů ve skupině enoxaparinu sodného

Enoxaparin sodný	n	Průměr	SD	Max	Min	Medián
Věk	18	81,111	6,018	94	75	80
Ženy/věk	15	82	25,61	94	75	81
Muži/věk	3	76,7	0,83	80	75	75
Clearance v ml/min	18	46,875	19,633	97,537	14,021	46,369
Váha	18	62,667	12,223	87	40	60
BMI	18	23,418	3,437	29,37	17,54	23,23

Tabulka 6
Charakteristika pacientů ve skupině fondaparinuxu sodného

Fondaparinux sodný	n	Průměr	SD	Max	Min	Medián
Věk	23	84,261	4,159	95	76	84
Ženy/věk	19	84,684	4,03	95	76	85
Muži/věk	4	82,5	4,02	87	76	83
Clearance v ml/min	23	40,937	16,041	79,708	15,338	39,41
Váha	23	64,522	15,324	105	45	62
BMI	23	25,546	5,78	40	16,53	23,05

Studie byla schválena lokální etickou komisí a všichni pacienti vyjádřili svůj souhlas se zařazením do studie podepsáním informovaného souhlasu.

Operace proběhla u všech pacientů do 24 hodin od přijetí k hospitalizaci. Průměrná délka operačního výkonu byla 55 min. Fondaparinux natrium (preparát Arixtra® 2,5 mg/0,5ml Glaxo SmithCline, United Kingdom) byl podán poprvé za 6 hodin po operaci s.c. v dávce 2,5 mg a poté 1 x za 24 hodin ve stejné dávce po dobu 28 dní. Enoxaparin sodný (preparát Clexane® 4 000 anti-Xa IU/0,4 ml Sanofi-Aventis) byl poprvé podán perioperačně s.c. v dávce 0,4 ml s.c. a následně ve stejném režimu jako fondaparinux, tedy 1 x denně v dávce 0,4 ml s.c. po dobu 28 dní. Pacienti byli po celou dobu sledování klinicky, zejména výskyt krvácivých komplikací. Za závažné krvácení bylo považováno krvácení vedoucí k reoperaci, krvácení do retroperitonea, intrakraniální či intraspinální krvácení nebo krvácení do jiných kritických orgánů nebo otevřené krvácení s indexem krvácení >2. Index krvácení byl vypočítán jako počet transfuzních jednotek erymasy nebo plné krve plus rozdíl hodnot koncentrace hemoglobinu (v g/dl) před krvácivou epizodou a po ní (41). Mezi 7.-14. dnem byla provedena duplexní sonografie dolních končetin.

4.2. Odběry krve a laboratorní metody

Vzorky krve byly odebírány z kubitální žíly před operací (při přijetí pacienta) a dále vždy za 4 hodiny po subkutánní injekci fondaparinuxu nebo enoxaparínu – po operaci (v případě fonadaparinuxu vždy za 10 hodin po operaci), druhý, sedmý a dvacátý osmý pooperační den.

V případě odběru na koagulační vyšetření a vyšetření protrombinových fragmentů 1+2 byly použity zkumavky systému Vacutainer™ (Becton Dickinson) obsahující 0,129 M citrátu sodného. Zkumavky Vacutainer™ (Becton Dickinson) s obsahem K3EDTA byly použity na vyšetření hemogramu. Na vyšetření proteinů akutní fáze a ELISA testy byly použity zkumavky Vacutainer® serum separator tubes (SST® II) obsahující thixotropic polymer gel, který vytvoří bariéru mezi sérem a koagulem odděleným odstředěním.

Po dodávce vzorků potrubní poštou do laboratoře byl vyšetřen hemogram na analyzátoru Abbott Cell-Dyn® 3700 analyzer (Abbott Laboratories, Santa Clara, USA). Normální hodnoty laboratoře (průměr ± SD) pro leukocyty (WBC) jsou $6.2 \pm 1.4 \cdot 10^9 /l$; $4.5 \pm 0.4 \cdot 10^{12} /l$ pro erytrocyty (RBC); 141 ± 10 g/l pro hemoglobin (HGB); 0.411 ± 0.030 pro hematokrit (HCT) a $239 \pm 45 \cdot 10^9 /l$ pro trombocyty (PLT), s průměrnými hodnotami pro opakovatelnost (IAA) a reprodukovatelnost (IEA): 3.5%, 5.0% (WBC); 1.7%, 1.9% (RBC); 1.3%, 1.7% (HGB); 2.8%, 1.3% (HCT) a 2.8%, 6.7% (PLT).

Dále byly ihned vyšetřeny koagulační parametry. Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT), trombinový čas (TT) a protrombinový čas (INR), koncentrace fibrinogenu (Fbg) a D-dimerů a aktivita antitrombinu (AT) byly měřeny v citrátové plazmě analyzátozem BCS (Dade Behring, Marburg, SRN) pomocí komerčně vyráběných reagensů a imunodeficitní plazmy (Pathromtin SL®, Dade Behring; Fibrinogen Reagent™, Technoclone; Berichrom Antithrombin III, Dade Behring; D-dimer Plus, Dade Behring). Normální hodnoty laboratoře (průměr ± SD) jsou pro APTT $31,5 \pm 3,7$ s, pro Fbg $3,13 \pm$

0,56 g/l, pro AT $100,5 \pm 11,9$ % a 205 ± 91 $\mu\text{g/l}$ pro D-dimer, pro TT 10,8-17,5 s, INR 0,90-1,20 ratio, s průměrnými hodnotami pro opakovatelnost (IAA) a reprodukovatelnost (IEA): 5.5 %, 8.6 % (APTT); 2.9%, 1.6 % (Fbg); 4.4 %, 6.2 % (AT III) and 3.0 %, 3.1 % (D-dimer), 2.8; 2.6 (TT), INR medián 1,00. Vyšetření inhibice FXa bylo provedeno kitem Coamatic Heparin® (výrobce Chromogenix, Instrumentation Laboratory SpA, Milano, Itálie, s průměrnými hodnotami pro reprodukovatelnost 8,26%, norma laboratoře 0 – 0,02 IU/ml). Jako kalibrátor byl použit fondaparinux sodný v koncentraci 2,5 mg/0,5 ml (5 mg/1 ml). Výsledky jsou proto vyjádřeny v mg/l pentasacharidu, který inhibuje odpovídající množství jednotek Xa a který byl odečten z kalibrační křivky inhibice faktoru Xa. V případě enoxaparinu byl jako kalibrátor použit enoxaparin sodný a výsledky jsou vyjádřeny po odečtení z kalibrační křivky jako IU/ml.

Hladiny IL-6 byly vyšetřeny z krevního séra metodou ELISA pomocí Quantikine® Human IL-6 High Sensitivity kitu, norma laboratoře (průměr \pm SD) je $1,42 \pm 0,62$ pg/ml, hodnota opakovatelnosti (IAA) je 3,6 % a reprodukovatelnosti (IEA) 7,8 %. Koncentrace lidských protrombinových fragmentů 1+2 (F1+2) byly z citrátové plazmy vyšetřeny pomocí Enzygnost F 1+2 (monoclonal) ELISA kit (Dade Behring, Marburg, SRN). Norma laboratoře je 242 ± 123 pmol/l s hodnotou opakovatelnosti 4,4% a reprodukovatelnosti 3%. Absorbance při ELISA testu byla měřena na analyzátoru MRX Microplate Reader™ (Dynatech Laboratories, Chantilly, USA. Pozitivní i negativní proteiny akutní fáze byly stanoveny nefelometrickou metodou analyzátozem BN II (Dade Behring. K měření pozitivních proteinů akutní fáze byly použity reagenty: C-reaktivní protein (CRP) CardioPhase hsCRP Reagent™ , orosomukoid (ORM) a α 1-Antitrypsin (A1AT) N Antisera™ to Human α 1- acid Glycoprotein, Human α 1-Antitrypsin. K měření negativních proteinů akutní fáze prealbuminu a transferinu byly použity reagenty N Antisera™ to Human Prealbumin a Human Transferin. Normální hodnoty laboratoře jsou (průměr \pm

SD) $0,20 \pm 0,18$ mg/dl (CRP), $0,71 \pm 0,17$ g/l (ORM), $1,32 \pm 0,20$ g/l (A1AT), $2,49 \pm 0,38$ g/l (TRF) and $0,27 \pm 0,05$ g/l (PREA) s hodnotou opakovatelnosti (IAA) a reprodukovatelnosti (IEA): 3,1 %, 2,5 % (CRP), 3,1 %, 1,9 % (ORM) 2,0 %, 3,2 % (A1AT), 2,7 %, 2,3 % (TRF) a 2,0%, 3,2 % (PREA).

Pro stanovení inhibitoru zevní koagulační kaskády (TFPI z anglického Tissue Factor Pathway Inhibitor) byl použit kit IMUBIND® Total TFPI ELISA (American Diagnostica, USA). Normální hodnoty laboratoře jsou (průměr \pm SD) $31,4 \pm 12,5$ ng/ml s hodnotou opakovatelnosti 13,2% a reprodukovatelnosti pod 10 %. Pro stanovení cytoadhesivních molekul byly použity kity Human sP-Selectin, Human sE-Selectin a Human sICAM-1 (vše R&D System, USA), normální hodnoty laboratoře jsou pro sE-selektin 16,3-59,6 ng/ml s mediánem 32,6 ng/ml; pro sICAM 130,9- 296,1 ng/ml (průměr \pm 2SD: $213 \pm 82,6$) a pro sP-selektin 55,5-213,5 ng/ml (průměr \pm 2SD: 134 ± 79). Hodnoty opakovatelnosti / reprodukovatelnosti jsou 3,6% / 39% pro sE-selektin; 6,8 % / 3,4 % pro sICAM a 4,9 % / 5,3 % pro sE-selektin.

Vzorky plazmy a séra pro ELISA testy byly skladovány po dobu maximálně dvou měsíců při teplotě -80°C .

Tabulka 7
Normy Centrální hematologických laboratoří VFN a 1. LF UK

Parametr	Výrobce reagensie	Normy laboratoře	Jednotky	P ± SD (nebo medián)	Plasma / Sérum
INR	Behring	0,90 - 1,20	ratio	1,00 (medián)	P
APTT	Behring	25,7 - 40,7	s	31,5 ± 3,7	P
Fbg	Behring	2,0 - 4,2	g/l	3,13 ± 0,56	P
TT	Behring	10,8 - 17,5	s	12,5 (medián)	P
AT III	Behring	75,7 - 132,5	%	100,5 ± 11,9	P
D-dimer	Behring	74 - 416	µg/l	187 (medián)	P
A1AT	Behring	0,99 - 1,80	g/l	1,32 ± 0,20	S
Trf	Behring	1,73 - 3,49	g/l	2,49 ± 0,38	S
Prea	Behring	0,17 - 0,38	g/l	0,27 ± 0,05	S
ORM	Behring	0,34 - 1,00	g/l	0,71 ± 0,17	S
CRP	Behring	0 - 0,40	mg/dl	0,20 ± 0,18	S
anti Xa	Chromogenix	0 - 0,02	IU/ml	0,013 ± 0,1	P
pentas	Chromogenix	0 - 0,02	mg/l	0,013 ± 0,1	P
F1+2	Behring	0,09-0,45	pmol/l	242 ± 123	P
IL-6	RnD Systems	0,5-2,7	pg/ml	1,42 ± 0,62	S
sE-sel	RnD Systems	16,3 - 59,6	ng/ml	32,6 (medián)	S
sICAM	RnD Systems	130,9 - 296,1	ng/ml	213,5 ± 82,6	S
sP-sel	RnD Systems	55,5 - 213,5	ng/ml	134,5 ± 79,0	S
TFPI	American Diagnostica	18,9-43,9	ng/ml	31,4±12,5	S

4.3. Statistická analýza dat

K analýze dat byl použit statistický program SigmaStat© pro Windows, verze 3.5 a pro grafické znázornění výsledků studie program SigmaPlot© pro Windows, verze 10.0 (SysStat, Erlangen, Germany). Byly stanoveny údaje deskriptivní statistiky a změny měřených parametrů v čase byly analyzovány pomocí ANOVA testu s jednoduchým tříděním pro data s normálním rozložením. Pro data, u nichž nebylo normální rozložení byl použit Friedmanův test s jednoduchým tříděním. Porovnání jednotlivých proměnných ve skupinách s různými druhy profylaxe bylo provedeno pomocí ANOVA testu s dvojitým tříděním s grafickým znázorněním pomocí 3D scatter plot. Porovnání rozdílů v rozložení pohlaví mezi skupinami bylo provedeno pomocí Fisher exact test, určení rozdílů ve věku, hmotnosti a clearance creatinu pomocí T-testu.

K zjištění vztahů mezi různými proměnnými byl proveden výpočet korelačního koeficientu za použití testu mnohonásobné regrese (84). Hladina statistické významnosti byla pro každý test stanovena na $p \leq 0,05$.

Pro grafické znázornění dynamiky změn koncentrace byl použit krabicový graf (box plot graf) s uvedením mediánu, 10., 25., 75. a 90. percentilu. Pro data s normálním rozložením byl použit graf scatter plot s uvedením průměru.

5. Výsledky

5.1. Klinické sledování

Ze 41 pacientů zařazených do studie mělo 25 pacientů pertrochanterickou zlomeninu, u 16 pacientů se jednalo o zlomeninu krčku stehenní kosti. Ve svodné anestézii bylo operováno 75% pacientů (31), zbylých 10 (15%) v anestézii celkové. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami ve věku ($p = 0,055$), pohlaví ($p = 1,0$), hmotnosti ($p = 0,667$) ani v clearance kreatininu ($p = 0,293$). Vypočtené skóre rizika vzniku tromboembolismu (tabulka 8) podle interních kritérií bylo ve skupině fondaparinuxu průměrně $3,13 \pm 1,85$, ve skupině enoxaparinu $3,11 \pm 1,6$. Vyhodnocením rizikových faktorů hluboké žilní trombózy podle kritérií chirurgických pacientů bylo dosaženo skóre ve skupině enoxaparinu $6,22 \pm 1,5$ a ve skupině fondaparinuxu $6,52 \pm 1,81$. Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve vypočítaných skóre: interní $p = 0,972$, chirurgické $p = 0,573$.

Tabulka 8

Vypočtené skóre rizika TEN a jejich porovnání mezi skupinami

	Fondaparinux	Enoxaparin	p
Interní skóre	$3,13 \pm 1,85$	$3,11 \pm 1,6$	0,972
Chirurgické skóre	$6,52 \pm 1,81$	$6,22 \pm 1,5$	0,573

Perioperační a pooperační průběh byl u 37 nemocných nekomplikovaný, u jedné pacientky ve skupině fondaparinuxu s pokročilým karcinomem prsu došlo v den operace k oběhové a respirační nedostatečnosti s nutností intenzivní podpory. Ve skupině enoxaparinu byl u dvou nemocných stav komplikován bronchopneumonií. Duplexní sonografie provedená u všech pacientů mezi 7. – 14. pooperačním dnem prokázala u jednoho z nemocných, profylakticky zajištěných enoxaparinem, starší nekompletní hlubokou žilní trombózu v.

femoralis superficialis, a to 11. pooperační den. Následně byla u této pacientky zjištěna trombofilní mutace FV-Leiden v heterozygotní konstituci. Průměrná doba hospitalizace byla v obou skupinách téměř tři týdny: 21,5 dní \pm 8,97; ve skupině enoxaparinu 19,56 dní \pm 6,2, ve skupině fondaparinuxu 23,0 dní \pm 10,0. Více než polovina pacientů (30) byla odeslána k následné péči do léčebny dlouhodobě nemocných, do rehabilitačního zařízení byli propuštěni 2 pacienti, 6 pacientů mělo zajištěnu domácí péči a 3 pacienti byli propuštěni až po vyřazení ze sledování. Průměrný počet podaných tranfuzních jednotek byl ve skupině fondaparinuxu 2,9 \pm 3,99, ve skupině enoxaparinu 2,67 \pm 3,47. Klinicky nebylo pozorováno žádné závažné krvácení podle kritérií uvedených v sekci metody.

5.2. Výsledky laboratorních vyšetření

Nálezy koagulačních testů, proteinů akutní fáze a inhibice FXa během sledovaného období jsou uvedeny v tabulce 9 pro skupinu fondaparinuxu a v tabulce 10 pro skupinu enoxaparinu.

Tabulka 9

Nálezny koagulačních testů, proteinů akutní fáze a inhibice FXa ve skupině fondaparinuxu

Parametr	Před operací		Po operací		2. Pooperační den		7. Pooperační den		28. Pooperační den	
	Průměr	± SD	Průměr	± SD	Průměr	± SD	Průměr	± SD	Průměr	± SD
INR	0,99	0,11	1,06	0,109	0,99	0,09	0,98	0,07	1,02	0,12
APTT (s)	29,7	3,55	33,64	4,31	34,70	5,5	32,4	4,35	32,94	4,89
TT (s)	13,98	1,509	14,5	2,104	13,4	1,7	14,36	1,77	15,7	1,82
Fbg (g/l)	4,46	1,61	3,76	1,31	7,18	1,26	7,19	1,28	4,98	1,22
AT (%)	93,87	17,41	74,23	14,79	75,74	15,4	86,91	13,3	90,04	14,57
D-Dimer (ug/l)	2184	1605	2550	1811	762	532	995	546	712	433
A1AT (g/l)	1,64	0,5	1,53	0,47	2,53	0,53	2,51	0,46	1,90	0,34
Trf (g/l)	2,25	0,55	1,56	0,42	1,48	0,33	1,67	0,34	1,79	0,44
Prea (g/l)	0,21	0,06	0,14	0,05	0,10	0,03	0,11	0,03	0,17	0,06
ORM (g/l)	1,12	0,47	1,04	0,43	1,65	0,38	1,87	0,31	1,58	0,41
CRP (g/l)	2,41	3,88	5,82	4,32	17,63	7,53	7,76	5,03	1,91	2,01
HGB (g/l)	127,57	17,64	102,73	17,34	98,55	12,58	103,64	10,46	115,57	17,2
PLT (10 ⁹ /l)	275,7	74,06	204,05	69,77	217,55	102,8	390,46	113,4	343,95	131,2
IL-6 (pg/l)	41,10	21,46	182,47	106,1	131,28	82,44	44,19	45,16	23,98	57,13
F1+F2 (nmol/l)	0,78	0,39	0,46	0,209	0,26	0,16	0,33	0,12	0,32	0,169
anti Fxa (mg/l)	0,02	0,02	0,34	0,21	0,45	0,22	0,58	0,22	0,65	0,26
sE-sel (ng/ml)	34,82	21,90	34,65	22,82	32,86	18,93	29,44	18,54	43,57	45,34
sICAM (ng/ml)	346,57	92,11	309,19	89,12	368,9	140,7	399,43	150	394,55	115,5
sP-sel (ng/ml)	106,64	39,45	94,1	34,2	72,72	21,84	106,95	38,77	87,24	28,45

Tabulka 10

Nálezky koagulačních testů, proteinů akutní fáze a inhibice FXa ve skupině enoxaparinu

Parametr	Před operací		Po operaci		2. Pooperační den		7. pooperační den		28. pooperační den	
	Průměr	± SD	Průměr	± SD	Průměr	± SD	Průměr	± SD	Průměr	± SD
INR	1,01	0,21	1,15	0,2	1,08	0,14	1,04	0,22	1,08	0,27
APTT (s)	31,21	4,9	45,14	16,04	38,32	5,03	33,77	5,31	35,47	6,48
TT (s)	13,97	1,38	16,97	3,76	14,51	1,74	15,36	2,04	16,19	2,83
Fbg (g/l)	4,07	1,38	3,56	1,23	6,25	1,54	6,99	1,82	4,65	1,73
AT (%)	89,67	16,32	74,57	15,26	71,22	14,15	85,33	14,97	85,28	16,7
D-Dimer (ug/l)	4010	2271	3348	2107	1170	1414	2617	1799	1236	805
A1AT (g/l)	1,64	0,405	1,35	0,3	2,33	0,47	2,53	0,45	1,67	0,4
Trf (g/l)	2,07	0,37	1,48	0,28	1,32	0,18	1,62	0,24	1,7	0,32
Prea (g/l)	0,22	0,08	0,15	0,04	0,1	0,03	0,11	0,03	0,16	0,06
ORM (g/l)	1,01	0,48	0,89	0,29	1,48	0,41	1,81	0,51	1,28	0,51
CRP (g/l)	1,89	2,67	5,06	3,27	15,88	3,81	6,31	3,07	2,91	3,1
HGB (g/l)	133,6	11,54	100,83	17	91,59	14,11	106,33	13,41	125,4	10,12
PLT (109/l)	271,8	72,4	203,9	59,3	192,7	60,9	388,9	143,9	317,9	123,6
IL-6 (pg/l)	52,67	68,88	162,79	74,1	120,28	82,88	31,59	20,73	13,1	14,91
F1+F2 (nmol/l)	0,75	0,71	0,45	0,27	0,24	1,15	0,4	0,22	0,34	0,14
anti Fxa (IU/ml)	0,04	0,04	0,51	0,36	0,41	0,19	0,39	0,17	0,21	0,21
sE-sel (ng/ml)	27,98	11,28	28,72	16,67	28,01	26,7	24,17	9,92	29,9	11,1
sICAM (ng/ml)	365,4	193,3	350,1	237	361,8	244,5	377,33	189,5	411,8	238,3
sP-sel (ng/ml)	94,64	35,96	96,4	36	74,55	39,11	109,22	62,44	106,2	41,4

5.2.1. Proteiny akutní fáze, antitrombin a parametry hyperkoagulačního stavu

Již v **odběru před operací** jsou jak ve skupině enoxaparinu, tak i ve skupině fondaparinuxu v porovnání s normou laboratoře statisticky významně ($p < 0.05$) zvýšeny hodnoty D-dimerů, IL-6, pozitivních proteinů akutní fáze: A1AT, CRP, ORM a FBG. Koncentrace F1+2 jsou předoperačně dokonce z celého průběhu sledování nejvyšší, v dalších dnech však po podání fondaparinuxu nebo enoxaparinu dochází k jejich poklesu. Ve skupině enoxaparinu je v odběru před operací nejvyšší i hladina D-dimerů.

Naopak předoperační hodnoty transferinu a prealbuminu, tedy negativních proteinů akutní fáze, jsou proti normě snižené. Hodnoty IL-6 dosahují vrcholových hodnot v odběru po operaci, aby pak klesaly až do 28. pooperačního dne u obou skupin pacientů. Hodnoty D-dimerů u pacientů profylakticky zajištěných fondaparinuxem dosahují maximálních hodnot pooperačně, dále pak též klesají do 28. pooperačního dne.

Druhý pooperační den dochází proti předoperačním hodnotám k dalšímu statisticky významnému vzestupu proteinů akutní fáze (FBG, A1AT, ORM, CRP) (vše $p < 0,05$) v obou skupinách nemocných, přičemž hodnoty CRP dosahují svého maxima. Ve skupině fondaparinuxu jsou druhý pooperační den na vrcholu i hodnoty A1AT.

