

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



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

MUDr. Zuzana Kudrnová

Praha 2010

Doktorské studijní programy v biomedicíně

*Univerzita Karlova v Praze
a Akademie věd České republiky*

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště: CHL a Trombotické centrum VFN Praha

Autor: MUDr. Zuzana Kudrnová

Školitel: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

OBSAH

1.	Souhrn	1
2.	Summary.....	2
3.	Úvod	3
4.	Hypotézy a cíle práce.....	3
5.	Materiál a metodika	4
6.	Výsledky.....	6
7.	Diskuze	12
8.	Závěr	15
9.	Seznam zkratk	16
10.	Seznam literatury	17
11.	Seznam publikací.....	19

1. Souhrn

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 selektivity 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 protrombofilnímu stavu je indikována prodloužená profylaxe u těchto rizikových operací.

2. Summary

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.

3. Úvod

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). Před jejím zavedením do praxe se pooperační TEN vyskytovala u asi 20-80% operovaných osob v závislosti na jejich věku a výši rizika TEN spojeného s provedeným výkonem (2). Z tohoto pohledu patří pacienti po zlomenině horního konce stehenní kosti do nejrizikovější skupiny z hlediska rizika rozvoje TEN. Rozhodující část takto nemocných je starších 60 let, navíc má počet hospitalizací pro zlomeniny proximálního femuru stále stoupající trend. Zpočátku byl nejčastěji používán nefrakcionovaný heparin, který inhibuje jak trombin, tak i aktivovaný FX v poměru 1:1, později nízkomolekulární hepariny. 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. Proto bylo vyvinuto další antitrombotikum, pentasacharid fondaparinux, plně synteticky vyrobený inhibitor faktoru Xa (1). Obecně se však při prevenci u starších osob tento přípravek málo využívá, i když má méně krvácivých nežádoucích účinků než LMWH (3). Má však na rozdíl od LMWH delší poločas eliminace (17 hodin, u starších zdravých osob kolem 21 hodin) (4). Dlužní však zůstáváme i zdravotnickému výzkumu zejména právě ve skupině seniorů. Operační riziko, které vyplývá ze stavu jednotlivých orgánových systémů a riziko spojené se snížením funkčních orgánových rezerv a tím i poklesem adaptační schopnosti starého organismu, je povševně dobře známé (5-8). Málo je však toho zatím známo o změnách hemostázy v průběhu pooperační zátěže a reakce na antitrombotickou léčbu.

4. Hypotézy a cíle práce

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 dnů. Předmětem našeho zájmu také bylo zjistit, 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 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 antikoagulačních podávaných v profylaktických dávkách výrobcí doporučováno, domníváme se, že do budoucna je důležité znát chování těchto léčiv v organismu pro případné řešení komplikací u takto rizikové skupiny pacientů.

5. Materiál a metodika

Po náhodném výběru bylo do studie zařazeno 41 nemocných (34 žen a 7 mužů) starších 75 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 nespĺňovali věková kritéria, dále pacienti, kteří již užívali antikoagulační v předchorobí z jiné indikace, a pacienti, u nichž bylo kontraindikováno podání antikoagulační profylaxe. Dvacet devět pacientů mělo 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.

Stratifikace rizika vzniku TEN u zařazených pacientů byla provedena na základě výpočtu podle doporučených postupů České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP jednak dle doporučení pro pacienty s akutním interním onemocněním (9) pro

zhodnocení polymorbidity a jednak dle doporučení vyhodnocení rizika vzniku ŽT u chirurgických pacientů (10). Pacient je v obou skórovacích systémech indikován k farmakologické profylaxi, pokud jsou hodnoty skóre ≥ 3 . Po vstupním klinickém vyšetření byli pacienti náhodně rozděleni do dvou skupin. Jedna skupina dostávala jako prevenci TEN enoxaparin sodný v dávce 0,4 ml s.c., druhá skupina fondaparinux natrium s.c. v dávce 2,5 mg s.c.. Průměrná clearance kreatininu těchto pacientů byla při přijetí $43,22 \pm 17$ ml/min (výpočet dle Cockrofta a Gaulta) (11). 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 byl podán podle doporučení výrobce 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 byl poprvé podán perioperačně s.c. v dávce 0,4 ml s.c. a následně 1 x denně ve stejné dávce po dobu 28 dní. Pacienti byli po celou dobu sledováni 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 (12). Mezi 7.-14. dnem byla provedena duplexní sonografie dolních končetin. Vzoroky krve byly odebrány z kubitální žíly před operací a dále vždy za 4 hodiny po subkutánní injekci fondaparinuxu nebo enoxaparinu – po operaci, druhý, sedmý a dvacátý osmý pooperační den.

