

**Univerzita Pardubice**

**Fakulta zdravotnických studií**

**Trombofilie v ordinaci praktického lékaře a její socio-ekonomické  
dopady**

**Disertační práce**

**Autor: MUDr. Zsolt Kecskeméthy**

**Školitel: doc. MUDr. Věra Adámková CSc.**

**Datum: 30.12.2011**

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem disertační práci na téma „Trombofilie v ordinaci praktického lékaře a její socio-ekonomické dopady“ vypracoval samostatně a použil jen pramenů, které cituji a uvádím v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své disertační práce, a to v nezkrácené podobě, Zdravotně sociální fakultou elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Universitou Pardubice, Fakultou zdravotnických studií na jejích internetových stránkách.

V Pardubicích dne 30.12.2011

Podpis.....

## Obsah

Poděkování	-5-
Úvod	-6-
Abstrakt	-8-
Teoretická východiska	
• Definice trombózy hlubokých žil dolních končetin	-10-
• Hlavní epidemiologické charakteristiky	-10-
• Patofyziologie trombózy DK	-11-
• Klinický obraz flebotrombózy	-11-
• Diagnostika flebotrombózy	-13-
• Léčba trombóz	-14-
• Trombofilie – definice a klinická manifestace	-19-
• Dělení trombofilií	-20-
• Nejčastější trombofilní defekty	-23-
• Indikace k vyšetřování trombofilních stavů	-27-
• Primární prevence trombóz při trombofilních stavech	-29-
• Sekundární prevence trombóz při trombofilních stavech	-30-
• Volba antikoncepce a trombofilie	-30-
• Těhotenství a trombofilie	-32-
• Prognostické informace po flebotrombóze	-34-
• Komplikace flebotrombóz	-34-
• Posudkové hledisko při flebotrombózách	-38-

Cíl práce	-41-
Pracovní hypotézy	-41-
Použité vědecké metody zkoumání	-42-
Vlastní výsledky	-46-
Část I - dotazník	-46-
Část II – krevní výsledky	-52-
Část III – genetické výsledky	-57-
Část IV – ekonomické výstupy	-68-
Diskuse	-77-
Přínos	-86-
Souhrn	-89-
Sociálně zdravotní doporučení po TEN	-97-
Závěr	-98-
Použitá literatura	-102-
Klíčová slova	-119-
Seznam zkratk	-120-
Seznam otázek	-121-
Seznam tabulek	-122-
Seznam grafů	-123-

## **Poděkování**

Chtěl bych poděkovat své školitelce Doc. MUDr. Věře Adámkové, CSc. za trpělivost při vedení práce, MUDr. Michalovi Sýkorovi za spolupráci při hodnocení hematologických a genetických vyšetření, Ing. Rostovi za zpracování statistického závěru a svým sestřičkám v ordinaci za jejich neúnavnou práci s dotazníky a pacienty.

## Úvod

Trombofilní stavy jsou vrozené nebo získané poruchy, které jsou spojené se zvýšeným rizikem trombózy. Nejvýznamnější klinickou manifestací trombofilie je venózní tromboembolismus. Příčinou mohou být vrozené poruchy, ke kterým patří deficiencie antitrombinu, Leidenská mutace genu faktoru V a mutace genu protrombinu 20210A, hyperhomocysteinemie, deficit proteinu C a proteinu S a zvýšená hladina faktorů VIII, IX a XI, která je spojena s vyšším rizikem venózních trombóza. K získaným trombofilním poruchám řadíme především antifosfolipidový syndrom a maligní nádory. [9].

Riziko opakované trombózy je zvýšené u pacientů s Leidenskou mutací faktoru V nebo protrombinovou mutací u osob s hyperhomocysteinemií [1].

Dalšími ukazateli možné rekurence trombózy je reziduální trombóza, proximální lokalizace trombózy a zvýšená hladina D-dimerů po ukončení léčby.

Na rozdíl od venózních trombóz, většina vrozených trombofilií není významná pro vznik arteriální trombózy [2].

U žen s trombofiliemi je asi 2x vyšší riziko ztráty plodu, intrauterinní retardace růstu plodu, placentární abrupce, a dalších komplikací [1].

Porodnické komplikace, jako například opakované spontánní potraty nebo intrauterinní úmrtí plodu, mohou být manifestací hyperhomocysteinémie. U pacientek s trombofilními poruchami a komplikacemi předchozích gravidit je během dalších těhotenství užitečná farmakologická profylaxe [1].

Dlouhodobá antikoagulační léčba warfarinem v primární prevenci není u nosičů trombofilií doporučována. Krátkodobá profylaxe nízkomolekulárním heparinem v rizikových situacích je plně indikovaná [1].