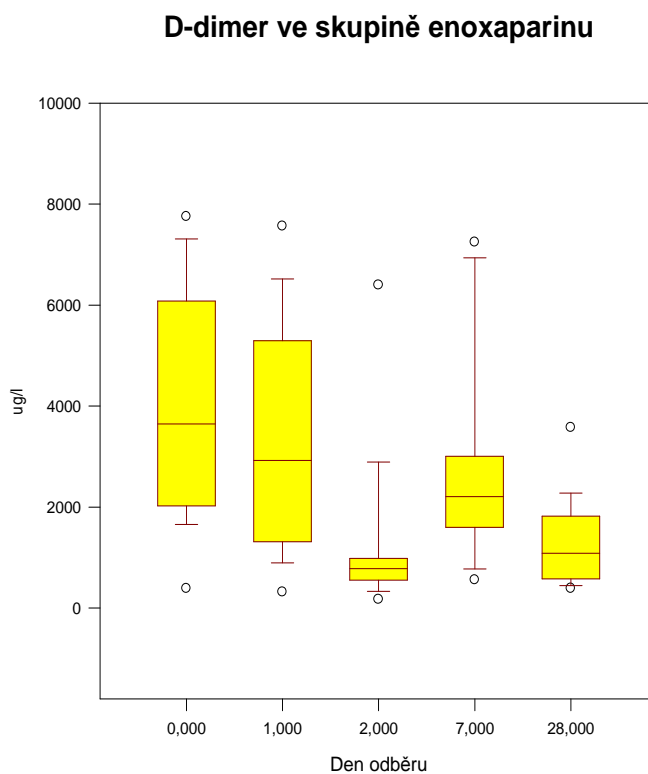
Sedmý pooperační den pak ještě dále narůstají hodnoty ORM a FBG (oba zůstávají statisticky významně zvýšeny proti hodnotám před operací $p < 0,05$), proti druhému pooperačnímu dni je tento nárůst ve skupině fondaparinuxu však již statisticky nevýznamný $p > 0,05$, zatímco ve skupině enoxaparinu stoupá hladina orosomukoidu proti předchozímu dni ještě statisticky významně $p < 0,05$.

Dynamika změn negativních proteinů akutní fáze je právě opačná. Druhý pooperační den negativní proteiny akutní fáze dosahují minimálních hladin:

transferin a prealbumin klesá proti hladinám před operací opět v obou skupinách nemocných a to statisticky významně ($p < 0,05$).

Dvacátý osmý pooperační den ve skupině fondaparinuxu koncentrace D-dimerů, IL-6, FBG, A1AT a CRP proti časně pooperačním hodnotám (10 hodin po operaci a 2. pooperační den) statisticky významně poklesly, stále však ještě zůstávají nad normou laboratoře. Ve skupině enoxaparinu je statisticky významný pokles oproti časným pooperačním hodinám a druhému pooperačnímu dni u IL-6, fibrinogenu a A1AT. U CRP je statistický významný pokles pouze proti druhému pooperačnímu dni, hladina D-dimerů je zase snížena statisticky významně proti časným pooperačním hodinám. Hodnoty všech těchto zánětlivých parametrů však zůstávají nad normou laboratoře. Nad normou laboratoře jsou v obou skupinách i koncentrace F1+2, i když jejich pokles je oproti předoperačním hodnotám statisticky významný ($p < 0,05$). K poklesu zvýšených koncentrací orosomukoidu proti předoperačním a časným pooperačním hodinám však nedochází ani 28. pooperační den opět v obou skupinách. Snížené jsou stále i hladiny transferinu, tj. pokles ve skupině fondaparinuxu resp. enoxaparinu o 28,23 % resp. 27,32 % a prealbuminu o 36,7 % resp. 34,54 % proti normě laboratoře v rámci katabolismu při reakci akutní fáze (67). Podobný průběh dynamiky změn jako u uvedených negativních proteinů akutní fáze jsme pozorovali také u aktivity antitrombinu, jehož nejnižší hodnoty byly 2. pooperační den, ani v jednom z odběrů však hodnoty jeho aktivity nepřekročily normu laboratoře. Změny koncentrací D-dimerů, IL-6, pozitivních i negativních proteinů akutní fáze a protrombinových fragmentů 1+2 v průběhu sledování jsou znázorněny v grafech č. 2-21.

Graf č.2
Změny koncentrace D-dimerů v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu



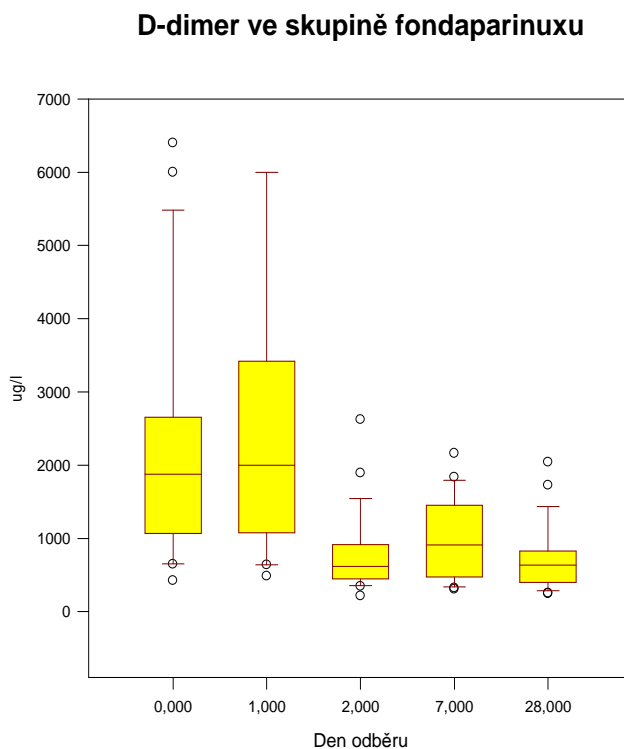
Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

Den odběru	Medián	25%	75%
0	3645,5	2039	5975
1	2923	1361	5219
2	777,5	556	974
7	2212	1713	2975
28	1082,5	585	1814

Porovnání koncentrací D-dimerů mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
0 vs 2	Ano
0 vs 28	Ano
1 vs 2	Ano
1 vs 28	Ano
7 vs 2	Ano
7 vs 28	Ano

Graf č.3
Změny koncentrace D-dimerů v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu



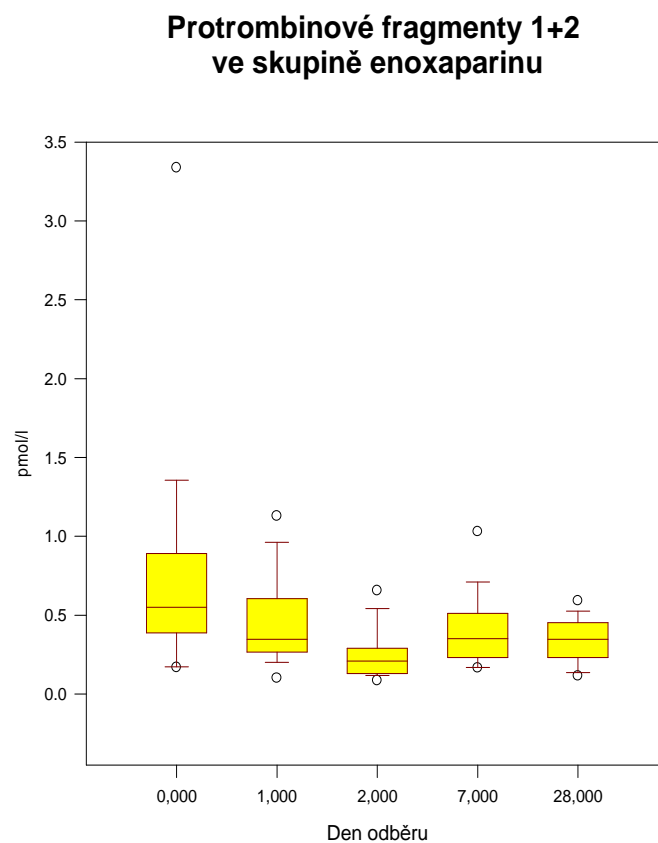
Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

Den odběru	Medián	25%	75%
0	1875	1073	2633,75
1	2000	1123,75	3366,5
2	617	449,25	896,5
7	913	474,25	1413
28	634	404	821

Porovnání koncentrací D-dimerů mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
1 vs 2	Ano
1 vs 28	Ano
1 vs 7	Ano
0 vs 2	Ano
0 vs 28	Ano
0 vs 7	Ano

Graf č.4
Změny koncentrace protrombinových fragmentů 1+2 v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

Den odběru	Medián	25%	75%
0	0,549	0,394	0,889
1	0,349	0,274	0,564
2	0,21	0,13	0,281
7	0,351	0,238	0,49
28	0,349	0,249	0,45

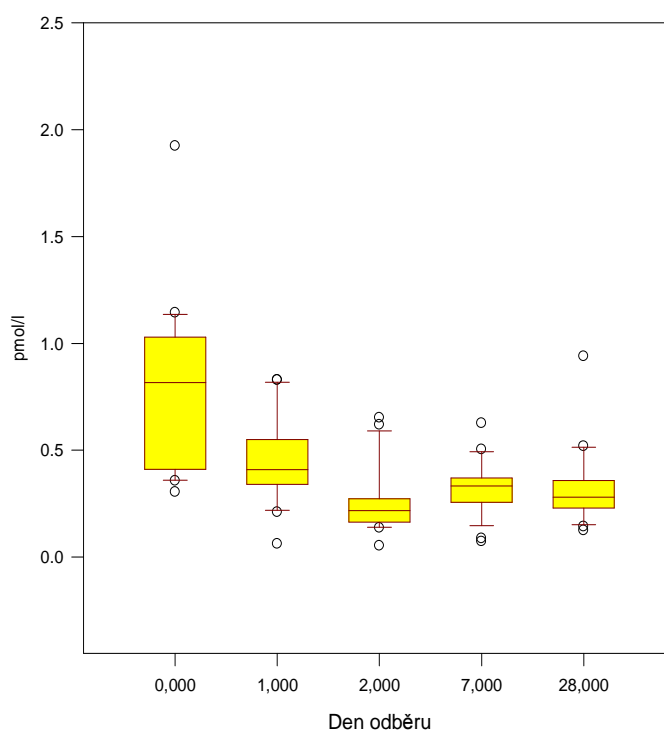
Porovnání koncentrací F1+2 mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
0 vs 2	Ano
0 vs 28	Ano
1 vs 2	Ano

Graf č.5

Změny koncentrace protrombinových fragmentů 1+2 v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

Protrombinové fragmenty 1+2 ve skupině fondaparinuxu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

Den odběru	Medián	25%	75%
0	0,817	0,42	1,021
1	0,409	0,342	0,538
2	0,218	0,164	0,271
7	0,333	0,262	0,37
28	0,281	0,23	0,356

Porovnání koncentrací F1+2 mezi jednotlivými dny odběru:

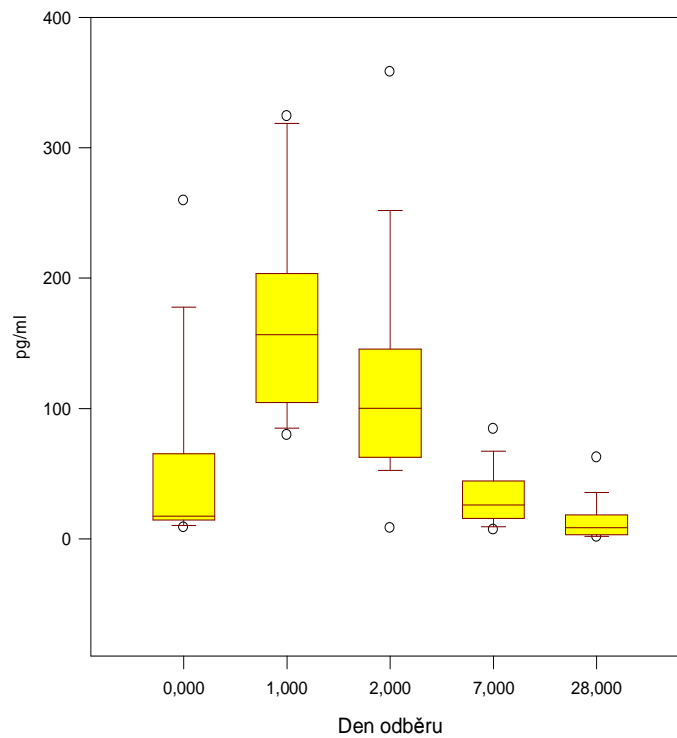
Tukey test

Porovnání	P<0,05
0 vs 2	Ano
0 vs 28	Ano
0 vs 7	Ano
1 vs 2	Ano

Graf č.6

Změny koncentrace IL-6 v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu

IL-6 ve skupině enoxaparinu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

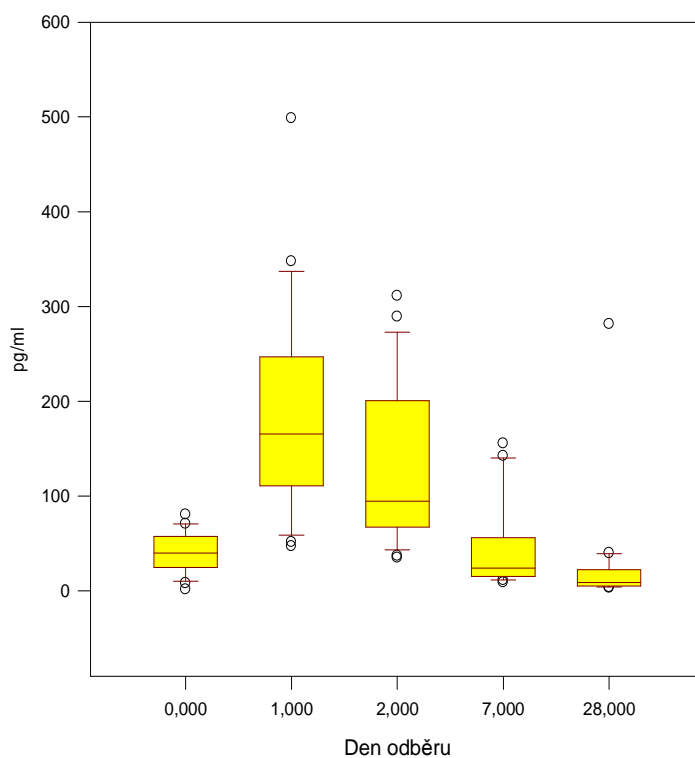
Den odběru	Medián	25%	75%
0	17,231	14,77	61,713
1	156,564	104,75	198,122
2	100,082	62,627	138,695
7	25,85	18,179	43,138
28	8,517	3,245	18,035

Porovnání koncentrací IL-6 mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
1 vs 28	Ano
1 vs 7	Ano
1 vs 0	Ano
2 vs 28	Ano
2 vs 7	Ano
0 vs 28	Ano

Graf č.7
Změny koncentrace IL-6 v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

IL-6 ve skupině fondaparinuxu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

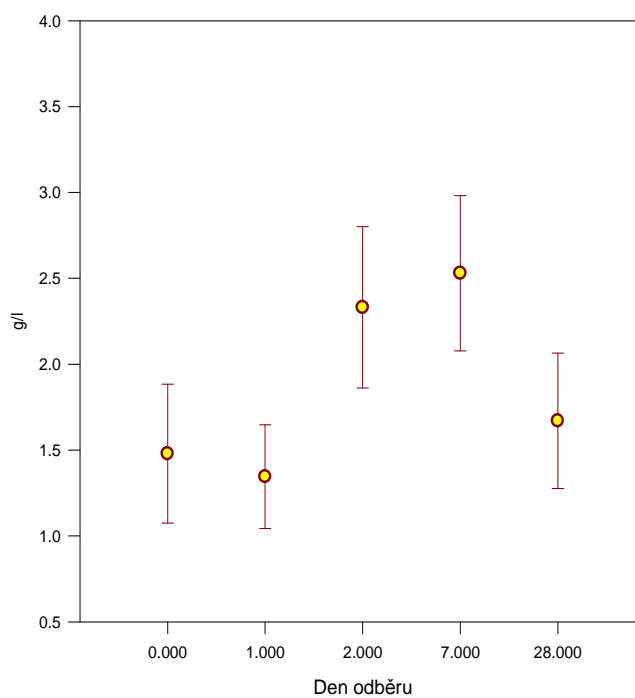
Den odběru	Medián	25%	75%
0	40,099	26,514	56,027
1	165,638	115,634	234,984
2	94,539	69,155	199,754
7	24,124	15,542	48,565
28	8,85	5,106	19,959

Porovnání koncentrací IL-6 mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
1 vs 28	Ano
1 vs 7	Ano
1 vs 0	Ano
2 vs 28	Ano
2 vs 7	Ano
2 vs 0	Ano
0 vs 28	Ano

Graf č.8
Změny koncentrace alfa 1 antitrypsinu v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu

Alfa 1 antitrypsin ve skupině enoxaparinu



Průměr a směrodatná odchylka

Den odběru	Průměr	SD
0	1,48	0,405
1	1,346	0,302
2	2,332	0,469
7	2,531	0,452
28	1,671	0,395

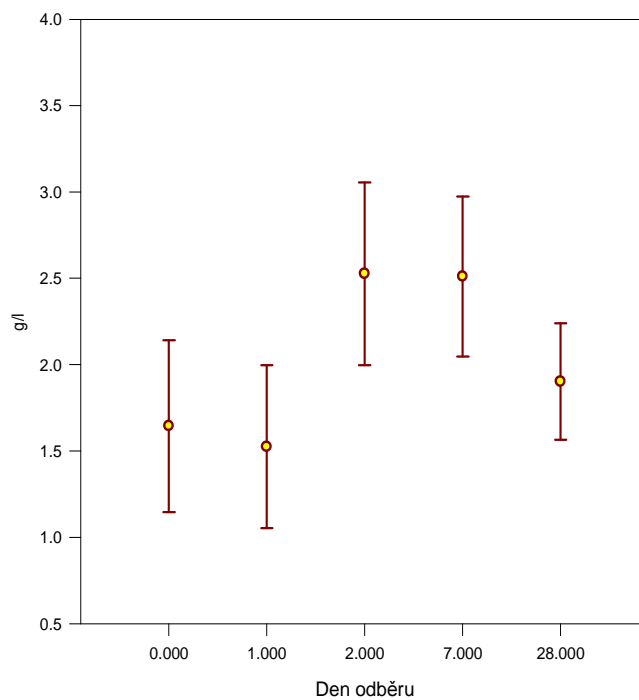
Porovnání koncentrací A1AT mezi jednotlivými dny odběru: Holm-Sidak test

Porovnání	P<0,05
7 vs. 1	Ano
7 vs. 0	Ano
2 vs. 1	Ano
7 vs. 28	Ano
2 vs. 0	Ano
2 vs. 28	Ano
28 vs. 1	Ano

Graf č.9

Změny koncentrace alfa 1 antitrypsinu v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

Alfa 1 antitrypsin ve skupině fondaparinuxu



Průměr a směrodatná odchylka

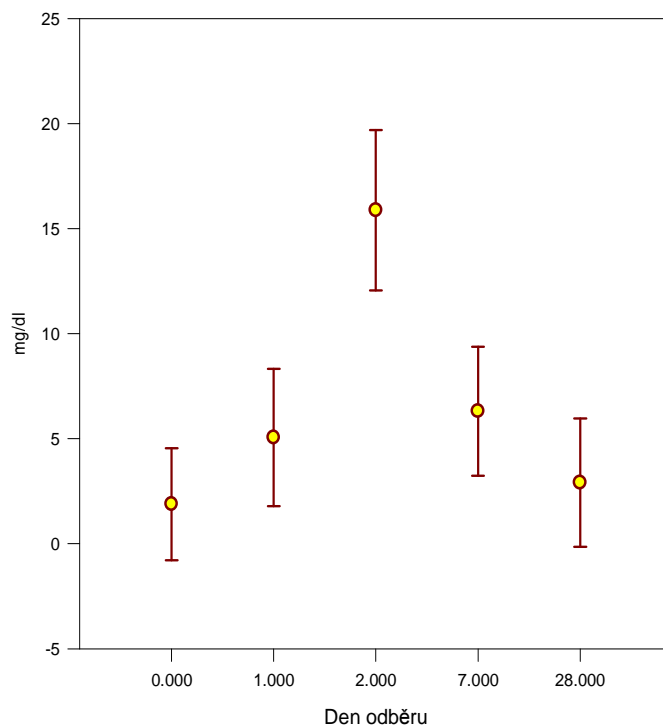
Den odběru	Průměr	SD
0	1,644	0,498
1	1,525	0,472
2	2,527	0,53
7	2,51	0,464
28	1,902	0,337

Porovnání koncentrací A1AT mezi jednotlivými dny odběru: Holm-Sidak test

Porovnání	P<0,05
2 vs. 1	Ano
7 vs. 1	Ano
2 vs. 0	Ano
7 vs. 0	Ano
2 vs. 28	Ano
7 vs. 28	Ano
28 vs. 1	Ano
28 vs. 0	Ano

Graf č.10
Změny koncentrace CRP v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu

CRP ve skupině enoxaparinu



Průměr a směrodatná odchylka

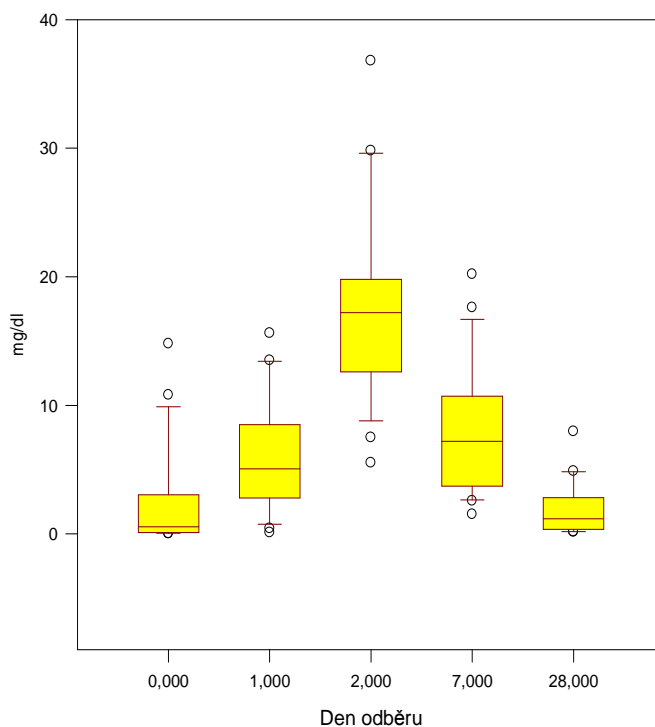
Den odběru	Průměr	SD
0	1,889	2,666
1	5,059	3,268
2	15,876	3,814
7	6,313	3,071
28	2,91	3,057

Porovnání koncentrací CRP mezi jednotlivými dny odběru: Holm-Sidak test

Porovnání	P<0,05
2 vs. 0	Ano
2 vs. 28	Ano
2 vs. 1	Ano
2 vs. 7	Ano
7 vs. 0	Ano
7 vs. 28	Ano
1 vs. 0	Ano

Graf č.11
Změny koncentrace CRP v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

CRP ve skupině fondaparinuxu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