V případě odběru na koagulační vyšetření (APTT, TT, INR, AT, D-dimer, fibrinogen, inhibice FXa) 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, IL-6, sP-selektinu, sE-selektinu a sICAM-1 a TFPI metodou ELISA byly použity zkumavky Vacutainer® serum separator tubes (SST® II).

K analýze dat byl použit statistický program SigmaStat© pro Windows, verze 3.5, 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. K zjištění vztahů mezi různými proměnnými byl proveden výpočet korelačního koeficientu za použití testu mnohonásobné regrese (13). Hladina statistické významnosti byla pro každý test stanovena na $p \leq 0,05$. Práce byla provedena v rámci výzkumného záměru MZOVFN2005, ze kterého byly hrazeny všechny náklady na vyšetření.

6. Výsledky

Ze 41 pacientů zařazených do studie mělo 25 pacientů pertrochanterickou zlomeninu u 16 pacientů se jednalo o zlomeninu krčku stehenní kosti. Vypočtené skóre rizika vzniku tromboembolismu podle interních a chirurgických kritérií je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1.

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

Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami ve věku, pohlaví, hmotnosti, clearance kreatininu ani vypočítaných skóre (vše $p > 0,05$). 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. Duplexní sonografie prokázala 11. pooperační den u jedné z nemocných profylakticky zajištěných enoxaparinem starší nekompletní žilní trombózu v. femoralis superficialis. Následně byla u této pacientky zjištěna mutace FV-Leiden v heterozygotní konstituci. Klinicky nebylo pozorováno žádné závažné krvácení podle kritérií uvedených v sekci metody. Všechny výsledky uvedené dále jsou shrnuty v tabulce 2 a 3.

Tab. 2 Nálezky koagulačních testů, proteinů akutní fáze a inhibice FXa ve skupině fondaparinuxu

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	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
AlAT (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

Tab. 3 Nálezů koagulačních testů, proteinů akutní fáze a inhibice FXa ve skupině enoxaparínu

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
ALAT (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
P-sel (ng/ml)	94,64	35,96	96,4	36	74,55	39,11	109,22	62,44	106,2	41,4

Již v odběru před operací jsou jak ve skupině enoxaparinu, tak 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 sníženy. 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.

2. 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.

7. pooperační den pak ještě dále narůstají hodnoty ORM a FBG (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 ($p < 0,05$).

28. pooperační den ve skupině fondaparinuxu koncentrace D-dimerů, IL-6, FBG, A1AT a CRP proti časné pooperačním hodnotám a 2. pooperačnímu dni 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 ORM 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 (14). Podobný průběh dynamiky změn jako u uvedených negativních proteinů akutní fáze jsme pozorovali i u aktivity antitrombinu, jehož nejnižší hodnoty byly 2. pooperační den, ani v jednom z odběrů však hodnoty jeho aktivity nepřekročily normu laboratoře.

Dynamika změn fondaparinuxem navozené **inhibice aktivovaného faktoru X** po každodenní aplikaci postupně narůstá až do 28. pooperačního dne. Proti výchozím hodnotám 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.

Ve skupině enoxaparinu je však křivka navozených změn inhibice aktivovaného faktoru X jiná. 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. Hodnoty protrombinového času vyjádřené jako poměr INR a trombinového času (TT) kolísaly jen mírně a držely se po celou dobu sledování v normálním rozmezí laboratoře.

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. 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. U pacientů zajištěných 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. Stejný průběh jako u hemoglobinu měly v obou skupinách i počty erytrocytů. 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.