Screening trombofilních stavů má význam jedině v případě adekvátní klinické hematologické péče.

Klíčová slova: trombofilie, venózní trombózy, genetické mutace, těhotenství, screening, profylaxe.

## Abstract

Thrombophilic diseases are defined as inherited or acquired defects, associated with an increased risk of thrombosis. Venous thromboembolism is the most prominent manifestation of thrombophilia. Inherited abnormalities include deficiencies of antithrombin, factor V Leiden mutation, the prothrombin G20210A mutation, hyperhomocysteinemia, deficiencies of protein C, and protein S, and elevated levels of factors VIII, IX and XI also have been associated with an increased risk of venous thromboembolism. Acquired thrombophilic diseases are represented by antiphospholipid syndrome and cancer.

The risk of venous thromboembolism recurrence is increased in patients with the factor V Leiden or the prothrombin gene mutation, with hyperhomocysteinemia.

Residual thrombosis, proximal thrombosis, or elevated D-dimer levels after cessation of anticoagulant therapy are important predictors of recurrent venous thromboembolism. Contrary to the venous thromboembolism, most inherited thrombophilic defects do not appear to be important risk factors for arterial thrombosis.

For women with thrombophilic defects, the risk of pregnancy loss, intrauterine growth retardation, placental abruption, and other complications is increased about 2-fold.

Obstetric complications, particularly recurrent spontaneous abortions or intra-uterine fetal death, may be the manifestation of the hyperhomocysteinemia.

The pharmacological thromboprophylaxis during pregnancy is useful in patients with thrombophilic disorders and previous pregnancy complications.

Long-term anticoagulant therapy with warfarin is not recommended in primary prevention for the thrombophilia carriers. Short-term prophylaxis with low-molecular-weight heparin in high risk conditions is indicated.

The thrombophilic disorders are worth testing only if appropriate mechanisms for subsequent clinical counseling exist. [9].

Key words: thrombophilia, venous thrombosis, pregnancy, screening, prophylaxis.

## **Teoretická východiska**

### ***Definice trombóz hlubokých žil dolních končetin***

Trombóza je akutní onemocnění způsobené uzávěrem žil na dolních končetinách. Flebotrombóza je jedna z těžších diagnóz v interní medicíně, protože pouze u padesáti procent pacientů jsou jasně vyjádřené její symptomy [2].

Závažnost onemocnění spočívá v možných, až život ohrožujících komplikacích, především plicní embolii [3]. Další z chronických komplikací může být rozvoj chronické žilní nedostatečnosti.

Venózní trombo-embolie, zahrnující hlubokou žilní trombózu a nebo plicní embolii, vzniká většinou při souběhu vrozené dispozice a aktuálně na ni působící vyvolávající příčiny. Čím výraznější je dispozice, tím slabší aktuální podnět stačí ke vzniku trombózy [4].

### ***Hlavní epidemiologické charakteristiky***

Incidence žilní trombózy je udávána 1/1 000 osob a rok. Prevalence se pohybuje kolem 2-3%. Výskyt flebotrombózy stoupá s věkem. Zhruba od 5. dekády je incidence cca. 17 na 100 000 obyvatel a rok, nad 70 let až 230 na 100 000 obyvatel [8]. U chirurgických pacientů je výskyt trombóz vyšší, hlavně po ortopedických operacích. Po náhradě kyčelního kloubu se uvádí 30-50%, po náhradě kolenního kloubu 40-70%. Novou klinickou jednotku představuje cestovní trombóza. Odhaduje se na cca. 9% všech trombóz [2].

### ***Patofyziologie trombóz DK***



Jednoznačně ji popisuje Virchovova trias:

1. Zpomalení toku krve
2. Poškození žilní stěny
3. Hyperkoagulační stav

1. Ke zpomalení krevního toku dochází u imobilizovaných pacientů po chirurgických výkonech, po sádrových fixacích, u pacientů upoutaných na lůžko z důvodu mozkové příhody či demence. Také delší cesta dopravním prostředkem může být vyvolávajícím momentem trombózy DK, jistý stupeň stáze vzniká i v graviditě, která je potencovaná i hyperkoagulačním stavem. Prodělaná trombóza zvyšuje riziko vzniku další recidivy.

2. Poškození žilní stěny je spouštěcím faktorem pro aktivaci destiček i koagulační kaskády, k čemuž dochází po úrazech a po ortopedických operacích.

3. Hyperkoagulační stav může vzniknout při malignitách, vrozených, získaných trombofiliích, i při hormonální antikoncepci. Nověji se jako rizikový faktor trombózy považuje i hyperhomocysteinémie [2].