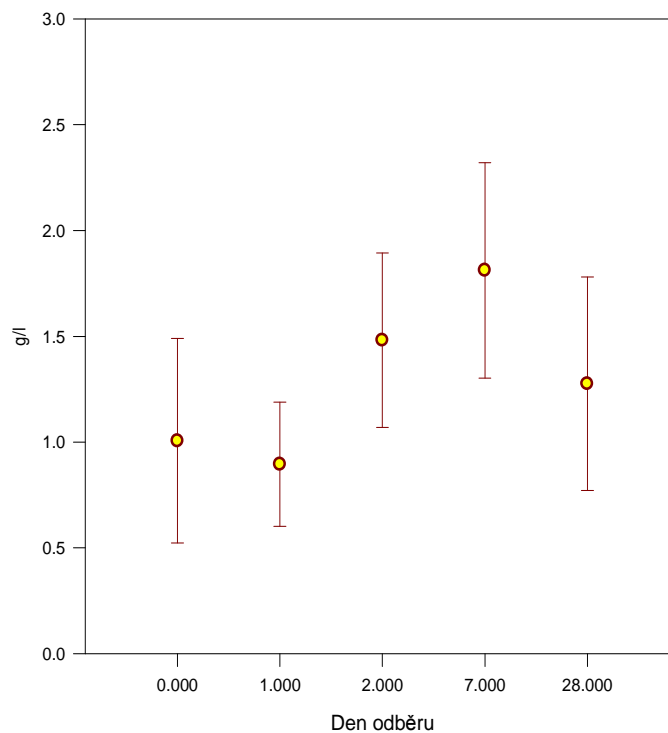
Den odběru	Medián	25%	75%
0	0,55	0,13	2,985
1	5,05	2,793	8,315
2	17,2	12,6	19,7
7	7,2	3,895	10,272
28	1,17	0,362	2,785

Porovnání koncentrací CRP mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
2 vs 0	Ano
2 vs 28	Ano
2 vs 1	Ano
2 vs 7	Ano
7 vs 0	Ano
7 vs 28	Ano
1 vs 0	Ano
1 vs 28	Ano

Graf č.12
Změny koncentrace orosomukoidu v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu

Orosomukoid ve skupině enoxaparinu



Průměr a směrodatná odchylka

Den odběru	Průměr	SD
0	1,006	0,483
1	0,896	0,294
2	1,482	0,413
7	1,812	0,509
28	1,276	0,505

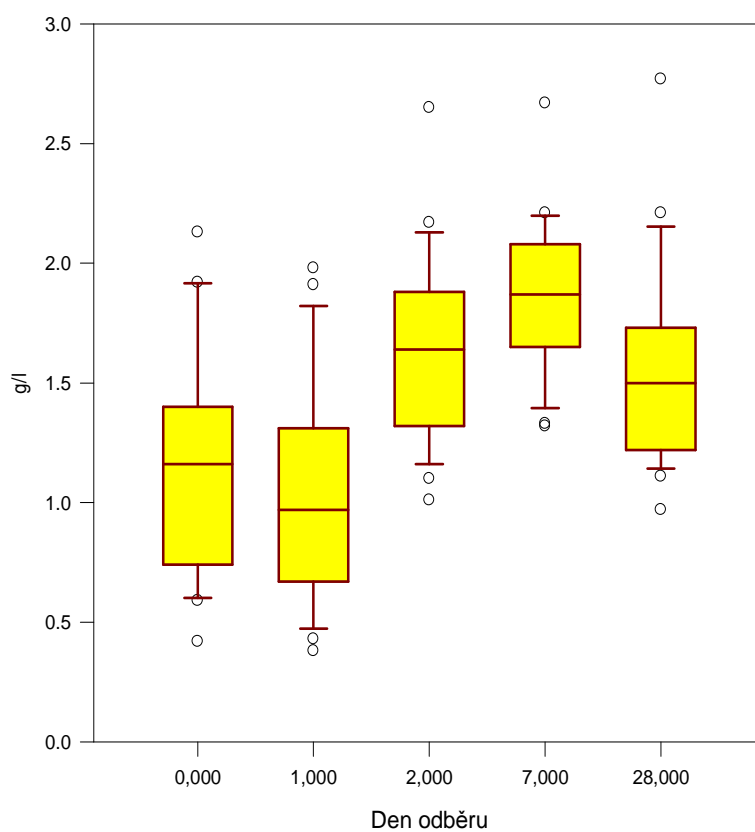
Porovnání koncentrací orosomukoidu mezi jednotlivými dny odběru: Holm-
Sidak test

Porovnání	P<0,05
7 vs 1	Ano
7 vs 0	Ano
2 vs 1	Ano
7 vs 28	Ano
2 vs 0	Ano
28 vs 1	Ano
7 vs 2	Ano
28 vs 0	Ano

Graf č.13

Změny koncentrace orosomukoidu v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

Orosomukoid ve skupině fondaparinuxu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

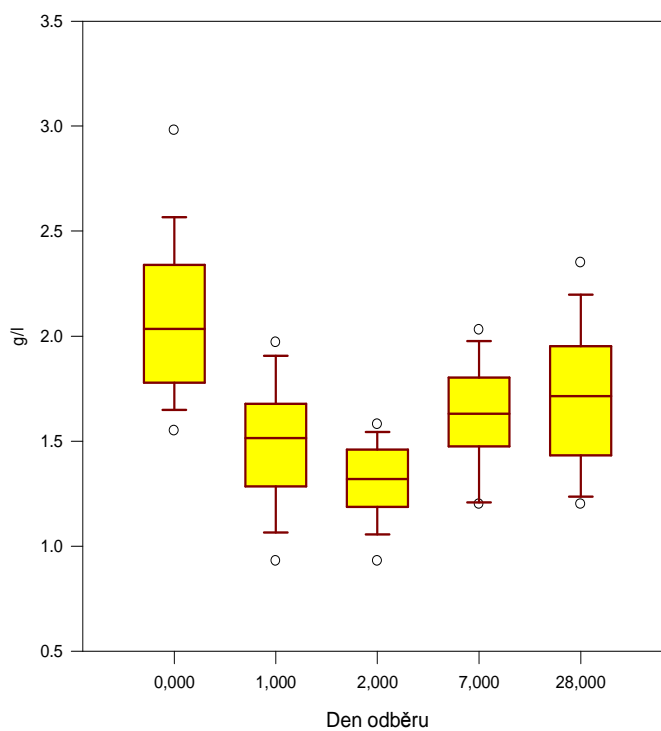
Den odběru	Medián	25%	75%
0	1,16	0,743	1,38
1	0,97	0,7	1,305
2	1,64	1,345	1,875
7	1,87	1,652	2,072
28	1,5	1,242	1,728

Porovnání koncentrací orosomukoidu mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
7 vs 1	Ano
7 vs 0	Ano
7 vs 28	Ano
2 vs 1	Ano
2 vs 0	Ano
28 vs 1	Ano

Graf č.14
Změny koncentrace transferinu v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu

Transferin ve skupině enoxaparinu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

Den odběru	Medián	25%	75%
0	2,035	1,78	2,32
1	1,515	1,32	1,66
2	1,32	1,19	1,45
7	1,63	1,5	1,79
28	1,715	1,44	1,95

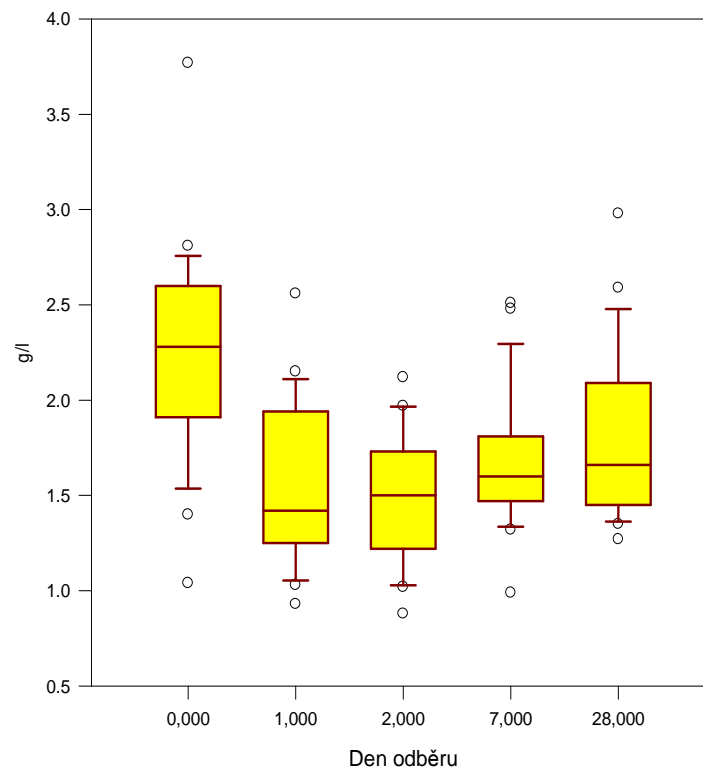
Porovnání koncentrací transferinu mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
0 vs 2	Ano
0 vs 1	Ano
0 vs 28	Ano
0 vs 7	Ano
7 vs 2	Ano
28 vs 2	Ano

Graf č.15

Změny koncentrace transferinu v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

Transferin ve skupině fondaparinuxu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

Den odběru	Medián	25%	75%
0	2,28	1,91	2,575
1	1,42	1,258	1,922
2	1,5	1,232	1,728
7	1,6	1,478	1,805
28	1,66	1,46	2,065

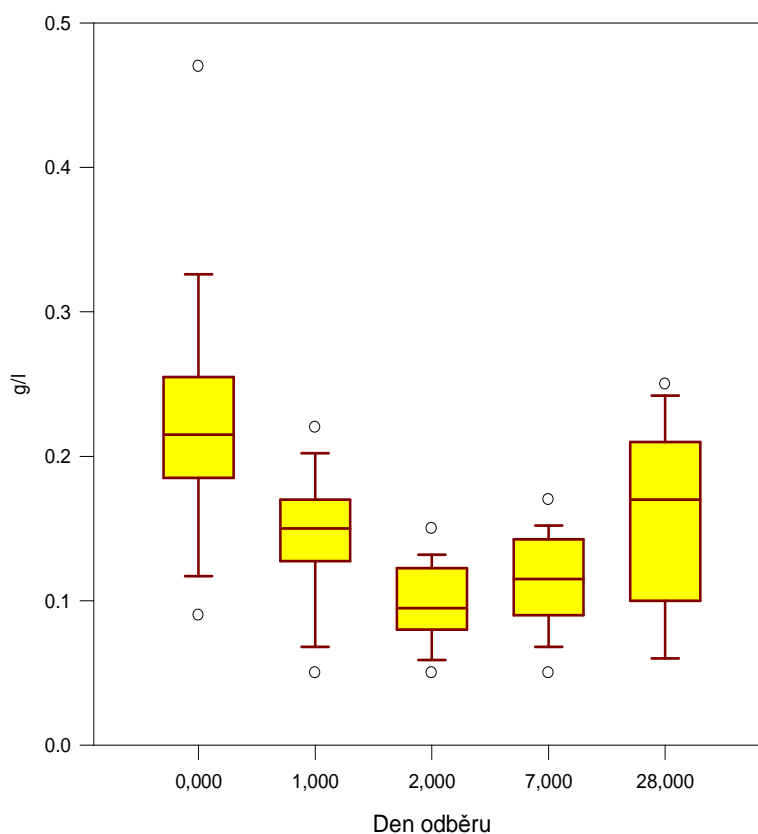
Porovnání koncentrací transferinu mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
0 vs 2	Ano
0 vs 1	Ano
0 vs 7	Ano
0 vs 28	Ano
28 vs 2	Ano

Graf č.16

Změny koncentrace prealbuminu v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu

Prealbumin ve skupině enoxaparinu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

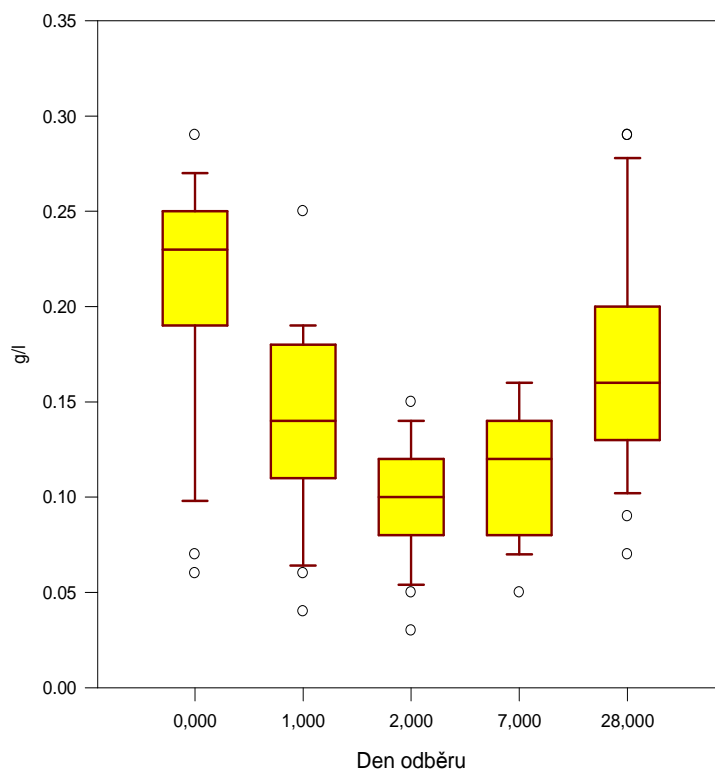
Den odběru	Medián	25%	75%
0	0,215	0,19	0,25
1	0,15	0,13	0,17
2	0,095	0,08	0,12
7	0,115	0,09	0,14
28	0,17	0,105	0,205

Porovnání koncentrací prealbuminu mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
0 vs 2	Ano
0 vs 7	Ano
0 vs 1	Ano
0 vs 28	Ano
28 vs 2	Ano

Graf č.17
Změny koncentrace prealbuminu v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

Prealbumin ve skupině fondaparinuxu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

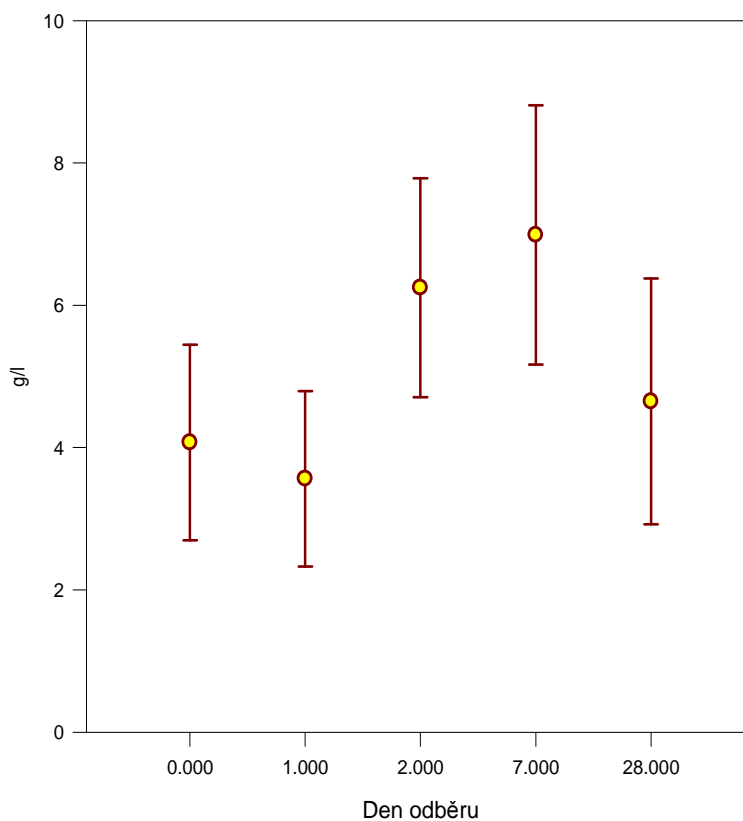
Den odběru	Medián	25%	75%
0	0,23	0,19	0,25
1	0,14	0,113	0,18
2	0,1	0,0825	0,12
7	0,12	0,0825	0,14
28	0,16	0,13	0,2

Porovnání koncentrací prealbuminu mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
0 vs 2	Ano
0 vs 7	Ano
0 vs 1	Ano
28 vs 2	Ano
28 vs 7	Ano
1 vs 2	Ano

Graf č.18
Změny koncentrace fibrinogenu v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu

Fibrinogen ve skupině enoxaparinu



Průměr a směrodatná odchylka

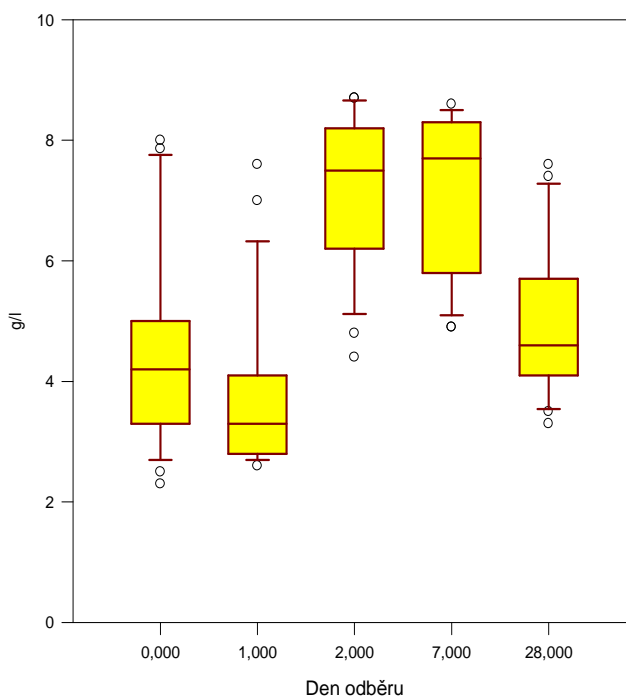
Den odběru	Průměr	SD
0	4,072	1,375
1	3,561	1,233
2	6,247	1,537
7	6,989	1,821
28	4,648	1,726

Porovnání koncentrací fibrinogenu mezi jednotlivými dny odběru: Holm-Sidak test

Porovnání	P<0,05
7 vs 1	Ano
7 vs 0	Ano
2 vs 1	Ano
7 vs. 28	Ano
2 vs. 0	Ano
2 vs. 28	Ano

Graf č. 19
Změny koncentrace fibrinogenu v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

Fibrinogen ve skupině fondaparinuxu



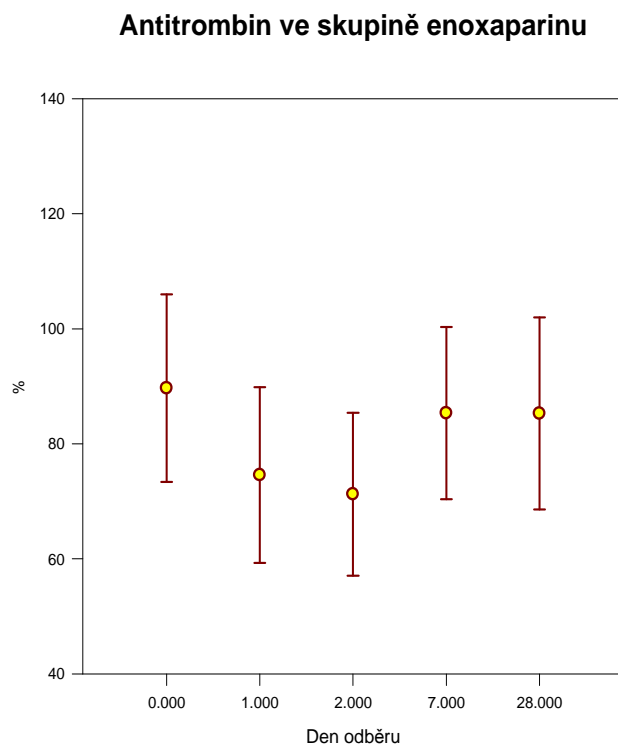
Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

Den odběru	Medián	25%	75%
0	4,2	3,3	4,975
1	3,3	2,875	4
2	7,5	6,225	8,175
7	7,7	5,8	8,25
28	4,6	4,1	5,625

Porovnání koncentrací fibrinogenu mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
2 vs 1	Ano
2 vs 0	Ano
2 vs 28	Ano
2 vs 7	Ne
7 vs 1	Ano
7 vs 0	Ano
7 vs 28	Ano
28 vs 1	Ano

Graf č. 20
Změny koncentrace antitrombinu v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu



Průměr a směrodatná odchylka

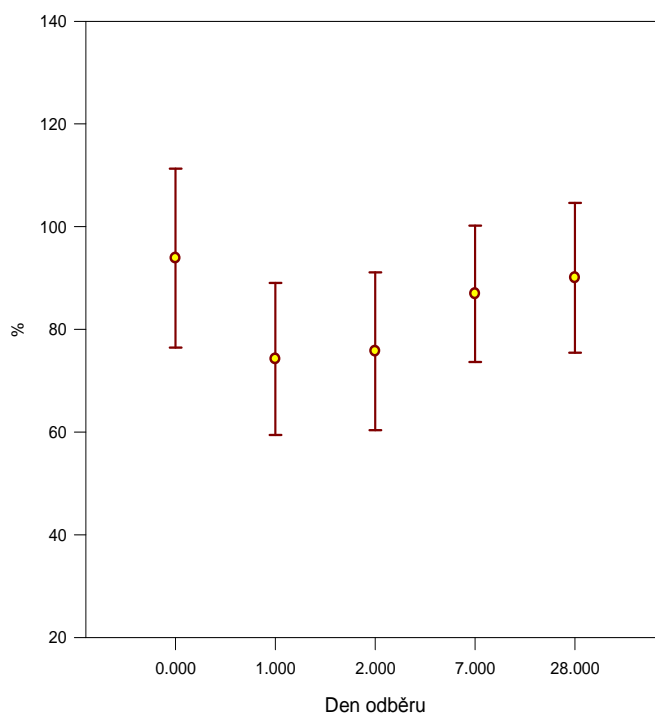
Den odběru	Průměr	SD
0	89,667	16,317
1	74,556	15,259
2	71,222	14,153
7	85,333	14,974
28	85,278	16,697

Porovnání koncentrací antitrombinu mezi jednotlivými dny odběru: Holm-Sidak test

Porovnání	P<0,05
0 vs 2	Ano
0 vs 1	Ano
7 vs. 2	Ano
28 vs 2	Ano
7 vs 1	Ano
28 vs 1	Ano

Graf č.21
Změny koncentrace antitrombinu v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

Antitrombin ve skupině fondaparinuxu



Průměr a směrodatná odchylka

Den odběru	Průměr	SD
0	93,87	17
1	74,227	15
2	75,739	15
7	86,913	13
28	90,043	15

Porovnání koncentrací antitrombinu mezi jednotlivými dny odběru: Holm-Sidak test

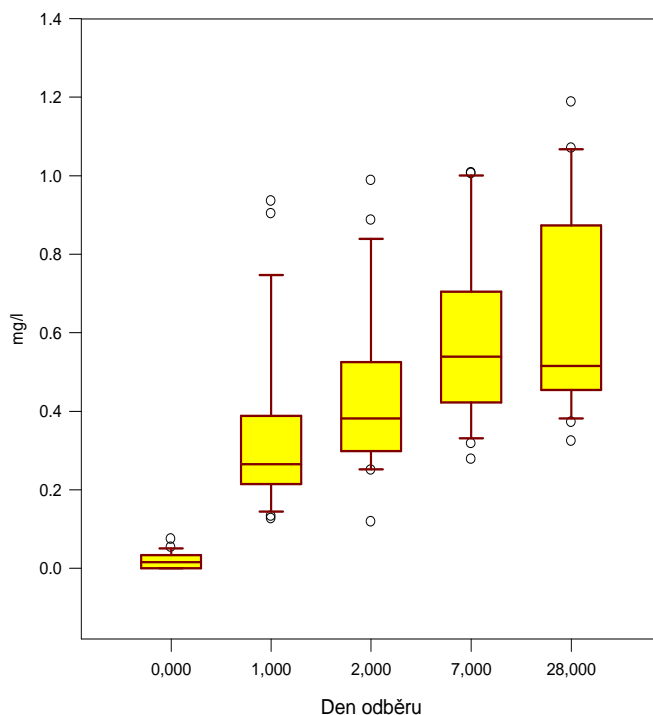
Porovnání	P<0,05
0 vs 1	Ano
0 vs. 2	Ano
28 vs. 1	Ano
28 vs 2	Ano
7 vs 1	Ano
7 vs 2	Ano

5.2.2. Skupinové testy a aktivita anti FXa

Dynamika změn fondaparinuxem navozené inhibice aktivovaného faktoru X je znázorněna v grafu č. 22. Po každodenní aplikaci postupně narůstá až do 28. pooperačního dne. Proti výchozím hodnotám (odběr krve na vyšetření inhibice FXa byl proveden za 4 hodiny po s.c. injekci, to je za 10 hodin po operaci) dochází 7. pooperační den ke zvýšení inhibice FXa o 72,92% ($p < 0,05$) a 28. pooperační den již o 92,26% ($p < 0,05$). K prodloužení APTT proti předoperačním hodnotám došlo pouze za 10 hodin po operaci ($p < 0,05$) a druhý pooperační den, jinak se hodnoty APTT neměnily (graf č.23).