Dalším měřeným parametrem byl inhibitor tkáňového faktoru, 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.

Dále byla v naší práci sledována dynamika změn cytoadhezivních molekul sE-selektinu, sICAM-1 a sP-selektinu. Ve skupině fondaparinuxu byly hladiny sICAM-1 zvýšené nad normou laboratoře předoperačně, krátce po operaci došlo ke statisticky významnému poklesu, druhý a sedmý den se jeho hladiny opět statisticky významně zvýšily, 28. pooperační den jen mírně poklesly a zůstaly nad 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. 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. 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.

Srovnáním jednotlivých parametrů mezi skupinou fondaparinuxu a enoxaparínu 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.

Při zjišťování vztahu mezi proměnnými byla nalezena statisticky významná korelace mezi hodnotami TFPI a navozenou inhibicí faktoru Xa, a to pouze ve skupině enoxaparínu ($r = 0,27$; $p = 0,03$). Dalším nalezeným vztahem byla statisticky významná negativní korelace mezi navozenou inhibicí 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 ($r = -0,277$; $p < 0,029$). 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. Statisticky významná korelace byla též zjištěna v obou skupinách mezi počtem trombocytů a hladinami sP-selektinu (enoxaparin: $r = +0,33$; $p = 0,0017$; fondaparinux: $r = +0,347$; $p = 0,00024$).

7. Diskuze

Profylaxe pooperační tromboembolické nemoci by měla být přizpůsobena úrovni rizika každého pacienta (15, 16). Pro skupinu našich pacientů jsme zvolili kritéria, jaká jsou doporučena pro pacienty s akutním interním onemocněním s cílem zhodnotit i riziko vyplývající z polymorbidity pacienta staršího 75 let. Průměrné hodnoty vypočítaného skóre přes 3 nasvědčují, že i bez úrazu a následné operace je skupina značně riziková jednak pro vysoký věk pacientů a jednak pro přítomnost přidružených chorob. Trauma a následná operace tento stav ještě dále zvyrazňují, což dokládá i vysoké skóre (přes 6) hodnocené dle chirurgických kritérií. Ve světové literatuře je stále diskutována optimální délka podávání tromboprofylaxe. Je známo, že první vrchol výskytu perioperační TEN zde není jen jako po jiných operacích mezi 5.-10. dnem, ale i později (17). Pooperační trombofilie je i v naší studii demonstrována reaktivním nárůstem hladiny fibrinogenu v rámci reakce akutní fáze, což podporuje nárůst i dalších t.zv. pozitivních proteinů akutní fáze (A1AT, CRP, ORM) a naopak pokles t.zv. 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 na zánětlivou, katabolickou a prokoagulační odpověď organismu pozorovatelnou u sledovaných osob (14). Operace samotná pak tuto reakci ještě dále zvyšuje, jak je patrné ze statisticky významného rozdílu ve vzestupu pozitivních proteinů akutní fáze včetně FBG, 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.

Fondaparinux má na rozdíl od heparinů a LMWH dlouhý biologický poločas 17 hodin, u seniorů až 21 hodin (18). Důvodem tohoto prodloužení je zejména snížená clearance kreatininu, která je obvyklá u starších pacientů nad 75 let (19). 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. Jak již bylo uvedeno, vstupní hodnoty clearance kreatininu byly nízké, průměrně $41 \pm 16 \text{ ml/min/1,73m}^2$, to je v rozmezí středně těžké renální insuficience (19, 20). Mimo vlivu vyššího věku a předchozích zjištěných chorob sledovaných pacientů zde nevyklučujeme i vliv proběhlého traumatu (21) 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.

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 léků dokumentuje i postupný pokles generace trombinu (pokles F1+2) v průběhu podávané profylaxe a negativní korelace protrombinových fragmentů 1+2 s výší inhibice FXa (fondaparinux: $r = -0,46$; $p < 0,001$; enoxaparin $r = -0,277$; $p < 0,029$)

Přes postupně stoupající aktivitu anti FXa, jsme však u našich pacientů během 28 denní profylaxe fondaparinuxem nezaznamenali žádné závažné krvácení. Fondaparinux, který je selektivní inhibitor FXa, má proti heparinům i nízkomolekulárním heparinům inhibujícím trombin (22) tu výhodu, že působí sice antitromboticky, ale bez většího sklonu ke krvácení.