***Klinický obraz flebotrombózy*** [16].

bolest v dolní končetině, spíše hned při zatížení, ale i v klidu

- otok končetiny je jednostranný
- cyanotické zbarvení
- zvýšení teploty kůže lokálně.

Klinický obraz se může lišit podle částí postižených trombózou.

**Klinické syndromy**

*Trombóza v.iliaca:*

otok postihuje celou končetinu, bolest v oblasti hypogastria, kolaterály v hypogastriu, na hýždí nebo nad symfýzou.

*Trombóza v.cava inferior:*

otoky na obou končetinách, kolaterály po obou stranách břicha a hrudníku, nejčastější příčina tumor, vzácně narůstání trombu z dolní končetiny.

*Trombóza v.cava superior:*

stáza v horní části hrudníku a hlavy, otok krku a obličeje, naplněné krční žíly, cyanóza hlavy, kolaterály na horní části hrudníku. Příčina: tumory, zánět mediastina, aneuryzma, retrosternální struma.

*Trombóza v.axillaris a v.subclavia:*

otok paže, zvýšený žilní tlak na ruce, kolaterály na přední části hrudníku, na rameni. Příčiny jsou nadměrná námaha v neobvyklé poloze paže, thoracic outlet syndrom, katetrizační výkony v žilním řečišti, při dlouhodobých centrálních žilních katétrech.

***Diagnostika flebotrombózy***

se opírá o klinický model používaný při podezření na žilní trombózu, který nám vyjadřuje skórovacím schématem stupeň pravděpodobnosti trombózy.

***Klinický model při podezření na akutní žilní trombózu (ŽT)*** .

<b><i>Klinický model při podezření na akutní ŽT</i></b>	<b><i>Body</i></b>
Aktivní karcinom (při léčbě v předcházejících 6 měsících)	1
Paralýza, paresa, nebo nedávná imobilizace dolních končetin	1
Klid na lůžku trvající déle než 3 dny nebo velká chirurgie v době 3 týdnů	1
Bolest v průběhu hlubokých žil	1
Celá noha oteklá	1
Otok bérce (obvod bérce větší o 3 cm než zdravá končetina (měřeno 10 cm pod tuberositou tibie)	1
Měkký otok na postižené končetině	1
Dilatace povrchových žil (ne varixy)	1
Aternativní diagnosa možná nebo větší než ŽT	-2

Zdroj: [2].

Vysoká pravděpodobnost ŽT:	min.	3	body
Střední pravděpodobnost		1 – 2	body
Nízká pravděpodobnost		0	bodů

Vysvětlivky:

ŽT – žilní trombóza

## **2. Další diagnostika**

- ultrasonograf
- stanovení D-dimeru- štěpný produkt fibrinu s 97% senzitivitou
- další vyšetření: CT, NMR, izotopové vyšetření
- speciální hemokoagulační vyšetření- u případů, které způsobují některé vrozené či získané trombofilní stavy.

Nejpraktičtější je určování D-dimeru, rozpadového produktu fibrinu [16]. Velká přednost tohoto testu je v tom, že jeho negativita prakticky vylučuje trombózu (senzitivita 95%). Pozitivita však může znamenat jakýkoliv zánět.

Kombinace vysoké specificity duplexní sonografie a vysoké senzitivity D-dimeru je nejvýhodnější kombinací při diagnostice akutní ŽT.

Trombembolická nemoc (TEN) je nejčastější a jedna z nejmáznějších komplikací v medicíně. Je známa řada vrozených defektů, které riziko trombózy zvyšují a mluvíme potom o trombofilii. V případě sklonu k trombóze je nutné tyto defekty vyšetřit a zohlednit v případě rizikových situací trombembolické nemoci, či v délce antikoagulační léčby a profylaxe.

## **Léčba trombóz**

Léčba u osob s klinickými projevy TEN -

doporučovaná délka antikoagulační léčby je orientační a vždy se řídí klinickým, především cévním nálezem (event. plicním, v případě stavu po plicní embolizaci) a typem nalezeného laboratorního defektu.

- 1) solitární trombóza - po odeznění akutní fáze
  - a) trombóza vzniklá v dočasné zátěžové situaci (např. operace) – per orální (p.o.) antikoagulace po 6-12 měsících po trombóze
  - b) trombóza vzniklá bez známé příčiny - p.o. antikoagulační léčba 12 měsíců po trombóze, maximálně však do 18 měsíců
  
- 2) opakovaná trombóza
  - a) v dočasné zátěžové situaci – per orální (p.o.) antikoagulační léčba minimálně 12 - 18 měsíců po trombóze
  - b) minimálně jedna ataka bez dalšího známého rizikového faktoru - p.o. antikoagulační léčba 18 - 24 měsíců po trombóze; závisí na nálezech při cévním vyšetření a tíži trombózy – ve výjimečných případech (zejména při kombinaci vrozených defektů) je nutná doživotní antikoagulační léčba – tu je však nutné indikovat až v případě, že bude neúspěšný pokus o její vysazení.