Ve skupině enoxaparinu je průběh navozených změn inhibice aktivovaného faktoru X jiný (viz graf č.24). K vzestupu aktivity dochází po první aplikaci, tedy v časných pooperačních hodinách ($p < 0,05$), dále po mírném poklesu se hladiny stabilizují 2. a 7. pooperační den, 28. den dochází ke statisticky významnému poklesu ($p < 0,05$) proti pooperačním hodnotám. Průběh APTT je podobný jako ve skupině fondaparinuxu, k statisticky významnému prodloužení dochází v odběru po operaci, dále je kolísání časů statisticky nevýznamné a nepřekračuje normy laboratoře (graf č.25). Hodnoty protrombinového času vyjádřené jako poměr INR a trombinového (TT) času kolísaly jen mírně a držely se po celou dobu sledování v normálním rozmezí laboratoře (Graf č. 26 , 27, 28 a 29).

Graf č.22
Dynamika změn fondaparinuxem navozené inhibice aktivovaného faktoru X
Anti FXa ve skupině fondaparinuxu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

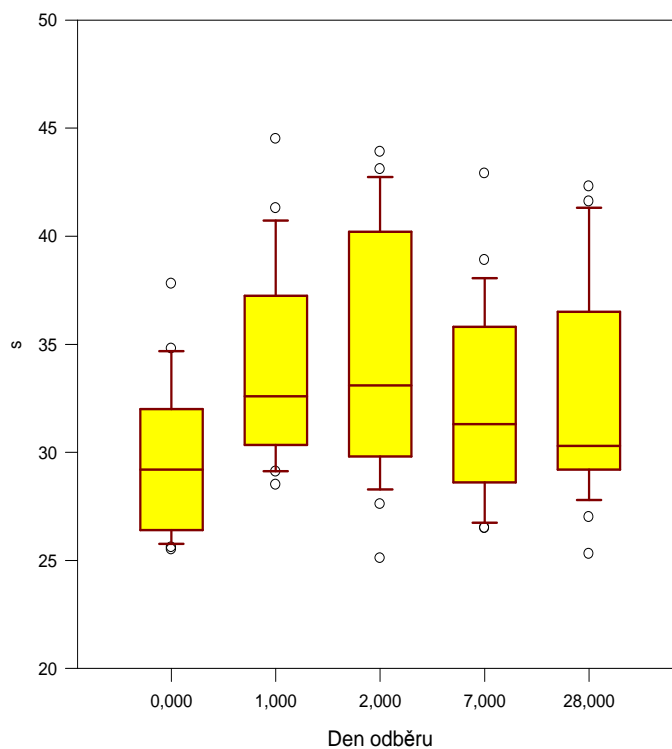
Den odběru	Medián	25%	75%
0	0	0	0,0333
1	0	0,215	0,383
2	0	0,304	0,518
7	1	0,423	0,693
28	1	0,456	0,863

Porovnání hodnot anti FXa mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
28 vs 0	Ano
28 vs 1	Ano
7 vs 0	Ano
7 vs 1	Ano
2 vs 0	Ano
1 vs 0	Ano

Graf č.23
Hodnoty APTT v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

APTT ve skupině fondaparinuxu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

Den odběru	Medián	25%	75%
0	29	26,525	31,825
1	33	30,425	36,925
2	33	29,95	40,175
7	31	28,8	35,75
28	30	29,375	36,475

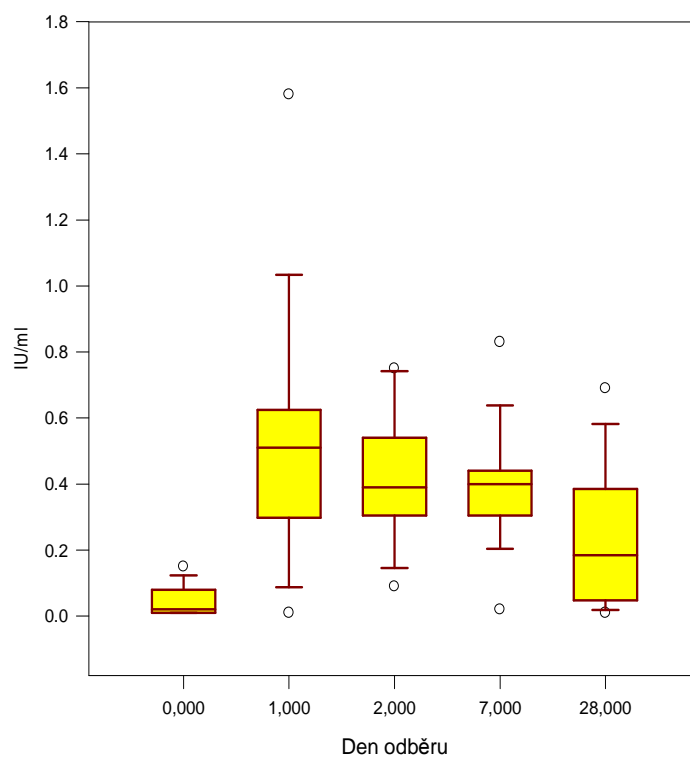
Porovnání hodnot APTT mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
2 vs 0	Ano
1 vs 0	Ano

Graf č.24

Dynamika změn enoxaparinem navozené inhibice aktivovaného faktoru X

Anti FXa ve skupině enoxaparínu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

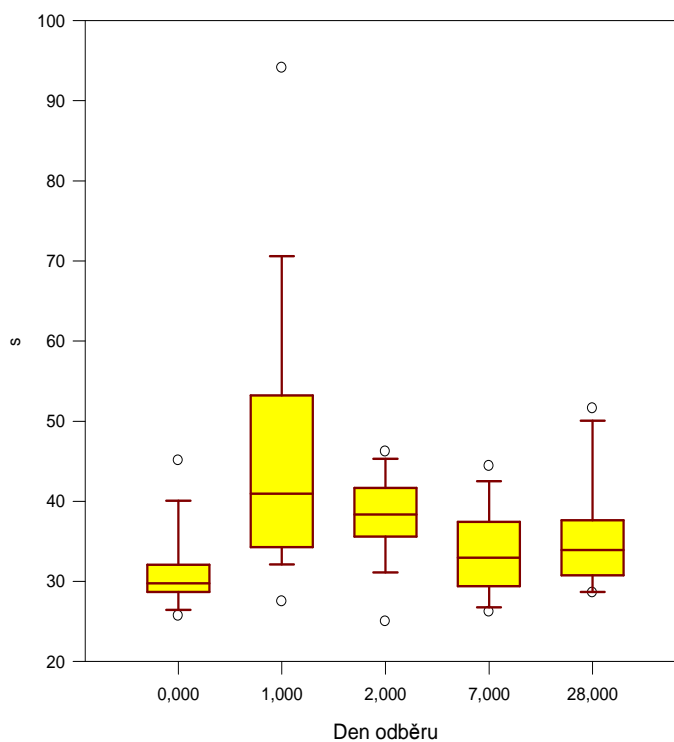
Den odběru	Medián	25%	75%
0	0,02	0,01	0,08
1	0,51	0,305	0,62
2	0,39	0,318	0,51
7	0,4	0,308	0,44
28	0,185	0,05	0,37

Porovnání hodnot anti FXa mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
1 vs 0	Ano
1 vs 28	Ano
2 vs 0	Ano
7 vs 0	Ano

Graf č.25
Hodnoty APTT v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparínu

APTT ve skupině enoxaparínu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

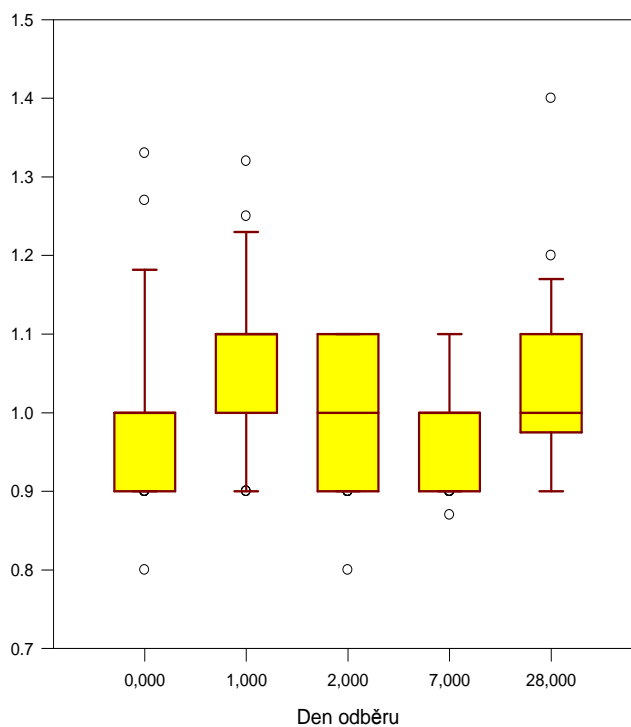
Den odběru	Medián	25%	75%
0	30	28,8	32
1	41	34,35	51,85
2	38	35,8	41,6
7	33	29,6	37,4
28	34	31	37,4

Porovnání hodnot APTT mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
1 vs 0	Ano
1 vs 7	Ano
2 vs 0	Ano

Graf č.26
Hodnoty INR v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

INR ve skupině fondaparinuxu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

Den odběru	Medián	25%	75%
0	1	0,9	1
1	1	1	1,1
2	1	0,9	1,1
7	1	0,9	1
28	1	1	1,1

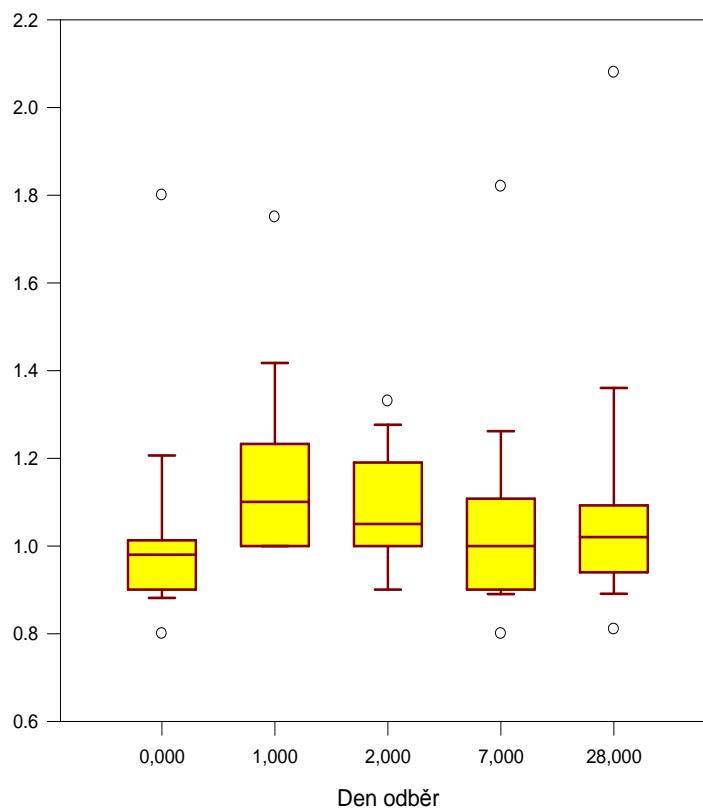
Porovnání hodnot INR mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
nenalezeny	

Graf č.27

Hodnoty INR v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparínu

INR ve skupině enoxaparínu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

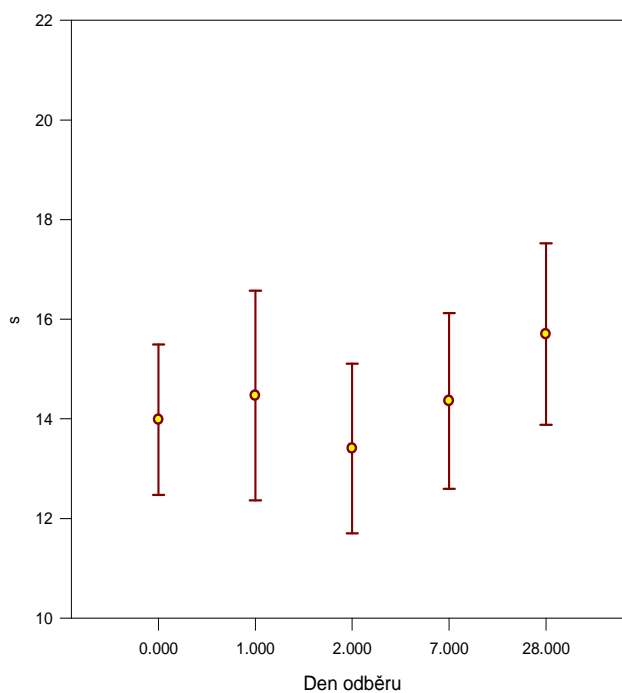
Den odběru	Medián	25%	75%
0	1	0,9	1
1	1	1	1,2
2	1	1	1,17
7	1	0,9	1,1
28	1	0,94	1,09

Porovnání hodnot INR mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
1 vs 0	Ano
1 vs 7	Ano

Graf č.28
Hodnoty TT v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

Trombinový čas ve skupině fondaparinuxu



Průměr a směrodatná odchylka

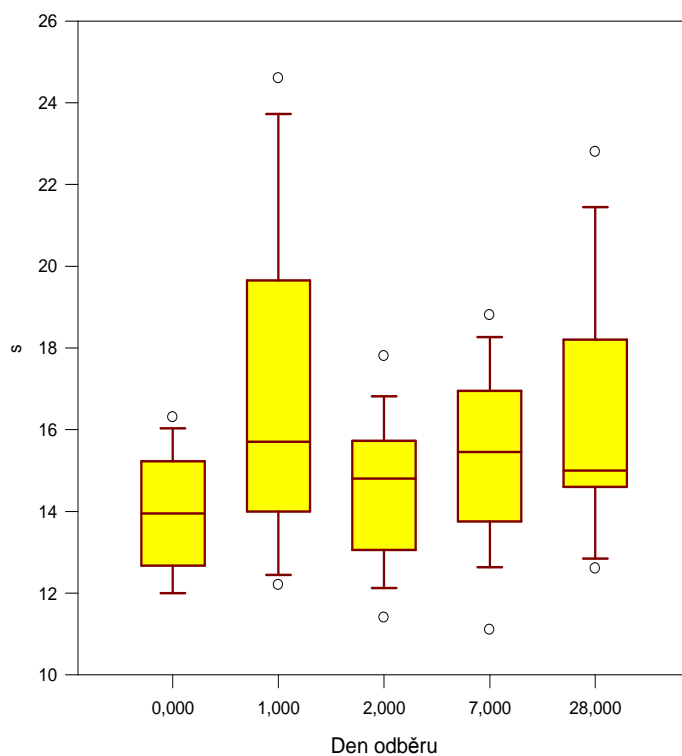
Den odběru	Průměr	SD
0	14	1,509
1	14	2,104
2	13	1,701
7	14	1,767
28	16	1,819

Porovnání hodnot TT mezi jednotlivými dny odběru: Holm-Sidak

Porovnání	P<0,05
28 vs 2	Ano
28 vs 0	Ano
28 vs 7	Ano

Graf č.29
Hodnoty TT v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparínu

Trombinový čas ve skupině enoxaparínu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

Den odběru	Medián	25%	75%
0	14	12,7	15,2
1	16	14,4	19,275
2	15	13,1	15,5
7	15	13,9	16,9
28	15	14,6	18

Porovnání hodnot TT mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

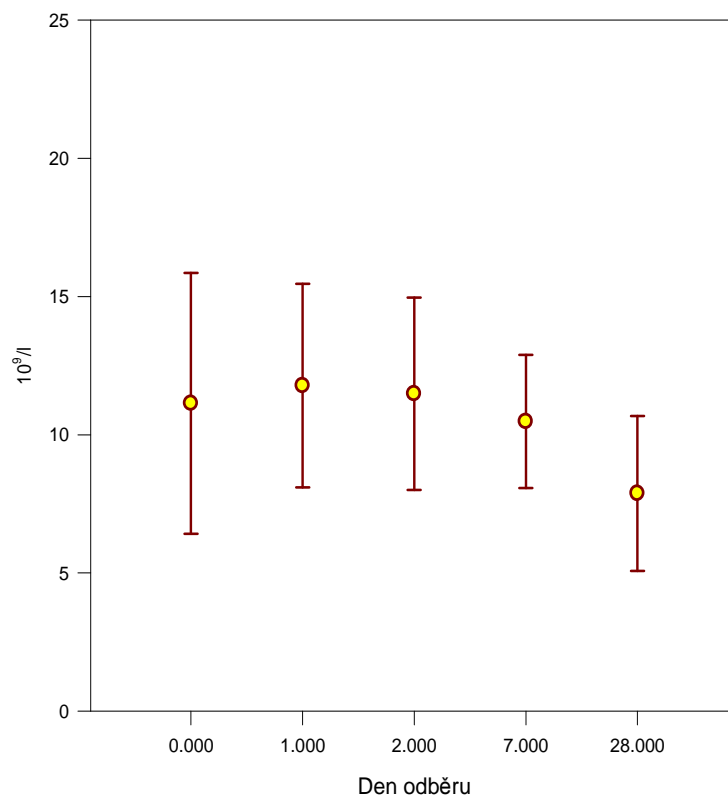
Porovnání	P<0,05
nenalezeny	

5.2.3. Krevní obraz

Parametry krevního obrazu se měnily v obou skupinách obdobně. Leukocyty byly zvýšeny již předoperačně, svého maxima dosahovaly druhý pooperační den, aby pak postupně klesaly až do 28. pooperačního dne (Graf č. 30 a 31). Ve skupině fondaparinuxu hodnoty hemoglobinu u sledovaných pacientů zprvu po operaci vzhledem k chirurgickému krvácení poklesly o 19,47% (odběr před operací a 10 hodin po operaci, $p < 0,05$) další lehký pokles hemoglobinu (2. pooperační den) však již signifikantní nebyl, naopak 28. den je i přes zvýšení hodnoty anti FXa pozorován vzestup hladin hemoglobinu k výchozím hodnotám před operací (Graf 32). U pacientů zajištěných profylakticky enoxaparinem došlo též zřejmě v důsledku chirurgického krvácení pooperačně ke statisticky významnému poklesu hladin hemoglobinu, který pokračoval až do druhého pooperačního dne. V dalších odběrech se již tyto hodnoty významně zvyšovaly až k normálním hodnotám 28. pooperační den (Graf 33). Stejný průběh jako u hemoglobinu měly v obou skupinách i počty erytrocytů (Graf 34 a 35). Počty krevních destiček klesaly statisticky významně do 2. pooperačního dne, v dalších dnech však již došlo k jejich vzestupu, přičemž nejvyššího počtu dosahovaly 7. pooperační den. Dynamika změn počtu trombocytů je v obou skupinách podobná (Graf 36 a 37).