Dokládají to i výsledky dalších studií, jako např. OASIS 5 (3), 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. (23), 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.

Solubilní cytoadhezivní molekuly (sICAM-1, sP-selektin a sE-selektin) jsou markerem zánětlivé aktivace endotelu a jeho přeměny z protitrombotického stavu na stav protrombotický (24-26). I v naší studii zvýšené hladiny sICAM-1 naznačují prozánětlivou aktivaci endotelu, přetrvávající do 28. pooperačního dne. Po aktivaci endotelu trombinem dojde k sekreci sP-selektinu z Weibel-Paladeho tělísek endotelií (27, 28). Nejvyšší koncentrace sP-selektinu byla předoperačně, další vrchol pak 7. pooperační den. Hladiny sP-selektinů korelovaly během sledování s počtem trombocytů ve skupině enoxaparinu ($r = 0,33$; $p = 0,0017$) i fondaparinuxu ($r = 0,35$; $p = 0,00024$). SP-selektin je z destiček uvolňován (29). Vliv podávaných antitrombotik na útlum sekrece cytoadhezivních molekul tak, jako ve studiích akutních koronárních syndromů (30), zde potvrzen nebyl, neboť vztah mezi inhibicí FXa a koncentrací solubilních cytoadhezivních molekul zde nebyl zjištěn. Jako významný inhibitor koagulace se uplatňuje i TFPI (31). Zatímco ve skupině fondaparinuxu se jeho hodnoty téměř neměnily, ve skupině enoxaparinu došlo po zahájení léčby k jeho mírně elevaci. Je to dáno uvolněním jeho molekuly negativními molekulami heparinu (31). V naší studii tento jev dokládá i nálezy pozitivní korelace ($r = 0,275$; $p = 0,03$) mezi inhibicí FXa a TFPI ve skupině léčených enoxaparinem.

Statisticky významné korelace mezi jednotlivými proteiny akutní fáze v obou skupinách nemocných pak odrážejí zvýšenou aktivitu zánětlivých cytokinů. Dokladem toho je v obou skupinách pozitivní korelace důležitého prozánětlivého cytokinu IL-6

s hladinou CRP (enoxaparin: $r = 0,4$; $p = 0,00015$; fondaparinux: $r = 0,35$; $p = 0,00016$) a leukocytů (enoxaparin: $r = 0,29$; $p = 0,007$; fondaparinux: $r = 0,27$; $p = 0,006$) a negativní korelace IL-6 s prealbuminem (enoxaparin: $r = - 0,22$; $p = 0,04$; fondaparinux: $r = - 0,27$; $p = 0,0035$) a transferinem (enoxaparin: $r = - 0,33$; $p = 0,002$; fondaparinux: $r = - 0,27$; $p = 0,0035$).

8. Závěr

Zlomeniny horního konce stehenní kosti představují operační zátěž u pacientů ve vysokém věku. Se stárnutím populace bude toto téma stále aktuálnější. Samotné trauma aktivuje prozánětlivý a tedy sekundární protrombogenní stav. Prvotní hyperreaktivita, zejména na úrovni zánětlivých mediatorů (IL-6) následovaná vzestupem leukocytů a proteinů akutní fáze resp. jejich snížením 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 více než žádoucí. Podávání fondaparinuxu i enoxaparinu je dle naší studie bezpečné i u takové populace, jako jsou pacienti starší 75 let. Ačkoliv není rutinní monitorace profylaktických dávek obou léků výrobcí doporučována, je třeba u starších pacientů počítat s postupným nárůstem inhibice FXa daným prodlouženým poločasem fondaparinuxu. Bylo by proto přinejmenším vhodné rutinně v rámci předoperačního vyšetření provádět i vyšetření funkce ledvin (použitá antitrombotika se vylučují převážně ledvinami), popřípadě monitorovat výši inhibice FXa. Běžné rutinní testy, jako jsou APTT, PT a INR jsou k tomuto účelu nevhodné.