Graf č.30
Počty leukocytů v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

Leukocyty ve skupině fondaparinuxu



Průměr a směrodatná odchylka

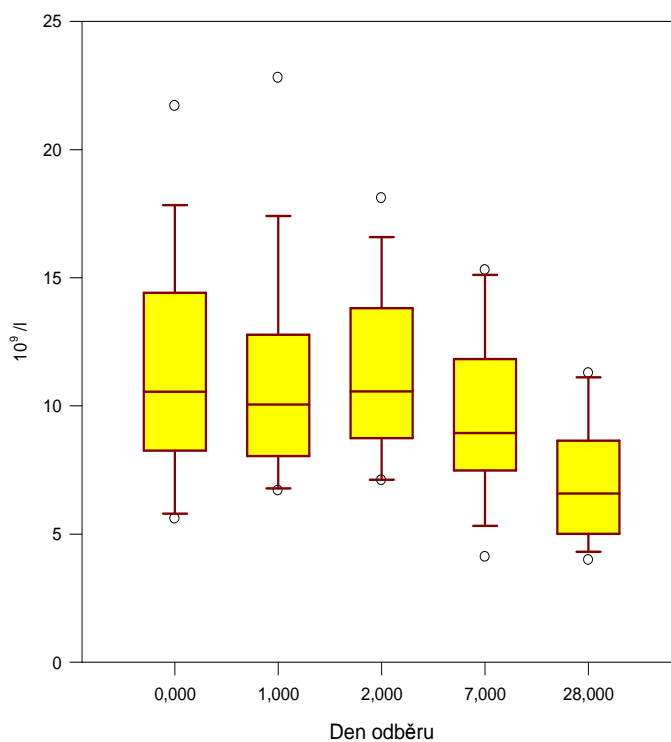
Den odběru	Průměr	SD
0	11	4,718
1	12	3,685
2	11	3,48
7	10	2,407
28	8	2,802

Porovnání hodnot počtu leukocytů mezi jednotlivými dny odběru: Holm-Sidak

Porovnání	P<0,05
1 vs 28	Ano
2 vs 28	Ano
0 vs 28	Ano
7 vs 28	Ano

Graf č.31
Počty leukocytů v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu

Leukocyty ve skupině enoxaparinu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

Den odběru	Medián	25%	75%
0	11	8,8	13,89
1	10	8,1	12,4
2	11	8,9	13,78
7	9	7,51	11,57
28	7	5,12	8,643

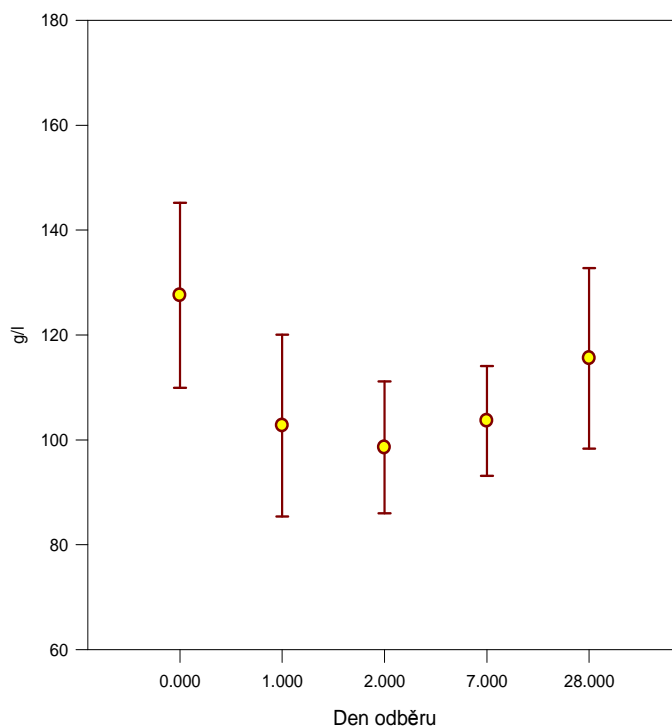
Porovnání hodnot počtu leukocytů mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
0 vs 28	Ano
2 vs 28	Ano
1 vs 28	Ano

Graf č.32

Hodnoty hemoglobinu v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

Hemoglobin ve skupině fondaparinuxu



Průměr a směrodatná odchylka

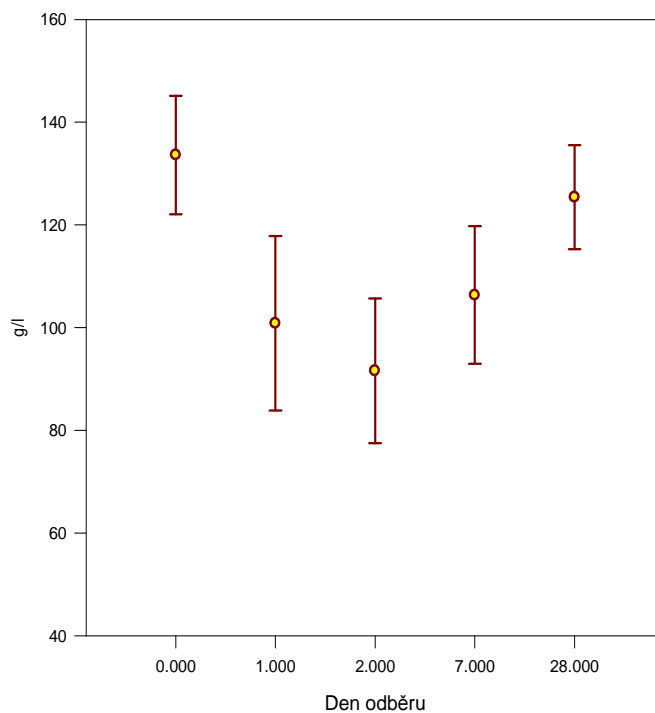
Den odběru	Průměr	SD
0	128	17,64
1	103	17,337
2	99	12,576
7	104	10,459
28	116	17,203

Porovnání koncentrací hemoglobinu mezi jednotlivými dny odběru: Holm-Sidak

test

Porovnání	P<0,05
0 vs 2	Ano
0 vs 1	Ano
0 vs 7	Ano
28 vs 2	Ano
28 vs 1	Ano
0 vs 28	Ano
28 vs 7	Ano

Graf č.33
Hodnoty hemoglobinu v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu
Hemoglobin ve skupině enoxaparinu



Průměr a směrodatná odchylka

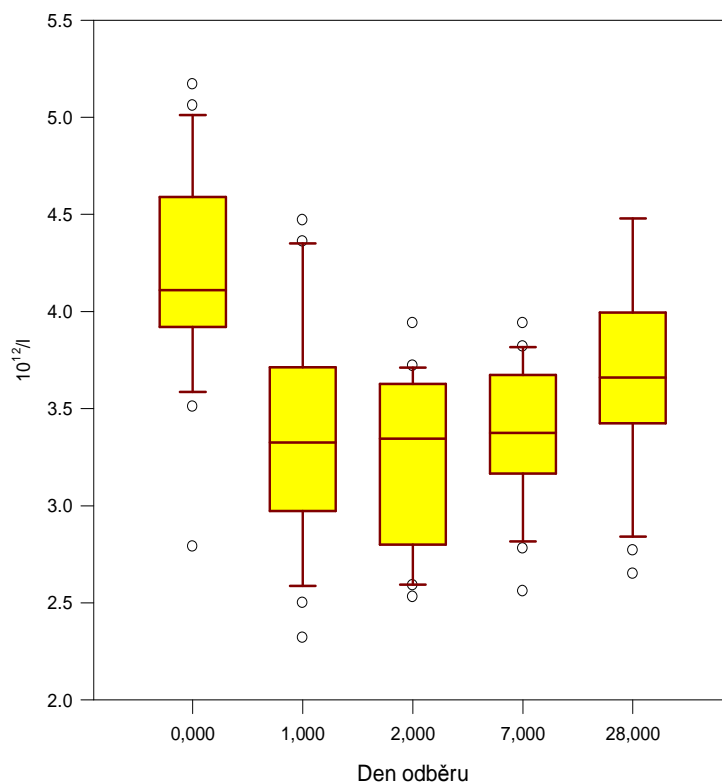
Den odběru	Průměr	SD
0	134	11,541
1	101	17,003
2	92	14,111
7	106	13,412
28	125	10,118

Porovnání koncentrací hemoglobinu mezi jednotlivými dny odběru: Holm-Sidak test

Porovnání	P<0,05
0 vs 2	Ano
28 vs 2	Ano
0 vs 1	Ano
0 vs 7	Ano
28 vs 1	Ano
28 vs 7	Ano
7 vs 2	Ano
1 vs 2	Ano
0 vs 28	Ano

Graf č.34
Počty erytrocytů v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

Erytrocyty ve skupině fondaparinuxu



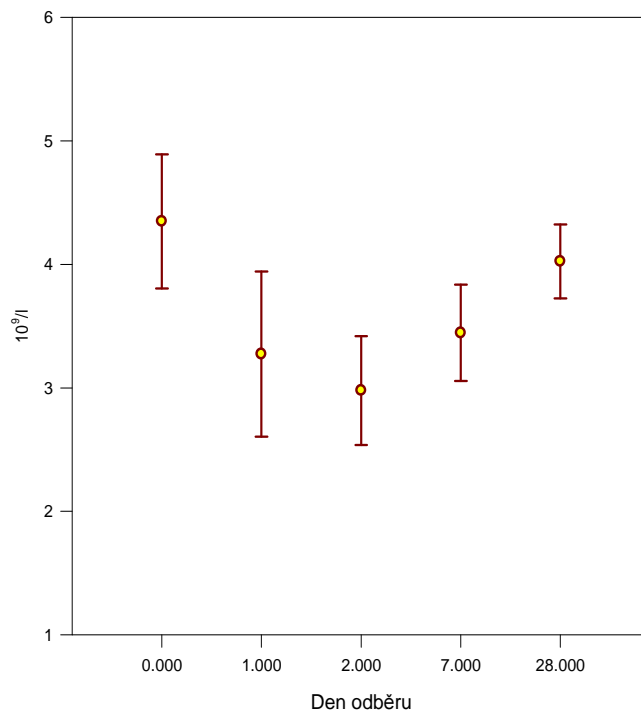
Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

Den odběru	25%	75%
0	3,925	4,585
1	2,98	3,71
2	2,81	3,62
7	3,18	3,66
28	3,477	3,947

Porovnání hodnot počtu erytrocytů mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
0 vs 2	Ano
0 vs 1	Ano
0 vs 7	Ano

Graf č.35
Počty erytrocytů v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu
Erytrocyty ve skupině enoxaparinu



Průměr a směrodatná odchylka

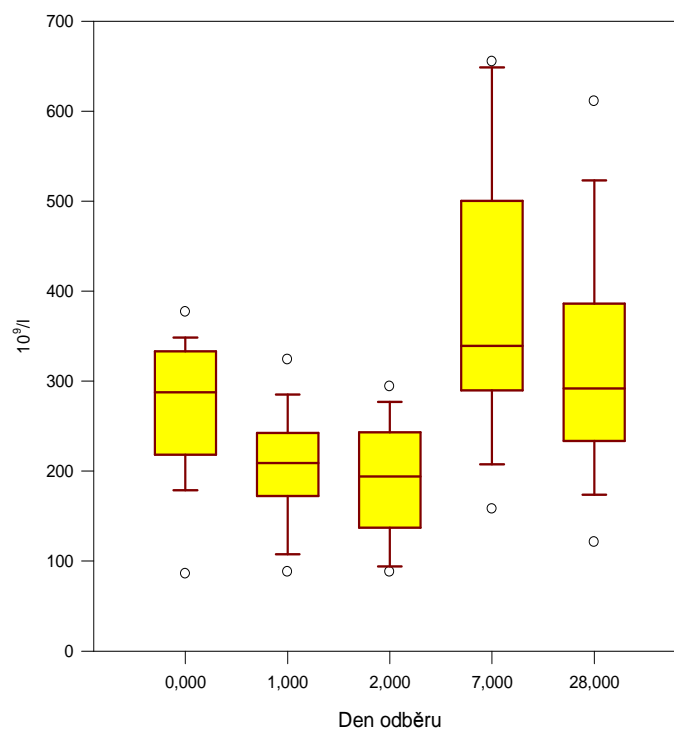
Den odběru	Průměr	SD
0	4	0,542
1	3	0,668
2	3	0,441
7	3	0,39
28	4	0,299

Porovnání hodnot počtu erytrocytů mezi jednotlivými dny odběru: Holm-Sidak test

Porovnání	P<0,05
0 vs 2	Ano
0 vs 1	Ano
28 vs 2	Ano
0 vs 7	Ano
28 vs 1	Ano
28 vs 7	Ano
7 vs 2	Ano
0 vs 28	Ano
1 vs 2	Ano

Graf č.36
Počty trombocytů v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

Trombocyty ve skupině fondaparinuxu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

Den odběru	Medián	25%	75%
0	287,5	220	332
1	209	173	239
2	194	137	242
7	339	290	484
28	292	237,25	372,5

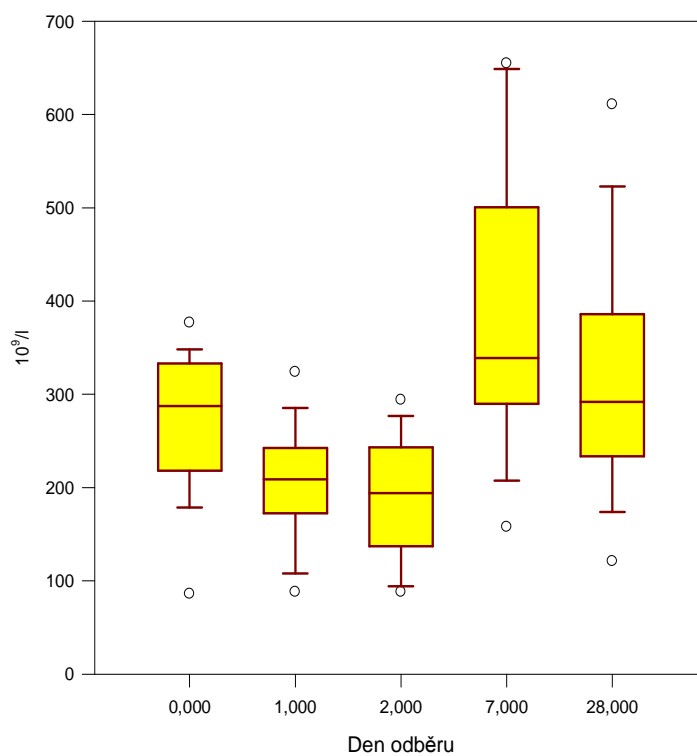
Porovnání hodnot počtu erytrocytů mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
7 vs 2	Ano
7 vs 1	Ano
7 vs 0	Ano
28 vs 2	Ano
28 vs 1	Ano
0 vs 2	Ano
0 vs 1	Ano

Graf č.37

Počty trombocytů v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu

Trombocyty ve skupině enoxaparinu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

Den odběru	Medián	25%	75%
0	287,5	220	332
1	209	173	239
2	194	137	242
7	339	290	484
28	292	237,25	372,5

Porovnání hodnot počtu erytrocytů mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
7 vs 2	Ano
7 vs 1	Ano
7 vs 0	Ano
28 vs 2	Ano
28 vs 1	Ano
0 vs 2	Ano
0 vs 1	Ano

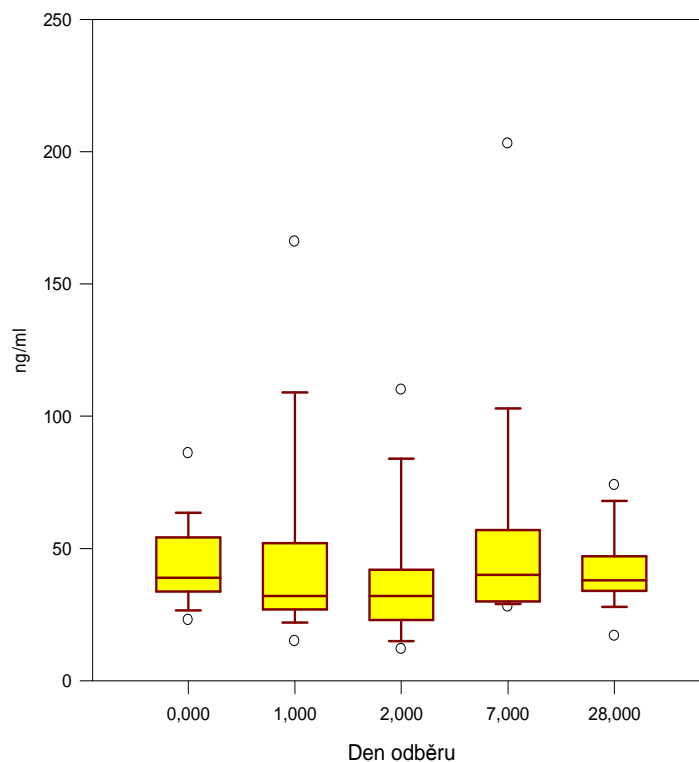
5.2.4. TFPI a cytoadhezivní molekuly

Dalším měřeným parametrem byl inhibitor zevní koagulační kaskády TFPI. Ve skupině fondaparinuxu nedocházelo k žádným statisticky významným výkyvům, jeho hladiny zůstaly téměř konstantní po celou dobu sledování, tedy do 28. pooperačního dne. Ve skupině enoxaparínu došlo v časném pooperačním období k mírnému, i když statisticky nevýznamnému vzestupu. Časně po operaci však jeho hodnoty překročily normu laboratoře (Graf 38 a 39).

Dále byla v naší práci sledována dynamika změn cytoadhezivních molekul sE-selektinu, sICAM-1 a sP-selektinu. Ve skupině fonadaprinuxu byly hladiny sICAM-1 zvýšené nad normou laboratoře předoperačně, krátce po operaci došlo k statisticky významnému poklesu, druhý a sedmý den se jeho hladiny opět statisticky významně zvýšily, 28. pooperační den jen mírně poklesly a zůstaly na normou laboratoře. Ve skupině enoxaparínu má průběh hladiny sICAM-1 podobný trend, kolísání hladin je však statisticky nevýznamné a stejně jako ve skupině fondaparinuxu jsou i jeho hladiny nad normou laboratoře předoperačně, 7. i 28. pooperační den (Graf 40 a 41). Kolísání hladin sE-selektinu je v obou skupinách též nevýrazné, pouze ve skupině enoxaparínu je statisticky významný pokles hladin mezi předoperačním odběrem a 2. a 7. pooperačním dnem. Po celé sledované období se hodnoty sE-selektinu drží v normálním rozmezí laboratoře (Graf 42 a 43). U hladin sP-selektinu byla dynamika změn nejvýraznější, přesto se hladiny opět držely v normálním rozmezí udávaném laboratoří. V obou skupinách došlo ke statisticky významnému poklesu 2. pooperační den (Graf 44 a 45)

Graf č. 38
Změny koncentrace TFPI v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

TFPI ve skupině fondaparinuxu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

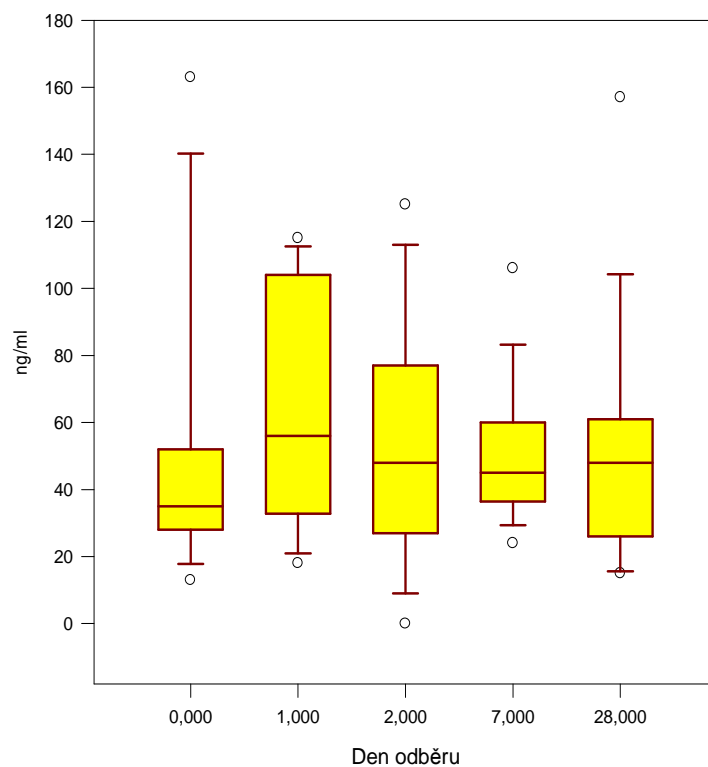
Den odběru	Medián	25%	75%
0	39	35	54
1	32	27,5	48,75
2	32	23,75	41,25
7	40	31	56
28	38	34	46

Porovnání koncentrací TFPI mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
nenalezeny	

Graf č. 39
Změny koncentrace TFPI v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu

TFPI ve skupině enoxaparinu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

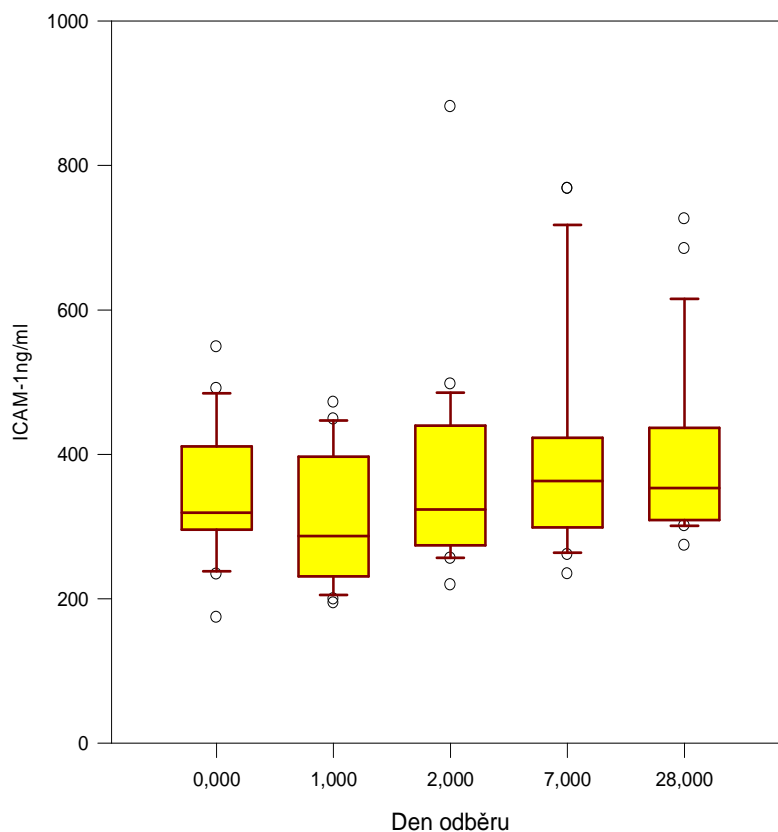
Den odběru	Medián	25%	75%
0	35	28,25	51,25
1	56	34	103
2	48	31	72,5
7	45	37,801	58
28	48	26,5	60

Porovnání koncentrací TFPI mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
nenalezeny	

Graf č. 40
Změny koncentrace sICAM-1 v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

sICAM-1 ve skupině fondaparinuxu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

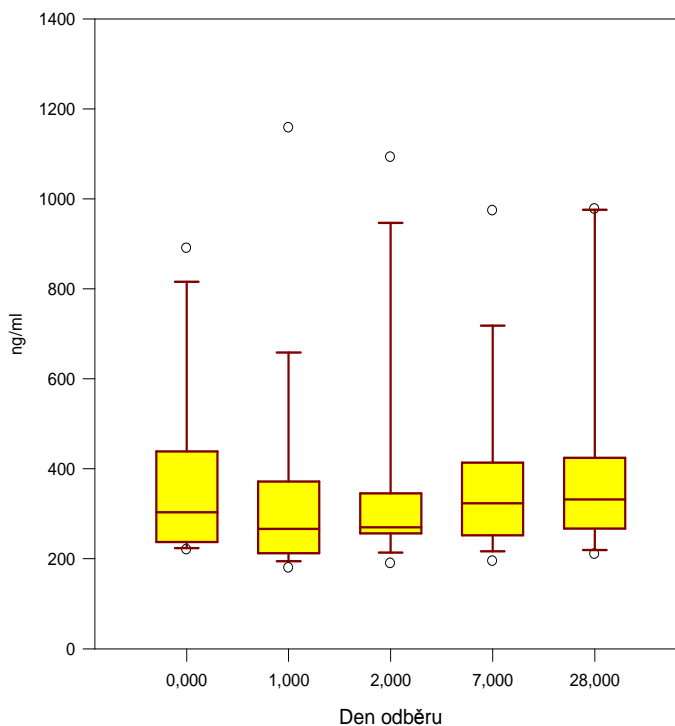
Den odběru	Medián	25%	75%
0	319,334	296,248	405,822
1	286,808	233,247	393,987
2	323,726	276,902	436,397
7	362,903	300,764	421,72
28	353,344	313,869	436,202

Porovnání koncentrací sICAM-1 mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
7 vs 1	Ano
28 vs 1	Ano
0 vs 1	Ano
2 vs 1	Ano

Graf č. 41
Změny koncentrace sICAM-1 v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu

sICAM-1 ve skupině enoxaparinu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

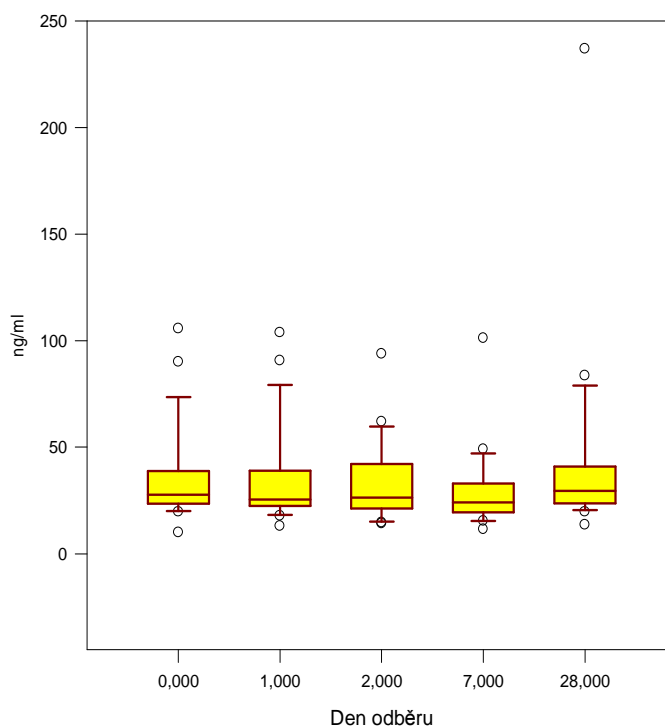
Den odběru	Medián	25%	75%
0	303,725	237,529	436,729
1	266,342	215,436	323,124
2	269,714	257,075	336,112
7	323,206	252,826	405,458
28	332,339	277,758	380,292

Porovnání koncentrací sICAM-1 mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
nenalezeny	

Graf č. 42
Změny koncentrace sE-selektinu v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

sE-selektin ve skupině fondaparinuxu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

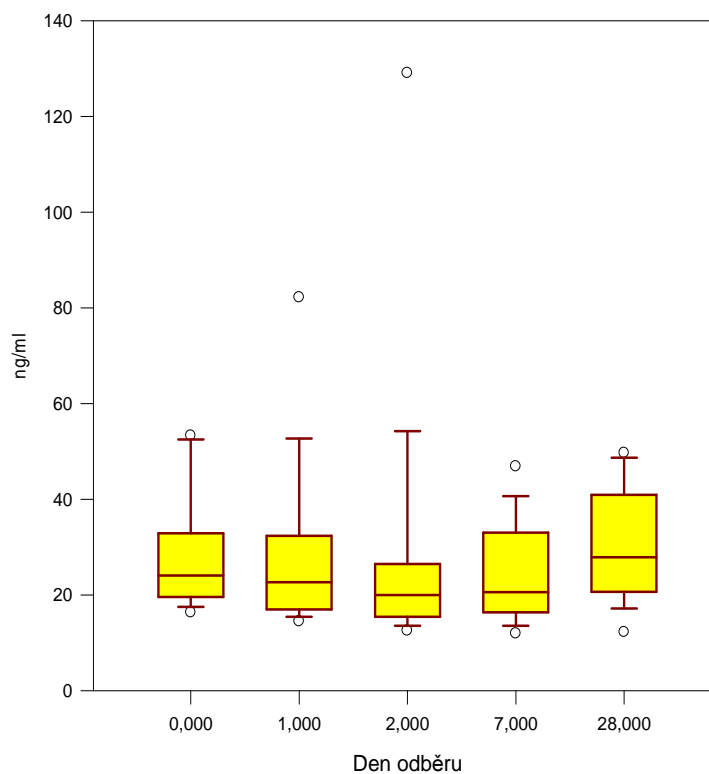
Den odběru	Medián	25%	75%
0	27,766	23,559	38
1	25,403	22,709	38,427
2	26,287	21,348	40,963
7	24,135	19,539	31,664
28	29,552	23,673	40,396

Porovnání koncentrací sE-selektinu mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
nenalezeny	

Graf č. 43
Změny koncentrace sE-selektinu v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu

sE-selektin ve skupině enoxaparinu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

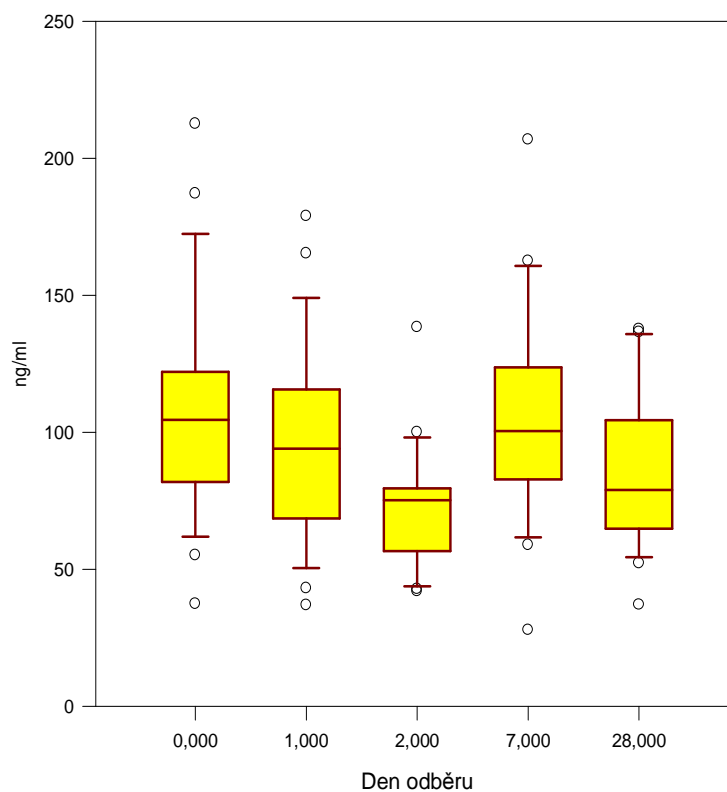
Den odběru	Medián	25%	75%
0	24,117	19,717	32,438
1	22,661	17,3	30,469
2	19,974	15,523	23,692
7	20,594	17,012	32,395
28	27,907	20,777	40,724

Porovnání koncentrací sE-selektinu mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
0 vs 2	Ano
0 vs 7	Ano

Graf č. 44
Změny koncentrace sP-sektinu v průběhu 28denního sledování ve skupině fondaparinuxu

sP-selektin ve skupině fondaparinuxu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

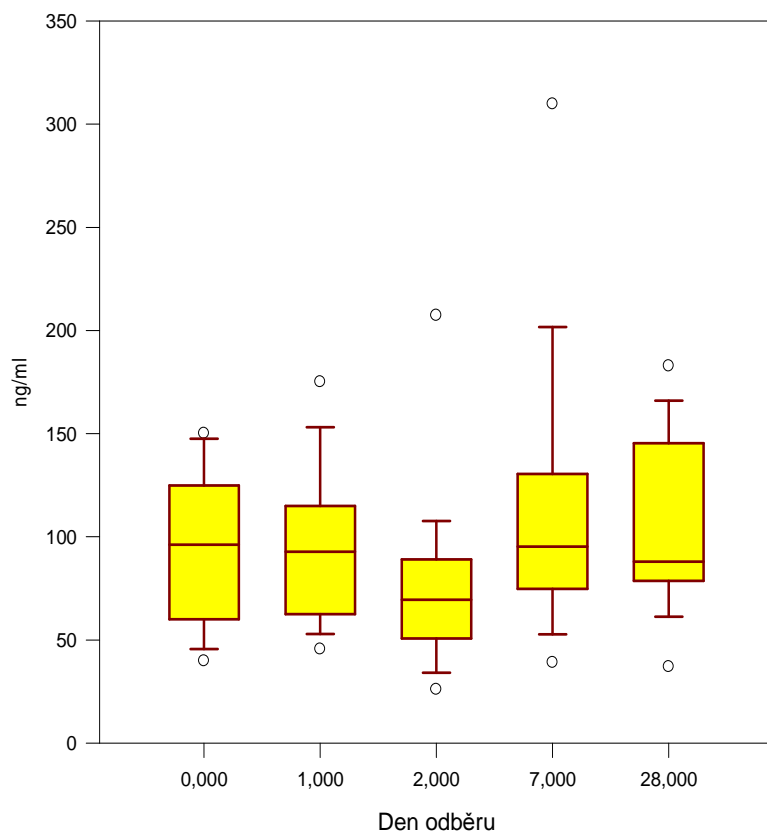
Den odběru	Medián	25%	75%
0	104,476	82,623	119,362
1	93,979	68,773	115,268
2	75,234	58,813	78,355
7	100,429	83,191	122,369
28	78,935	64,962	103,948

Porovnání koncentrací sICAM-1 mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

Porovnání	P<0,05
0 vs 2	Ano
7 vs 2	Ano

Graf č. 45
Změny koncentrace sP-sektinu v průběhu 28denního sledování ve skupině enoxaparinu

sP-selektin ve skupině enoxaparinu



Hodnoty mediánů a 25. a 75. percentilu

Den odběru	Medián	25%	75%
0	96,145	60,11	123,92
1	92,708	63,011	112,627
2	69,519	50,94	88,101
7	95,221	75,874	123,531
28	87,88	79,029	141,452

Porovnání koncentrací sICAM-1 mezi jednotlivými dny odběru: Tukey test

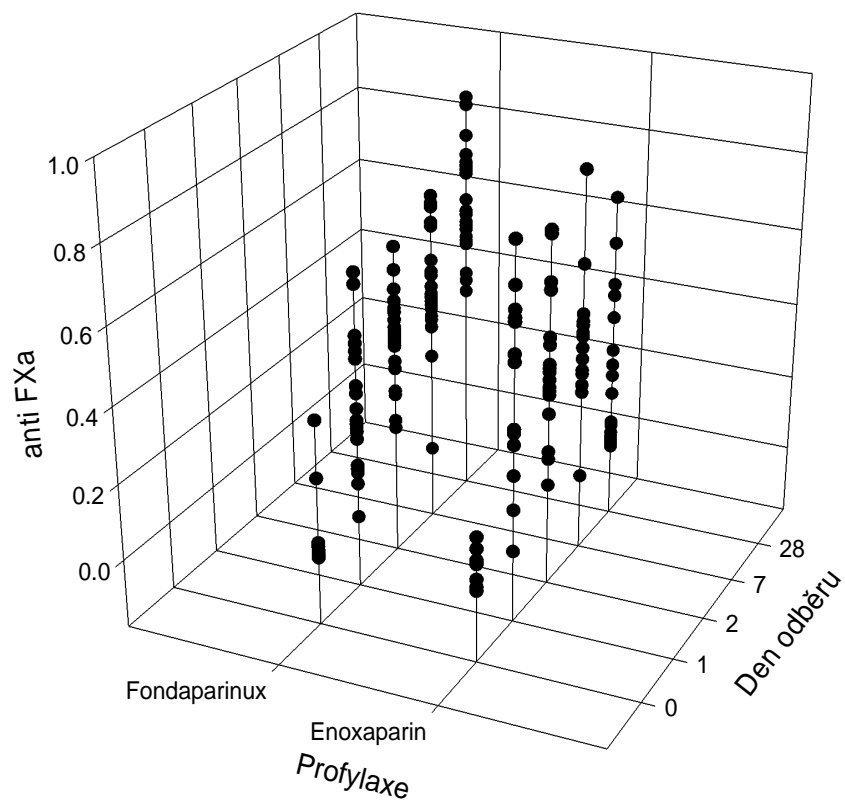
Porovnání	P<0,05
7 vs 2	Ano
1 vs 2	Ano
28 vs 2	Ano

5.2.5. Porovnání skupin fondaparinux versus enoxaparin

Srovnáním jednotlivých parametrů mezi skupinou fondaparinuxu a enoxaparinu nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ($p > 0,05$), s výjimkou hodnot anti FXa, a to v odběru 10 hodin po operaci a 28 pooperačním dnem ($p < 0,05$) (Graf 46).

Graf č. 46

Porovnání hodnot anti FXa fondaparinuxu a enoxaparinu



Den odběru	t	p	Statistická významnost
Před operací	0.0592	0.953	Ne
Po operaci	2.874	0.005	Ano
Den 2	0.02	0.984	Ne
Den 7	1.78	0.077	Ne
Den 28	7.68	0	Ano

5.2.6. Vztahy mezi proměnnými

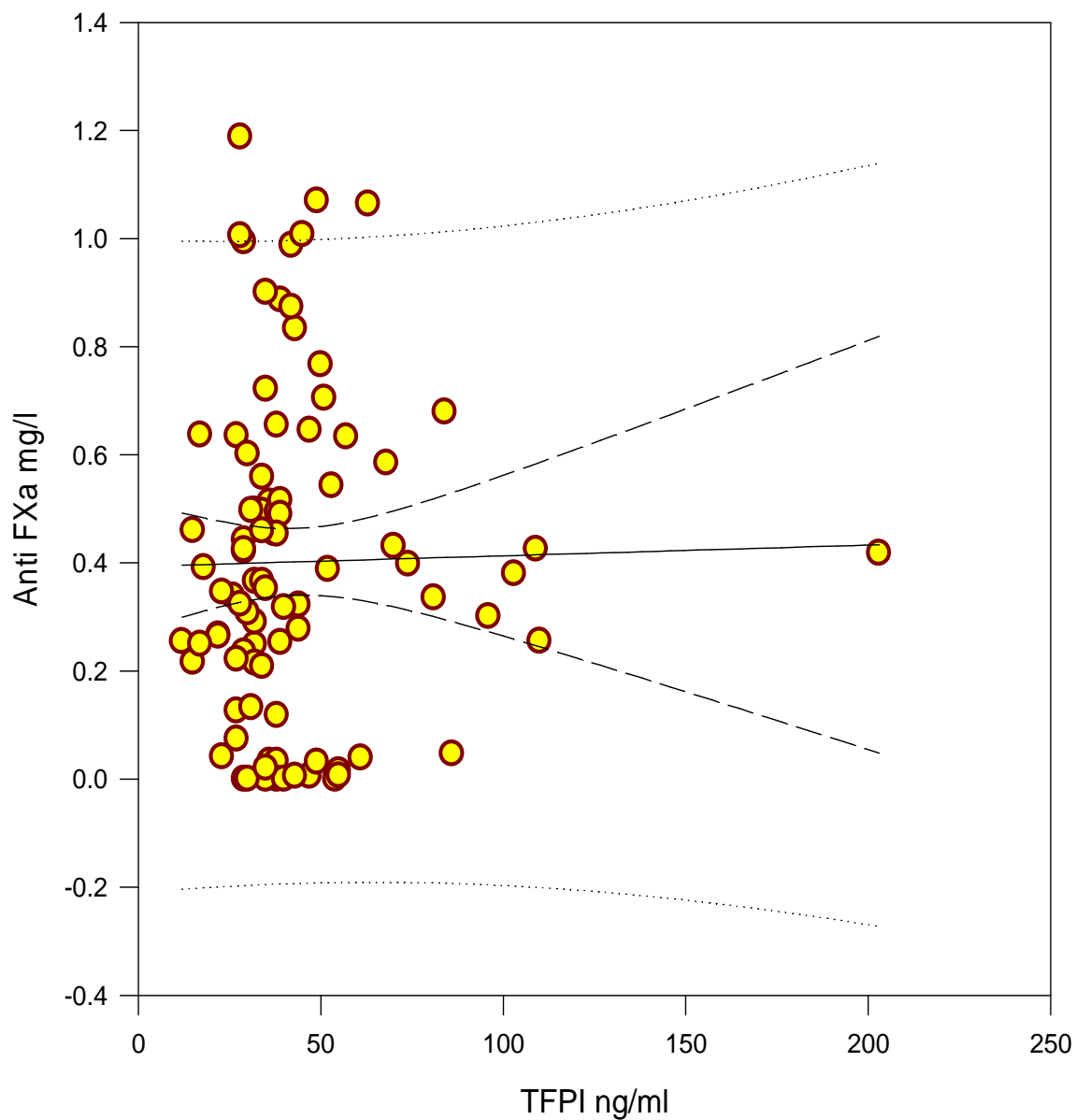
Při zjišťování vztahu mezi proměnnými byla nalezena statisticky významná korelace mezi hodnotami TFPI a aktivitou aktivovaného faktoru X, a to pouze ve skupině enoxaparinu ($r = 0,274743$; $p = 0,03$) (Graf 47 a 48).

Dalším nalezeným vztahem byla statisticky významná negativní korelace mezi navozenou aktivitou anti FXa a koncentrací protrombinových fragmentů F1+2. Tento vztah byl nalezen jak ve skupině fondaparinuxu ($r = -0,46$; $p < 0,001$) tak ve skupině enoxaparinu, i když méně výrazný ($p < 0,029$; $r = -0,277$) (Graf 49 a 50).

Dále byla ve skupině fondaparinuxu nalezena pozitivní korelace mezi aktivitou AT a inhibicí FXa ($r = 0,43$; $p < 0,05$) v průběhu 28 denního sledování (Graf 51). Jak ukazují níže uvedené tabulky, byly nalezeny i statisticky významné korelace mezi proteiny akutní fáze (Tabulky 11-14). Statisticky významná korelace byla též zjištěna v obou skupinách mezi počtem trombocytů a hladinami sP-selektinu (enoxaparin: $r = + 0,33$; $p = 0,0017$; fondaparinux: ($r = 0,347$; $p = 0,00024$) (Graf 52 a 53).