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 ČLS JEP) k profylaxi hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie po provedení totální náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu.

9. 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 (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 (InterCellular Adhesion Molekule)
IL-1, IL-6, IL-8 –interleukin 1, interleukin 6, interleukin 8
INR - mezinárodní normalizovaný poměr (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 (Red Blood Cell)
TEN - tromboembolická nemoc
TEP - totální endoprotéza
TFPI - inhibitor zevní koagulační kaskády (Tissue Factor Pathway Inhibitor)
TNF α - faktor způsobující nekrózu nádorů (Tumor Necrosis Factor)
TRF – transferin
TT - trombinový čas
UFH - nefrakcionovaný heparin (Unfractionated Heparin)
UZIS - Ústav zdravotnických informací a statistiky
VCAM - Vascular Cell Adhesion Molekule
WBC – leukocyty (White Blood Cell)
ŽT - žilní trombóza

10. Seznam literatury

1. KVASNIČKA, J; PEŠKOVÁ, M . Současný stav prevence tromboembolických 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. 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.
4. *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>>.
5. ŠVÁB, J. *Chirurgie vyššího věku*. 1.vydání. Praha : Grada publishing, 2008. 208 s.
6. HAMRICK, I, et al. Geriatric problems in the perioperative management of surgical interventions. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 2005, vol.130, 1, s. 41-47.
7. CHENG, E Y; WANG-CHENG, R M. Impact of aging on preoperative evaluation. *Journal of clinical anaesthesia*. 1991, vol. 3, 4, s. 324-343.
8. 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.
9. *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>>.
10. *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>>.
11. 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.
12. 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.
13. BLAND, J M; ALTMAN, D G. Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 1--Correlation within subjects. *BMJ*. 1995, vol. 310, 6977, s. 446.
14. BRÍZA, J, et al. Reakce akutní fáze u těžkých urazu. *Sborník lékařský*. 2002, vol. 103, 2, s. 193-202.
15. 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.

16. 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.
17. FITZGERALD JR., R H. Post-discharge prevention of deep vein thrombosis following total joint replacement.. *Orthopedics* . 1996, 19 Suppl. , s. 15-18.
18. 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.
19. 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.
20. PARMAR, M S. Chronic renal disease. *BMJ*. 2002, vol. 325, 7355, s. 85-90.
21. VIVINO, G, et al. Risk factors for acute renal failure in trauma patients. *Intensive care medicine*. 1998, vol. 24, 8, s. 808-814.
22. 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.
23. 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.
24. TEDDER, T F, et al. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB Journal*. 1995, vol. 9, 10, s. 866-873
25. KVASNIČKA, J. Žilní a tepenná trombofilie. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2003, 2, s. 23-29.
26. LORANT, D E, et al. Inflammatory roles of P-selectin. *Journal of Clinical Investigation* . 1993, vol. 92, 2, s. 559-570.
27. KVASNIČKA, J. *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*. Vydání první. Praha : Grada Publishing, 2003. 299 s.
28. CARLOS, T M; HARLAN, J M. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood*. 1994, vol. 84, 7, s. 2068-2101.
29. 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]. *Terapevticheskij arkhiv*. 2000, vol. 72, 4, s. 15-20.
30. KVASNIČKA, J, et al Decrease of soluble P-selectin and inhibition both, activated factor XA and trombin after i.v.enoxaparin. In *Abstracts. Congress ISTH XXI*. Geneve : Switzerland, 6.-12.7-2007, P-T-570.
31. SANDSET, P. Tissue Factor Pathway Inhibitor (Tfpi) – An Update. *Haemostasis*. 1996, vol. 26, 4 Suppl., s. 154-165.