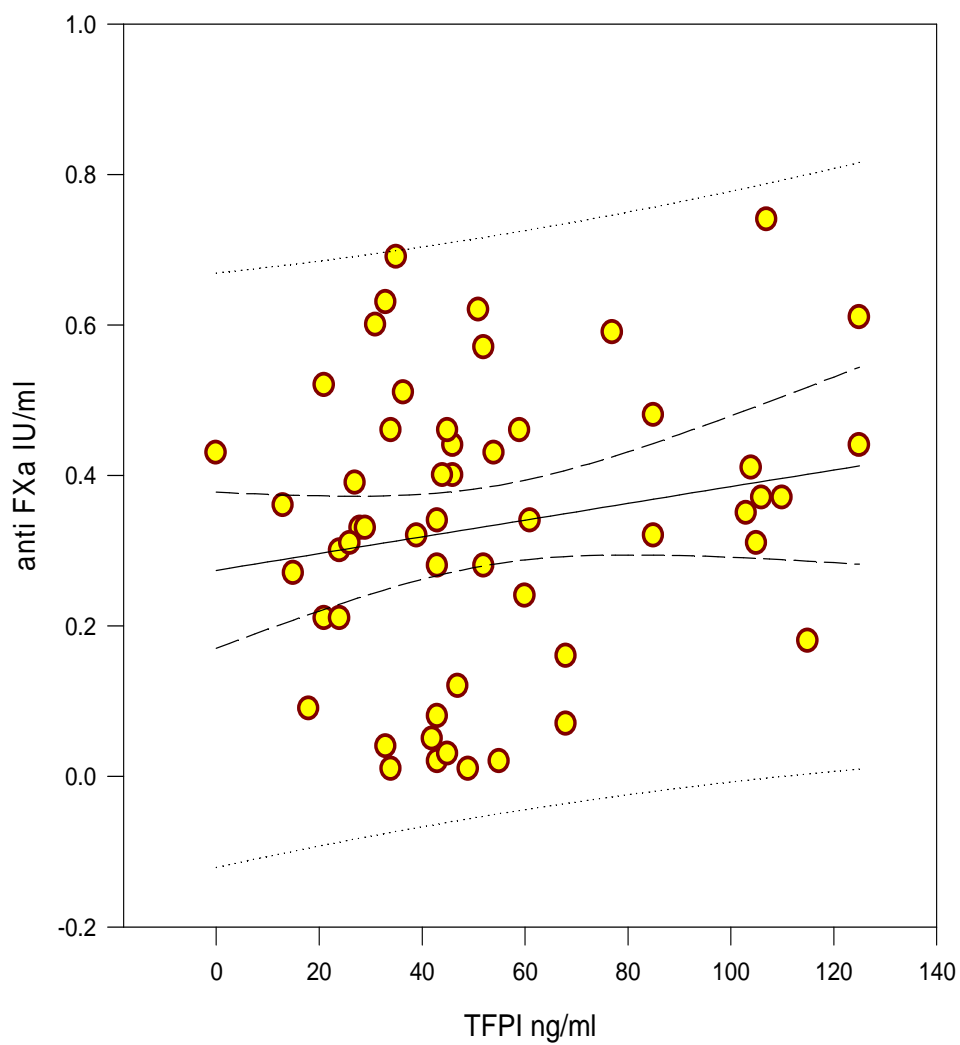
Graf č. 47

**Graf lineární regrese:
TFPI a inhibice FXa ve skupině fondaparinuxu
p=0,096**



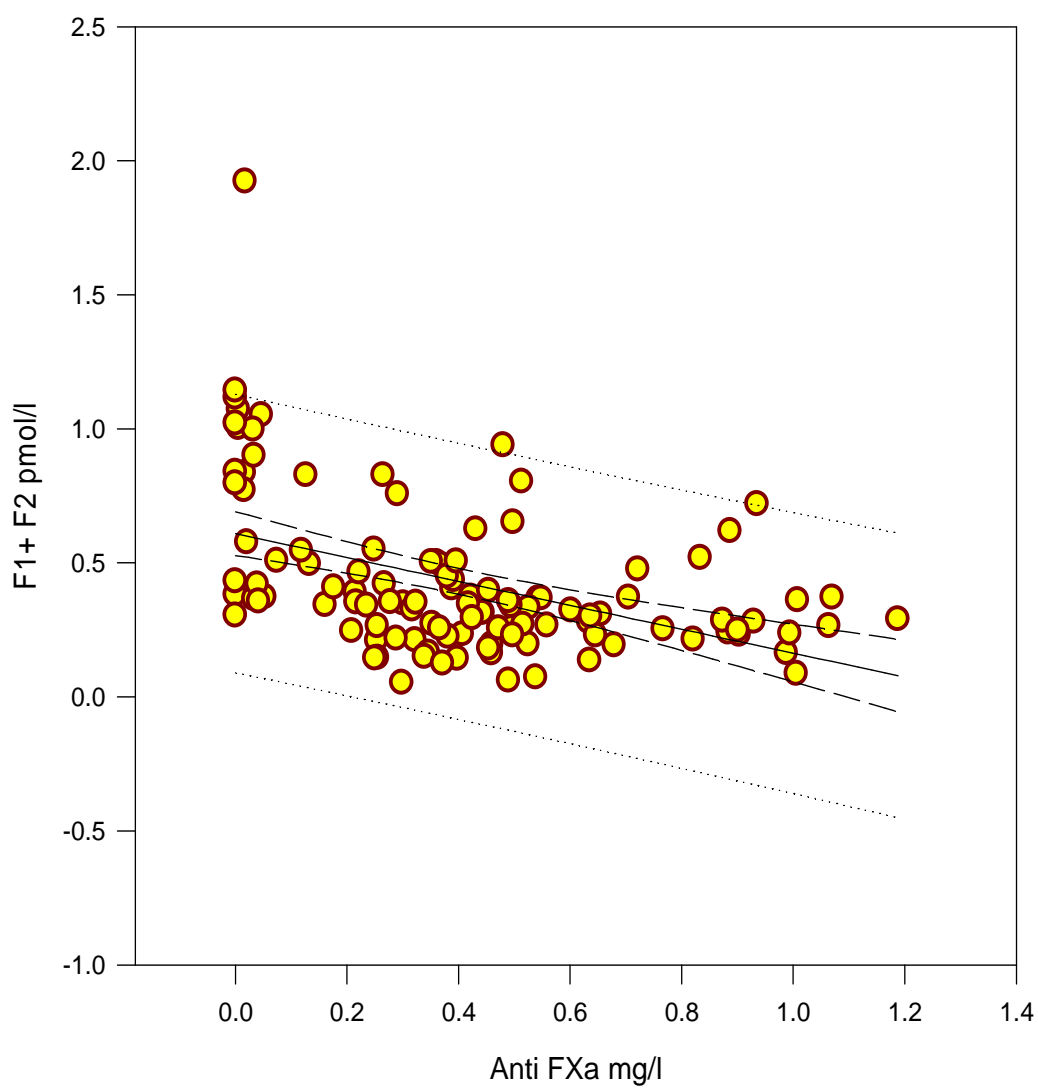
Graf č. 48

**Graf lineární regrese:
TFPI a inhibice FXa ve skupině enoxaparinu
 $p=0,03$; $r=0,275$**



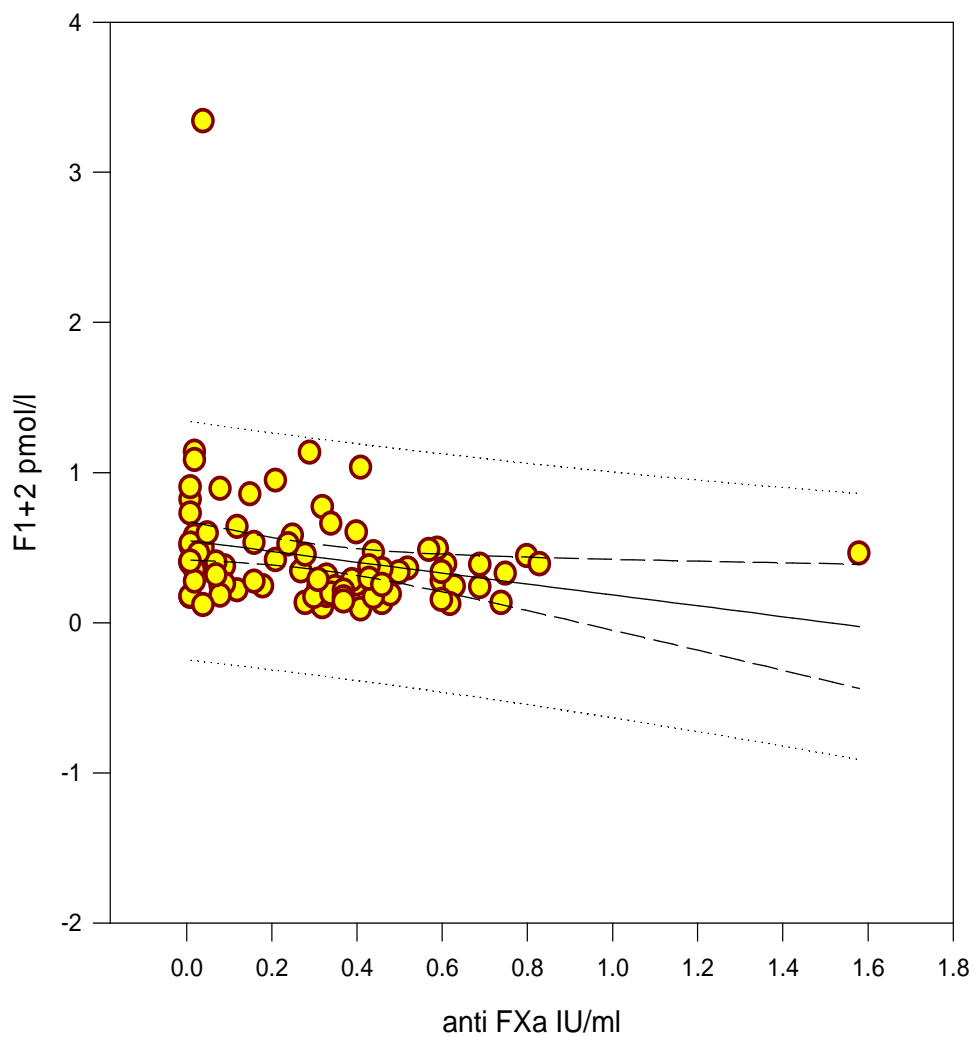
Graf č. 49

**Graf lineární regrese:
anti FXa fondaparinuxu a F1+2
 $r = -0,46$; $p < 0,001$**



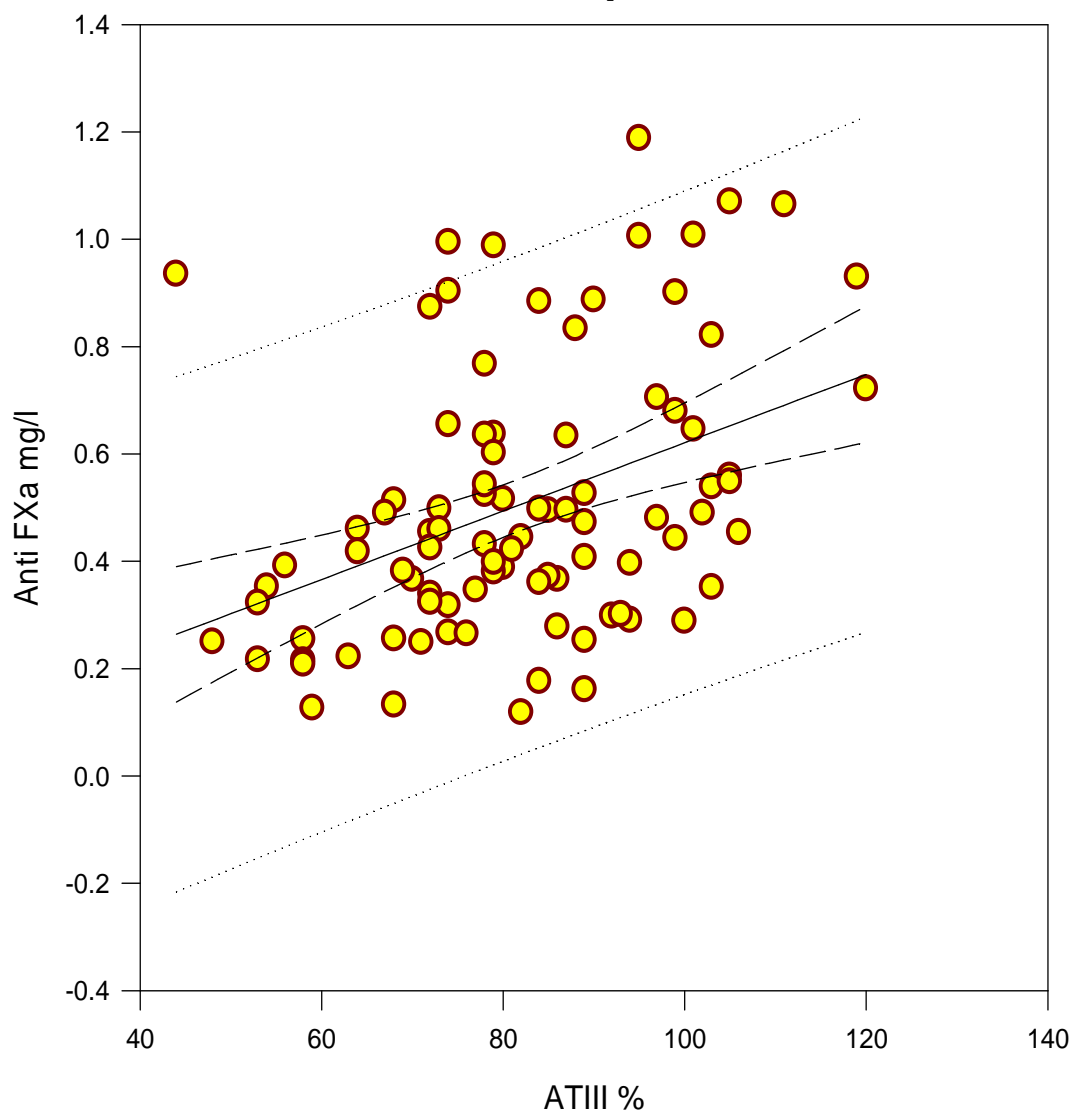
Graf č. 50

Graf lineární regrese: anti FXa enoxaparinu a F1+2
 $r = -0,277$; $p < 0,029$



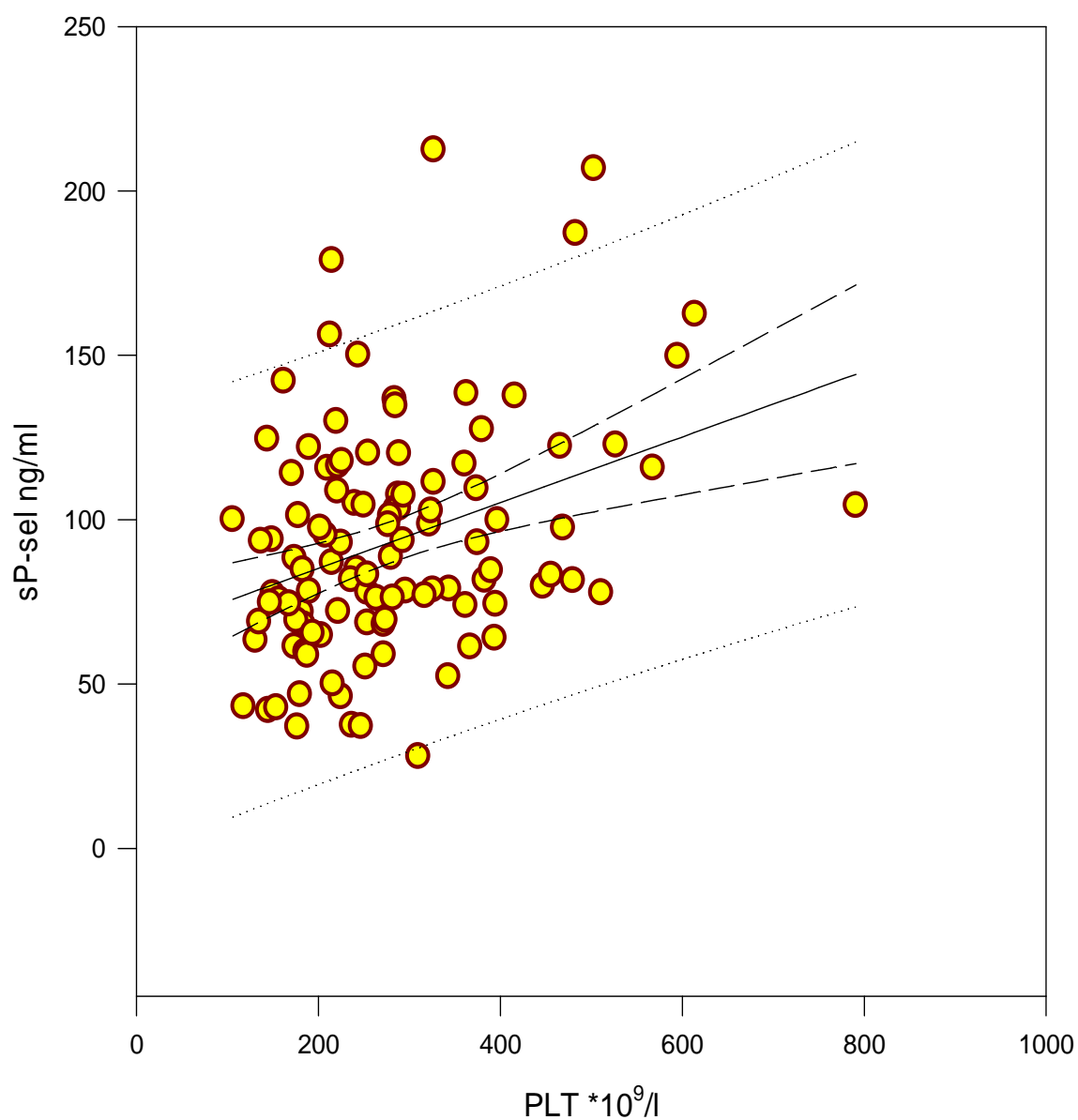
Graf č. 51

Graf lineární regrese anti FXa fondaparinuxu a AT
 $r = + 0,43$; $p < 0,05$



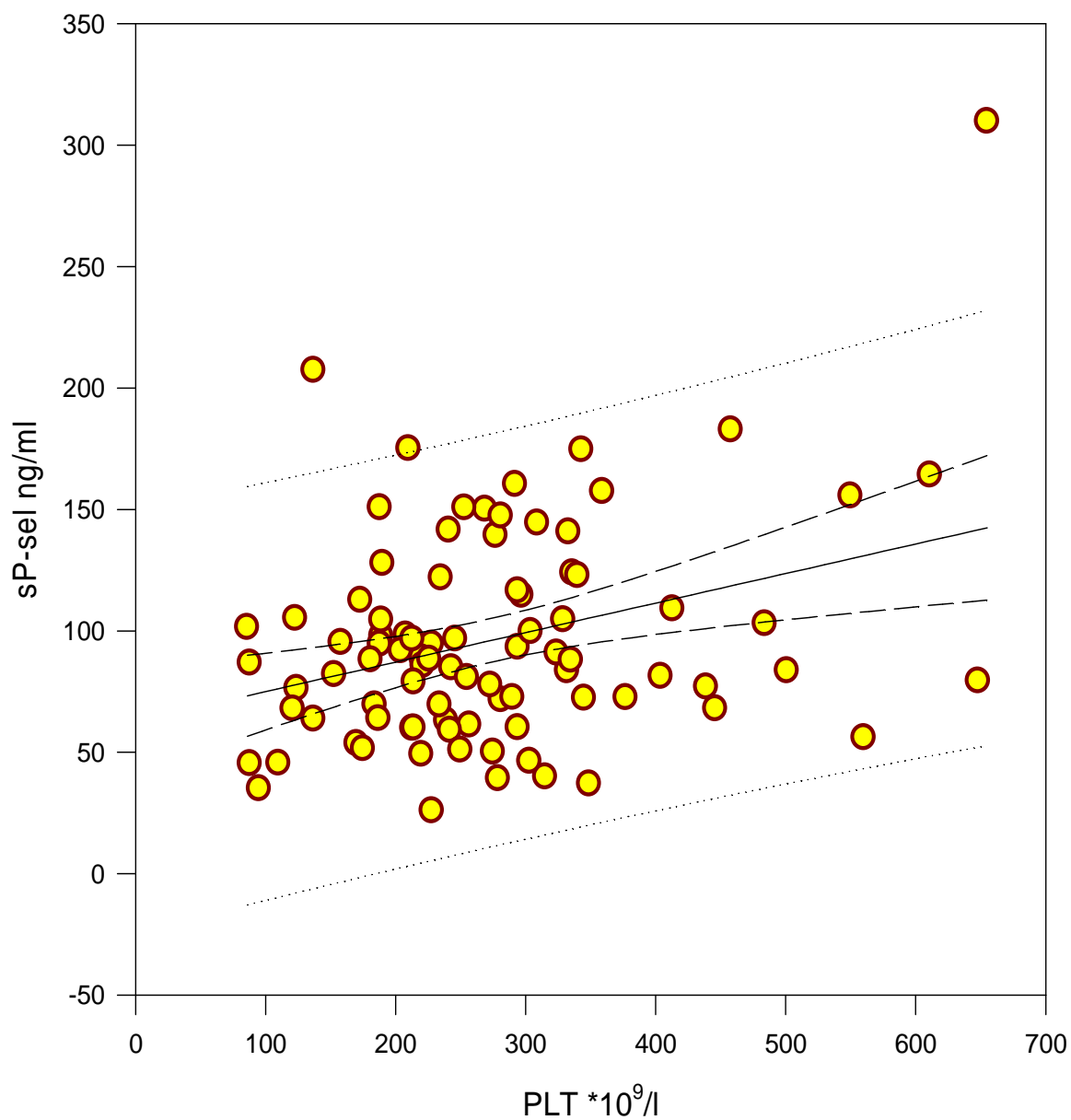
Graf č. 52

Graf lineární regrese:
trombocyty a sP-selektin ve skupině fondaparinuxu
 $r = + 0,347$; $p = 0,00024$



Graf č. 53

Graf lineární regrese:
trombocyty a sP-selektin ve skupině enoxaparinu
 $r = +0,33$; $p = 0,0017$



Tabulka 11
Statisticky významné korelace proteinů akutní fáze ve skupině enoxaparinu

	r/p	A1AT	TRF	PREA	ORM	CRP
FBG	r	0,712	-0,104	-0,177	0,594	0,46
	p	3,48E-15	0,331	0,0975	8,19E-10	5,79E-06
A1AT	r		-0,239	-0,393	0,806	0,634
	p		0,0231	0,000141	1,62E-21	2,46E-11
TRF	r			0,532	-0,256	-0,546
	p			8,28E-08	0,0153	3,18E-08
PREA	r				-0,29	-0,556
	p				0,00576	1,55E-08
ORM	r					0,474
	p					2,66E-06

Tabulka 12
Statisticky významné korelace proteinů akutní fáze ve skupině fonadparinuxu

	r/p	A1AT	TRF	PREA	ORM	CRP
FBG	r	0,739	-0,351	-0,479	0,712	0,562
	p	4,12E-21	0,000123	6,16E-08	4,86E-19	6,49E-11
A1AT	r		-0,195	-0,611	0,757	0,653
	p		0,0371	3,97E-13	1,18E-22	2,48E-15
TRF	r			0,464	-0,296	-0,467
	p			1,75E-07	0,0013	1,45E-07
PREA	r				-0,492	-0,646
	p				2,26E-08	6,58E-15
ORM	r					0,425
	p					2,19E-06

Tabulka 13**Statisticky významné korelace PAF, WBC a IL-6 ve skupině fondaparinuxu**

	r/p	IL-6
TRF	r	-0,272
	p	0,00351
PREA	r	-0,272
	p	0,00354
CRP	r	0,348
	p	0,000159
WBC	r	0,265
	p	0,0055

Tabulka 143**Statisticky významné korelace PAF, WBC a IL-6 ve skupině enoxaparinuxu**

	r/p	IL-6
TRF	r	-0,331
	p	0,00162
PREA	r	-0,22
	p	0,041
CRP	r	0,396
	p	0,000149
WBC	r	0,287
	p	0,00713

6. Diskuse

Profylaxe pooperační tromboembolické nemoci by měla být přizpůsobena úrovni rizika každého pacienta (64, 85). Podle většiny chirurgických kritérií je již samotný velký ortopedický výkon řazen do skupiny s největším rizikem (64). Pro skupinu našich pacientů jsme zvolili kritéria, jaká jsou doporučena pro pacienty s akutním interním onemocněním s cílem zhodnotit nejen chirurgické riziko, ale i riziko vyplývající z polymorbidity pacienta. Průměrné hodnoty vypočítaného skóre přes 3 nasvědčují tomu, že skupina pacientů je i bez úrazu a následné operace značně riziková jednak pro vysoký věk pacientů a jednak pro přítomnost přidružených chorob. Trauma a následná operace pochopitelně tento stav ještě dále zvýrazňují, což dokládá i vysoké skóre (přes 6) hodnocené dle chirurgických kritérií.

Ačkoliv je nutnost podávání tromboprofylaxe po ortopedických operacích všeobecně akceptována, optimální délka jejího podávání je však stále diskutována. Je známo, že vrchol výskytu perioperační TEN zde není jen jako obvykle mezi 5.-10. dnem po operaci, ale i později (86). Pooperační trombofilie je i v naší studii demonstrována reaktivním nárůstem hladiny fibrinogenu v rámci reakce akutní fáze, což podporuje nárůst i dalších tzv. pozitivních proteinů akutní fáze (A1AT, CRP, ORM) a naopak pokles tzv. negativních proteinů akutní fáze (TRF, PREA). Z elevace IL-6, proteinů akutní fáze, fibrinogenu, F1+2 a snížení negativních proteinů akutní fáze proti normě v odběru před operací je již patrný vliv prvního traumatu (fraktury) na zánětlivou, katabolickou a prokoagulační odpověď organismu pozorovatelnou u sledovaných osob (67). Operace samotná pak tuto reakci ještě dále zvyšuje, jak je patrné ze statisticky významného rozdílu ve vzestupu pozitivních proteinů akutní fáze včetně fibrinogenu, koncentrace D-dimerů a IL-6 mezi výsledky před operací a 2. pooperačním dnem, v případě skupiny enoxaparinu i mezi 7. pooperačním dnem u orosomukoidu. Tento zánětlivý stav a sekundární protrombogenní stav (zvýšení fibrinogenu, D-dimerů) v naší studii přetrvával

do konce sledovaného období, tedy do 28. pooperačního dne. Po celou dobu to provází i katabolický stav dokumentovaný snížením „negativních“ proteinů akutní fáze (transferinu a prealbuminu) až do 28. pooperačního dne. Reakce akutní fáze probíhala obdobně bez rozdílu podávané profylaxe, což vyplývá ze statisticky nevýznamných výsledků při porovnání jednotlivých parametrů u obou skupin pacientů.

Jak se však projevil vliv podávaných antitrombotik? Fondaparinux má na rozdíl od heparinů a LMWH dlouhý biologický poločas 17 hodin. U seniorů je však udáván až 21 hodin (56). Důvodem tohoto prodloužení je zejména snížená clearance kreatininu, která je obvyklá u starších pacientů nad 75 let (87). Proto asi v naší studii docházelo po každodenním podávání profylaktických dávek fondaparinuxu k postupnému nárůstu aktivity anti FXa u sledovaných pacientů až na téměř dvojnásobek 28. pooperační den, kdy byla profylaxe TEN ukončena. Jak již bylo uvedeno, vstupní hodnoty clearance kreatininu byly nízké, průměrně 41 ± 16 ml/min/1,73m², to je v rozmezí středně těžké renální insuficience (moderate renal failure = GFR 30-59 ml/min) (87, 88). Mimo vlivu vyššího věku a předchozích zjištěných chorob sledovaných pacientů zde nevyklučujeme i vliv proběhlého traumatu (fraktury) (89) a následného traumatického šoku na funkci ledvin. Druhou příčinou tohoto jevu mohlo být i to, že u našich pacientů dochází sice po operaci k poklesu aktivity antitrombinu, ale ta se v další době postupně zvyšovala s vrcholem 28. pooperační den. To mohlo vést i ke vzrůstající aktivitě fondaparinuxu, respektive jeho antitrombotické aktivitě závislé na AT. Usuzujeme na to i z nálezu pozitivní korelace mezi aktivitou AT a inhibicí FXa ($r = + 0,43$; $p < 0,05$) v průběhu sledování (Graf 51).

Na rozdíl od fondaparinuxu, hodnoty enoxaparinem navozené inhibice FXa se držely téměř stabilně po celou dobu sledování v profylaktickém rozmezí. Je to dáno pravděpodobně jeho kratším biologickým poločasem, který je udáván 4 hodiny po jednorázovém a 7 hodin po opakovaném podání.

Antitrombotickou aktivitu obou farmak dokumentuje i postupný pokles generace trombinu (snížení koncentrace protrombinových fragmentů 1+2) v průběhu podávané profylaxe a negativní korelace protrombinových fragmentů 1+2 s výší inhibice FXa (fondaparinux: $r = -0,46$; $p < 0,001$; enoxaparin $r = -0,277$; $p < 0,029$) (Graf 49 a 50).

Přes postupně stoupající aktivitu anti FXa jsme však u našich pacientů během 28denní profylaxe fondaparinuxem nezaznamenali žádné závažné krvácení. Fondaparinux, který je selektivní inhibitor FXa, má proti heparinům i nízkomolekulárním heparinům inhibujícím trombin (57) tu výhodu, že působí sice antitromboticky, ale bez většího sklonu ke krvácení.

Dokládají to i výsledky jiných klinických studií, jako např. OASIS 5 (9) kde byl výskyt krvácení ve skupině nemocných léčených fondaparinuxem nižší než ve skupině nemocných léčených enoxaparinem. V našem případě však nedocházelo ke krvácení ani ve skupině enoxaparinu. Pooperační pokles hemoglobinu i erytrocytů přikládáme chirurgickému krvácení, neboť v dalších dnech došlo k jejich vzestupu.