11. Seznam publikací

1. Publikace, které jsou podkladem disertace

a) Publikace s IF

KUDRNOVÁ, Z; KVASNIČKA, J; KUDRNA, K; MAZUCH J; MALÍKOVÁ I; ZENÁHLÍKOVÁ Z; SUDROVÁ M; BRZEŽKOVÁ R. Favorable coagulation profile with fondaparinux after hip surgery in elderly patients. *International Journal of Hematology*. Nov. 2009, vol. 90, 4, s. 476-482. ISSN: 0925-5710. **IF: 1,168**

SEDLÁŘ, M; KUDRNOVÁ, Z; TRČA, S; MAZUCH J; MALÍKOVÁ I; KVASNIČKA J; KRŠKA Z; ZEMAN M; LINHART A. Inflammatory response in patients undergoing hip surgery due to osteoarthritis or different types of hip fractures. *Osteoarthritis and cartilage* . Jan 2008, vol. 16, 1, s. 26-33. Epub 2007 Aug 6. DOI:10.1016/j.joca.2007.05.023. **IF: 4,082**

SEDLÁŘ, M; KUDRNOVÁ, Z; ERHART, D; TRČA S; KVASNIČKA J; KRŠKA Z; MAZUCH J; MALÍKOVÁ I; ZEMAN M; LINHART A. Older age and type of surgery predict the early inflammatory response to hip trauma mediated by interleukin-6 (IL-6). *Archives of Gerontology and Geriatrics* . Jul-Aug 2010, vol. 51, 1, s. 1-6. Epub 2009 Jul 16. DOI:10.1016/j.archger.2009.06.006 **IF: 1.36**

b) Publikace bez IF

KUDRNOVÁ, Z. Profylaxe tromboembolické nemoci po zlomeninách proximálního femuru. *Časopis lékařů českých*. 2005, vol. 144, 7, s. 455-458. issn: 008-7335

KUDRNOVÁ, Z. Profylaxe žilní trombózy po operaci proximálního femuru. In ROZTOČIL, K. *Angiologie 2006 : Trendy soudobé angiologie. Svazek 1*. první vydání. Praha : Galén, 2006. s. 149. ISBN: 80-7262-415-6

TRČ, T; KVASNIČKA, J; KUDRNOVÁ, Z. Prevence žilního tromboembolismu v ortopedii podle 7. konference American College of Chest Physicians (ACCP). *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca*. 2007, 74, 2, s. 126-131. ISSN: 0001-5415

TRČA, S; KRŠKA, Z; SEDLÁŘ, M; KUDRNOVÁ, Z; DOHNALOVÁ, A. Porovnání různých typů farmakologické prevence hluboké žilní trombózy dolních končetin u

pacientů se zlomeninou proximální části stehenní kosti. *Rozhledy v chirurgii*. 2007, 86, 5, s. 241-248. ISSN 0035-9351.

2. Publikace bez vztahu k tématu disertace

a) Publikace s IF

ZENÁHLÍKOVÁ, Z; KVASNIČKA, J; KUDRNOVÁ, Z; SUDROVÁ, M; BRZEŽKOVÁ, R; MAZOCH, J; MALÍKOVÁ, I; VÝBORNÝ, J; ERHART, D; PECEN, L. F Xa Inhibition and Coagulation Changes During DVT Prophylaxis by Enoxaparin Over the Course of a 15-Day Follow-Up in Septic Patients .*Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2009 Oct 22. [Epub ahead of print. DOI:10.1177/1076029609345686. **IF: 1,351**

SUDROVÁ, M; KVASNIČKA, J; KUDRNOVÁ, Z; ZENÁHLÍKOVÁ, Z; MAZOCH, J; BRZEŽKOVÁ, R. Influence of long-term thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (enoxaparin) on changes of bone metabolism markers in pregnant women. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2010. In press- Decision on Manuscript ID CATH-10-03-0037. **IF: 1,351**

b) Publikace bez IF

KRŠKA, Z; KVASNIČKA, J; DANZIG, V; ŠVÁB, J; Kudrnová, Z. [Open or laparoscopic cholecystectomy in patients with chronic heart failure--no differences in the postoperative response. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2006, vol. 131, 5, s. 417. German. ISSN: 0044-409X

KRŠKA, Z; PEŠKOVÁ, M; POVÝŠIL, C; HOŘEJŠ, J; SEDLÁČKOVÁ, E; KUDRNOVÁ, Z. GIST of pancreas. *Prague Medical Report*. 2005, vol. 106, 2, s. 201-208. ISSN: 1214-6994