V přehledu literatury o farmakokinetice fondaparinuxu jsme zatím nezaznamenali doporučení o profylaktickém cílovém rozmezí hodnot inhibice aktivovaného FX, tak jako je tomu u nízkomolekulárních heparinů. Ve studii Klaefflinga a kol.(90) zabývající se metodami monitorace fonadaprinuxu, byla po námi podávané profylaktické dávce 2,5 mg fondaparinuxu navozená inhibice FXa 0,2-0,7 ug/ml. Tomu odpovídají i výsledky naší studie, kdy se průměrné hodnoty anti FXa aktivity u starých pacientů pohybovaly od 0,34 do 0,65 mg/l. Další parametry koagulace jako APTT, INR a trombinový čas byly v naší studii ovlivněny podávanými antitrombotiky jen nepatrně, nevypovídají tedy o míře inhibice koagulace a nehodí se k monitorování léčebných ani profylaktických dávek pentasacharidu či enoxaparinu.

Jak je z literatury zřejmé, solubilní cytoadhezivní molekuly jsou markerem zánětlivé aktivace endotelu a jeho přeměny z protitrombotického stavu na stav protrombotický (66, 91, 92). I v naší studii zvýšené hladiny sICAM-1 naznačují prozánětlivou aktivaci endotelu, přetrvávající do 28. pooperačního dne. Dynamika průběhu hladin sP-selektinu odpovídá též poznatkům z literatury, kdy po aktivaci endotelu trombinem dojde k sekreci sP-selektinu z Weibel-Paladeho tělísek endotelií (32, 70), čemuž nasvědčují i naše výsledky, neboť po primárním inzultu (fraktuře) byla jeho koncentrace nejvyšší. Druhého vrcholu dosahovaly koncentrace sP-selektinu 7. pooperační den. O jeho původu z aktivovaných destiček (93) by mohla svědčit pozitivní korelace s trombocyty v obou skupinách pacientů. Zda mají podávaná antitrombotika vliv na útlum sekrece cytoadhezivních molekul, tak jako je tomu v některých studiích akutních koronárních syndromů, zde potvrzeno nebylo, neboť nebyl nalezen vztah mezi aktivitou anti FXa a koncentrací solubilních cytoadhezivních molekul (94).

TFPI se uplatňuje jako významný inhibitor koagulace (95). Zatímco ve skupině fondaparinuxu se jeho hodnoty téměř neměnily, ve skupině enoxaparinu došlo po zahájení jeho aplikace k mírné elevaci TFPI, i když statisticky nevýznamné. Je to dáno zřejmě uvolněním jeho molekuly negativními molekulami heparinu, jak je v literatuře popisováno (95). Tento jev může ve skupině enoxaparinu doložit slabá statisticky významná korelace mezi navozenou inhibicí faktoru Xa a hladinou TFPI.

Statisticky významné korelace mezi jednotlivými proteiny akutní fáze v obou skupinách nemocných jen odráží zvýšenou aktivitu zánětlivých cytokinů. Dokladem toho může být pozitivní korelace důležitého prozánětlivého cytokinu IL-6 a leukocytů i negativní korelace IL-6 s prealbuminem a transferinem, dokumentující katabolický stav poraněných pacientů.

7. Závěr

V naší studii jsme se snažili demonstrovat problematiku zlomenin horního konce stehenní kosti, která se týká v převážné většině pacientů ve vyšším věku. Se stárnutím populace bude toto téma stále aktuálnější.

Samotné trauma aktivuje prozánětlivý a tedy sekundární protrombogenní stav, jak ukazují výchozí hodnoty IL-6, leukocytů, proteinů akutní fáze i markery prokoagulačního stavu, jako jsou protrombinové fragmenty 1+2 a D-dimery. Již po traumatu jsou aktivovány zřejmě vlivem cytokinů i endotelie, což je dokumentované v naší studii zejména elevací sICAM-1. Druhý vrchol zvýšení koncentrace proteinů akutní fáze je pak 2.- 7. pooperační den, kdy bývá nejčastější výskyt žilního tromboembolismu. Ze studie je však také patrné, že prvotní hyperreaktivita, zejména na úrovni zánětlivých mediátorů (IL-6), s následným vzestupem leukocytů a proteinů akutní fáze, resp. jejich snížením (prealbumin a transferin), je následována prodlouženým průběhem zánětu a opožděným ukončením reakce akutní fáze, jak je zřejmé z přetrvávajících zvýšených hladin prozánětlivých markerů i 28. pooperační den. S tím přetrvává i trombofilní stav, jak ukázala i naše studie. Prodloužená profylaxe antitrombotiky 28 dní je tedy dle naší studie více než žádoucí. U pacientů ve vyšším věku může být však jejich podávání problematické, zejména vzhledem k vyššímu riziku krvácení. Jak ale vyplývá z naší studie, je podávání fondaparinuxu i enoxaparinu bezpečné i u takové populace jako jsou pacienti starší 75 let. Ačkoliv není rutinní monitorace profylaktických dávek fondaparinuxu ani enoxaparinu výrobcí doporučována, je třeba u starších pacientů počítat s hromaděním fondaparinuxu zejména v důsledku poruchy ledvinných funkcí nebo v důsledku pooperačního poklesu aktivity antitrombinu, jak vyplývá z naší studie. Bylo by proto přinejmenším vhodné rutinně v rámci předoperačního vyšetření provádět i vyšetření funkce ledvin (použitá antitrombotika se vylučují převážně ledvinami), případně pooperačně profylaktické dávky antitrombotik monitorovat. Běžné rutinní testy, jako jsou

APTT, PT a INR, jsou k tomuto účelu nevhodné, jak též vyplývá z naší studie. Přínosné je však sledování anti FXa aktivity.

Vzhledem k tomu, že je žilní tromboembolismus komplikací, které je možno předcházet, není její výskyt (podobně jako jsou dekubity), v dnešní době dobrou vizitkou nemocničního zařízení pečujícího o staré pacienty. Demonstrovali jsme zde, že enoxaparin i fondaparinux jsou bezpečnými léky, jejichž další výhodou je možnost ambulantního nebo domácího podávání. Přesto se oba preparáty, fondaparinux zejména, v rutinní praxi při dlouhodobé profylaxi žilního tromboembolismu neužívají. Doufejme proto, že se do budoucna s nevyhnutelně stárnoucí populací změní i dnešní postoj společnosti a nebude přetrvávat ekonomický a sociální nezájem o lege artis léčbu starých lidí.

Výsledky studie byly zohledněny ve stanovisku Státního ústavu pro kontrolu léčiv SUKLS80911/2010 NHZB při povolení indikace nového antitrombotika fondaparinuxu po ortopedických operacích a též v konsensuálních doporučeních odborných společností (ČSTH ČLE JEP) k profylaxi hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie po provedení totální náhrady kyčelního nebo koleního kloubu.

8. Seznam zkratek

A1AT - alfa-1- antitrypsin

ACCP - Komora amerických hrudních lékařů, z angl. American College of Chest Physicians

APTT - aktivovaný parciální tromboplastinový čas

AT - antitrombin

CRP - C-reaktivní protein

ELISA - enzymová imunoanalýza z angl. Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

F1+2 – protrombinové fragmenty 1 a 2

FBG - fibrinogen

FVIIa, FVIIIa, FXa – aktivované formy srážlivých faktorů VII, VIII a X

HCT - hematokrit

HGB - hemoglobin

ICAM-1 - mezibuněčná adhezivní molekula, z angl. InterCellular Adhesion Molecule

IL-1, IL-6, IL-8 –interleukin 1, interleukin 6, interleukin 8

INR - mezinárodní normalizovaný poměr, z angl. International Normalized Ratio

K3EDTA – draselná sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové

LMWH - nízkomolekulární heparin, z angl. Low Molecular Weight Heparin

ORM - alfa-1 kyselý glykoproteid (orosomukoid)

PAF - faktor aktivující destičky, z angl. Platelet Activating Factor

PAI-1 - inhibitor aktivátoru plazminogenu-1

PLT - trombocyty

PREA – prealbumin

RBC – erytrocyty, z angl. Red Blood Cell

TEN - tromboembolická nemoc

TEP - totální endoprotéza

TFPI - inhibitor zevní koagulační kaskády z angl. Tissue Factor Pathway Inhibitor

TNF α - z anglického Tumor Necrosis Factor , tedy „faktor způsobující nekrózu nádorů“

TRF – transferin

TT - trombinový čas

UFH - nefracionovaný heparin, z angl. Unfractionated Heparin

UZIS - Ústav zdravotnických informací a statistiky

VCAM - Vascular Cell Adhesion Molekule

WBC – leukocyty, z angl. White Blood Cell

ŽT - žilní trombóza

9. Seznam použité literatury

1. KVASNIČKA, J; PEŠKOVÁ, M . Současný stav prevence trombembolických komplikací v chirurgii. *Časopis lékařů českých*. 1992, 131, s. 165-169.
2. KVASNIČKA, J. Prodloužená profylaxe tromboembolické nemoci v pooperačním období. *Farmakoterapie*. 2009, 4, s. 395-399.
3. ŠVÁB, J. *Chirurgie vyššího věku*. 1.vydání. Praha : Grada publishing, 2008. 208 s.
4. SVOBODOVÁ, K. *Demografie.info* [online]. 2005 [cit. 2010-07-19]. ANALÝZA: Stárnutí populace podle výsledků projekce ČSÚ. Dostupné z WWW: <http://www.demografie.info/?cz_detail_clanku&artclID=34>.
5. HAMRICK, I, et al. Geriatric problems in the perioperative management of surgical interventions. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 2005, vol.130, 1, s. 41-47.
6. CHENG, E Y; WANG-CHENG, R M. Impact of aging on preoperative evaluation. *Journal of clinical anaesthesia*. 1991, vol. 3, 4, s. 324-343.
7. JOHNSON, J C. The medical evaluation and management of the elderly surgical patient. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1983, vol. 31, 10, s. 621-625.
8. KALVACH, Z, et al. *Geriatric a gerontologie*. Vydání 1. Praha : Grada Publishing, 2004. 861 s.
9. YUSUF, S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2006, vol. 354, 14, s. 1464-1476.
10. *Sukl.cz* [online]. 2009 [cit. 2010-08-26]. Souhrn údajů o přípravku. Arixtra 2,5 MG/0,5 ML. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0026409>>.
11. LIEBERMAN, J R, et al. The efficacy of prophylaxis with low-dose warfarin for prevention of pulmonary embolism following total hip arthroplasty.. *The Journal of bone and joint surgery*. 1997, vol.79,3, s. 319-325.
12. GROSS, M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a survey of Canadian orthopedic surgeons. *Canadian journal of surgery*. 1999, vol.42, 6, s. 457-461.
13. FREEDMAN, K B, et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery*. 2000, vol.82-A, 7, s. 929-938.
14. POWERS, P J, et al. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip.. *Archives of internal medicine*. 1989, vol.149, 4, s. 771-774.
15. ZAREMBA, Z. Traumatologie ve stáří : K výskytu úrazů ve vyšším věku. In SRKAL, A. *Sborník I. severočeských geriatrických dnů*. Ústí nad Labem : OÚNZ, 1983. s. 12-16.

16. MARKS, R. Hip fracture epidemiological trends, outcomes, and risk factors, 1970–2009. *International Journal of General Medicine*. 2009, vol.2010:3, 3, s. 1-17.
17. KANNUS, P. Epidemiology of hip fractures. *Bone*. 1996, vol.18, 1 Suppl, s. 57S-63S.
18. GULLBERG, B; JOHNELL, O; KANIS, J A. World-wide projections for hip fracture.. *Osteoporos Int*. 1997, vol. 7, 5, s. 407-413.
19. HALEEM, S, et al. Mortality following hip fracture: trends and geographical variations over the last 40 years. *Injury*. 2008, vol.39, 10, s. 1157-63.
20. PARKER, M; JOHANSEN, A. Hip fracture. *BMJ*. 2006, vol. 333, 7557, s. 27-30.
21. KEENE, G S; PARKER, M J; PRYOR, G A. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ*. 1993, vol. 307, 6914, s. 1248-50.
22. BERNATOVA, M. *UZIS.cz* [online]. 2004 [cit. 2010-07-19]. Aktuální informace č.35/04- Hospitalizovaní a zemřelí na zlomeniny proximálního femuru v ČR v letech 2000 - 2002. Dostupné z WWW: <http://www.uzis.cz/download.php?ctg=20&search_name=zlomeniny@ion=100&kind=21&mnu_id=6200>.
23. TURPIE, A G; CHIN, B S; LIP, G Y. ABC of antithrombotic therapy: Venous thromboembolism: treatment strategies. *BMJ*. 2002, vol. 325, 7370, s. 948-50.
24. PUCHMAYER, V; ROZTOČIL, K. *Praktická angiologie*. 1. vydání. Praha : Triton, 2000. 226 s.
25. OGER, E. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in Western France. EPI-GETBO Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thrombosis and haemostasis*. 2000, vol. 83, 5, s. 657-60.
26. HEIT, J A, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thrombosis and haemostasis*. 2001, vol. 86, 1, s. 452-463.
27. HIRSH, J; DALEN, J; GUYATT, G. The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. American College of Chest Physicians.. *Chest*. Vol. 119, vol. 199, 1 Suppl, s. 1S-2S.
28. GEERTS, W H, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001, vol. 119, 1 Suppl, s. 132S-175S.
29. AGNELLI, G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Circulation*. 2004, vol. 110, IV Suppl, s. IV-4-IV-12.
30. GEERTS, W H, et al. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004, vol. 126, 3 Suppl, s. 338S-400S.
31. KUDRNA, K, et al. Prevence tromboembolické nemoci u operací pro zlomeninu horního konce stehenní kosti. *Sborník lékařský*. 2002, vol. 103, 2, s. 203-212.
32. KVASNIČKA, J. *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*. Vydání první. Praha : Grada Publishing, 2003. 299 s.

33. MOSKOVITZ, P, et al. Low-dose heparin for prevention of venous thromboembolism in total hip arthroplasty and surgical repair of hip fractures. *The Journal of bone and joint surgery*. 1978, vol. 60, 8, s. 1065-70.
34. SNOOK, G A; CHRISMAN, O D; WILSON, T C. Thromboembolism after surgical treatment of hip fractures. *Clinical orthopaedics and related research*. 1981, 155, s. 21-24.
35. DAHL, O E, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery-results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thrombosis and haemostasis*. 1997, vol. 77, 1, s. 26-31.
36. ERIKSSON, B I, et al. Prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. Comparison of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin. *The Journal of bone and joint surgery*. 1991, vol. 73, 4, s. 484-493.
37. STULBERG, B N, et al. Deep-vein thrombosis following total knee replacement. An analysis of six hundred and thirty-eight arthroplasties. *The Journal of bone and joint surgery*. 1984, vol. 66, 2, s. 194-201.
38. TODD, C J, et al. Differences in mortality after fracture of hip: the east Anglian audit. *BMJ*. 1995, vol. 310, 6984, s. 904-908.
39. KWONG, L M. Hip fracture and venous thromboembolism in the elderly. *Journal of surgical orthopaedic advances*. 2004, vol. 13, 3, s. 139-148.
40. ROSENCHER, N, et al. Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery: the ESCORTE study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005, vol. 3, 9, s. 2006-2014.
41. ERIKSSON, B I, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *The New England journal of medicine*. 2001, vol. 345, 18, s. 1298-1304.
42. FROSTICK, S P. Death after Joint Replacement. *Haemostasis*. 2000, vol. 30, 2 Suppl, s. 84S-87S.
43. KEARON, C. Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest*. 2003, vol. 124, 6 Suppl, s. 386S-392S.
44. PELLEGRINI JR, E M, et al. The John Charnley Award. Natural history of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1996, 333, s. 27-40.
45. DAHL, O E; GUDMUNDSEN, T E; HAUKELAND, L. Late occurring clinical deep vein thrombosis in joint-operated patients. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 2000, vol. 71, 1, s. 47-50.
46. PATRONO, C, et al. Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effects.. *Chest*. 2001, vol. 119, 1 Suppl, s. 39S-63S.
47. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. . *BMJ*. 1994, vol. 308, 6923, s. 235-246.

48. LOTKE, P A, et al. Aspirin and warfarin for thromboembolic disease after total joint arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 1996, 324, s. 251-258.
49. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000, vol. 355, 9212, s. 1295-1302.
50. WESTRICH, G H; SCULCO, T P. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty : Pneumatic plantar compression and aspirin compared with aspirin alone. *The Journal of bone and joint surgery Am*. 1996, vol. 78, 6, s. 826-834.
51. GENT, M, et al. Low-molecular-weight heparinoid organ is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism after surgery for hip fracture.. *Circulation*. 1996, vol.93, 1, s. 80-84.
52. MONREAL, M, et al. A prospective double-blind trial of a low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin three times daily to prevent pulmonary embolism and venous thrombosis in patients with hip fracture. *The Journal of trauma*. 1989, vol. 29, 6, s. 873-875.
53. BARSOTTI, J, et al. Comparative double-blind study of two dosage regimens of low-molecular weight heparin in elderly patients with a fracture of the neck of the femur. *Journal of orthopaedic trauma*. 1990, vol.4, 4, s. 371-375.
54. The TIFDED Study Group. Thromboprophylaxis in hip fracture surgery: a pilot study comparing danaparoid, enoxaparin and dalteparin. . *Haemostasis*. 1999, vol. 29, 6, s. 310-317.
55. DONAT, F, et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clinical pharmacokinetics*. 2002, vol.41, 2 Suppl, s. 1-9.
56. BONEU, B, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Thrombosis and haemostasis*. 1995, vol.74, 6, s. 1468-1473.
57. HIRSH, J; RASCHKE, R. Heparin and low-molecular-weight heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004, vol. 126, 3 Suppl, s. 188S-203S.
58. LASSEN, M R, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet*. 2002, vol.359, 9319, s. 1715-1720.
59. TURPIE, A G, et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002, vol.359, 9319, s. 1721-1726.
60. BAUER, K A, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *The New England journal of medicine*. 2001, vol. 345, 18, s. 1305-1310.

61. TURPIE, A, et al. New pentasaccharides for the prophylaxis of venous thromboembolism: clinical studies. *Chest*. 2003, vol.124, 6 Suppl., s. 371S-453S.
62. ERIKSSON, B I; LASSEN, M R. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Archives of internal medicine*. 2003, vol. 163, 11, s. 1337-1342.
63. HULL, R D, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. *Journal Of the American Medical Association*. 1990, vol. 263, 17, s. 2313-2317.
64. GEERTS, W H, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008, vol. 133, 6 Suppl, s. 381S-453S.
65. ROSENDAAL, F R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999, vol. 353, 9159, s. 1167-1173.
66. KVASNIČKA, J. Žilní a tepenná trombofilie. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2003, 2, s. 23-29.
67. BŘÍZA, J, et al. Reakce akutni faze u tezkých urazu. *Sborník lékařský*. 2002, vol. 103, 2, s. 193-202.
68. SILBERNAGL, S ; LANG, F. *Atlas patofyziologie člověka*. Vydání 1. české. Praha : Grada Publishing, 2001. 392 s.
69. STEEL, D M; WHITEHEAD, A S. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology today*. 1994, vol. 15, 2, s. 81-88.
70. CARLOS, T M; HARLAN, J M. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood*. 1994, vol. 84, 7, s. 2068-2101.
71. ADAMS, D H; SHAW, S. Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet*. 1994, vol. 343, 8901, s. 831-836.
72. GABAY, C; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine*. 1999, vol. 340, 6, s. 448-454.
73. ESMON, C T. Inflammation and thrombosis. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003, vol. 1, 7, s. 1343-1348.
74. CINES, D B, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998, vol. 91, 10, s. 3527-3561.
75. DRAKE, T A; MORRISSEY, J H; EDGINGTON, T S. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues : Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *The American journal of pathology*. 1989, vol. 134, 5, s. 1087-1097.
76. GANONG, W F. *Přehled lékařské fyziologie*. Vydání v ČR první. Jinočany : H a H, 1995. 681 s.

77. KUME, K, et al. Activations of coagulation and fibrinolysis secondary to bowel inflammation in patients with ulcerative coliti. *Internal medicine*. 2007, vol. 46, 17, s. 1323-1329.
78. ZEZOS, P, et al. Thrombophilic abnormalities of natural anticoagulants in patients with ulcerative colitis. *Hepato gastroenterology*. 2007, vol. 54, 77, s. 1417-1421.
79. CHIERAKUL, W, et al. Activation of the coagulation cascade in patients with leptospirosis. *Clinical Infectious Diseases* . 2008, vol. 46, 2, s. 254-260.
80. VAN AKEN, B E, et al. Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* . 2000, vol. 83, 4, s. 536-539.
81. *CSTH.cz : Doporučené postupy*. [online]. 2010 [cit. 2010-08-26]. Výpočet rizika žilního tromboembolismu u nemocných s akutním interním onemocněním. Dostupné z WWW: <<http://www.csth.cz/index.php?goto=doporucenepostupy>>.
82. *CSTH.cz : Doporučené postupy*. [online]. 2010 [cit. 2010-08-26]. Vyhodnocení rizikových faktorů HŽT u chirurgických pacientů. Dostupné z WWW: <<http://www.csth.cz/index.php?goto=doporucenepostupy>>.
83. COCKCROFT, D W; GAULT, M H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. 1976, vol. 16, 1, s. 31-41.
84. BLAND, J M; ALTMAN, D G. Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 1--Correlation within subjects. *BMJ*. 1995, vol. 310, 6977, s. 446.
85. CAPRINI, J A, et al. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1991, vol. 17, 3 Suppl., s. 304-312.
86. FITZGERALD JR., R H. Post-discharge prevention of deep vein thrombosis following total joint replacement.. *Orthopedics* . 1996, 19 Suppl. , s. 15-18.
87. ROWE, J W, et al. The effect of age on creatinine clearance in men: A cross-sectional and longitudinal study.. *Journal of gerontology*. 1976, vol. 31, 2, s. 155-163.
88. PARMAR, M S. Chronic renal disease. *BMJ*. 2002, vol. 325, 7355, s. 85-90.
89. VIVINO, G, et al. Risk factors for acute renal failure in trauma patients. *Intensive care medicine*. 1998, vol. 24, 8, s. 808-814.
90. KLAEFFLING, C, et al. Development and clinical evaluation of two chromogenic substrate methods for monitoring fondaparinux sodium. *Therapeutic drug monitoring*. 2006, vol. 28, 3, s. 375-381.
91. TEDDER, T F, et al. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB Journal*. 1995, vol. 9, 10, s. 866-873.
92. LORANT, D E, et al. Inflammatory roles of P-selectin. *Journal of Clinical Investigation* . 1993, vol. 92, 2, s. 559-570.
93. SEMENOV, A V, et al. [Soluble P-selectin - a marker of platelet activation and vessel wall injury: increase of soluble P-selectin in plasma of patients with

myocardial infarction, massive atherosclerosis and primary pulmonary hypertension]. *Terapevtičeskij arkhiv*. 2000, vol. 72, 4, s. 15-20.

94. KVASNIČKA, J, et al Decrease of soluble P-selectin and inhibition both, activated factor XA and trombin after i.v.enoxaparin. In *Abstracts. Congres ISTH XXI*. Geneve : Switzerland, 6.-12.7-2007, P-T-570.
95. SANDSET, P. Tissue Factor Pathway Inhibitor (Tfpi) – An Update. *Haemostasis*. 1996, vol. 26, 4 Suppl., s. 154-165.