Ke zmírnění symptomů žilní trombózy a prevenci plicní embolizace je nasazena terapie k ředění krve – nejdříve heparin (podáván injekčně), poté warfarin (perorálně). Antikoagulace dramaticky snižuje počet plicních embolizací, obzvláště když je v léčbě pokračováno 3 až 6 měsíců. Dochází ke snížení pravděpodobnosti plicní embolizace z 25% na 5% v průběhu prvního roku s minimálně zvýšeným rizikem krvácení (z 2% na 3%) [2].

### ***Heparin***

- a. Po stanovení diagnózy nejprve aplikujeme bolus 5 000–10 000 j i.v. Dále zahájíme infuzi v dávce 30 000 j/24 hod., u obézních nemocných je možné podávat 400 j /kg/24 hod.
- b. Kontrolu pomocí aPTT testu je třeba provést za 6 hodin a dávku přizpůsobit tak, aby aPTT byl 1,5–2,5× delší než kontrola. Dále provést aPTT za dalších 6 hodin a pak každý den 1×.
- c. Doba podávání je většinou 5–7 dnů, u rozsáhlých ŽT 8–10 dnů.
- d. Po této době přecházíme na warfarin. Warfarin v dávce 2× 5 mg podáváme současně s heparinem 3–4 dny, aby INR při současném podávání dosahovala 2,0–3,0, po dobu dvou dnů. Poté heparin vysadíme.

Terapeutické dávky heparinu můžeme též podávat s.c., a to Heparin retard v dávce 35000 j / 24 hod ve dvou dávkách po 17 500 j. V tomto případě je nutné zahájit léčbu bolusem i.v. [2].

### ***Nízkomolekulární heparin (LMWH)***

Srovnávací studie ukazují, že ŽT můžeme léčit i LMWH s.c., a to ve dvou denních dávkách. Má méně krvácivých komplikací a není třeba laboratorní kontroly. K dispozici je řada těchto léků, lišících se molekulovou hmotností i účinkem a jejich dávky jsou udávány v mezinárodních jednotkách nebo v mg. Např. fraxiparin se doporučuje aplikovat při léčbě ŽT 2× denně v dávce 3,8–7,6 kIU. Dávky u jednotlivých preparátů se liší a jsou uvedeny v příložených návodech. Léčba LMWH umožňuje i léčbu lýtkových trombóz, které nepostihují v. popliteu, a to i v domácím prostředí [4].

### **Trombolytická léčba**

Výhodou této léčby je rychlejší rozpuštění trombu než při léčbě heparinem. Dnes se trombolitiky léčí především rozsáhlé ileofemorální žilní trombózy, a to hlavně u mladých nemocných, dále plicní embolizace provázené šokem, hypotenzí nebo srdečním selháním. Léčba může být úspěšná i po delší době od vzniku žilní trombózy (do 1 až 2 týdnů). Nejužívanějším trombolitikem je streptokináza: před její aplikací nejprve podáme 200 mg. hydrokortizonu i.v., pak aplikujeme bolus 250 000 j (inaktivační dávku) během 10 minut. Dále pokračujeme i.v. infuzí streptokinázy 100 000 j /hod [2].

Délka podávání fibrinolytik se liší podle klinického účinku. Novější klinické zkušenosti ukazují, že čím je fibrinolytikum podáváno déle, tím je větší možnost krvácení. Dnes se většinou fibrinolýza provádí 12–24 hodin a pouze ve výjimečných případech déle (až několik dní). Existují však i jiná schémata. U nemocných, kteří již byli léčeni v posledním roce streptokinázou nebo jsou na streptokinázu přecitlivělí, indikujeme léčbu urokinázou (Ukidan) nebo t-PA (tkáňový plazminogenní aktivátor). Výhodou je to, že nejsou antigenní. Po skončení léčby trombolitiky podáváme heparin i.v. a po několika dnech přecházíme na perorální antikoagulační léčbu [5].

Kontrola léčby se provádí trombinovým časem, který by měl být 2–3× prodloužen. Komplikací trombolytické léčby může být alergická reakce po léčbě streptokinázou a krvácivé komplikace, které jsou častější než při heparinu. Léčbou krvácení při trombolýze je hemoterapie. Kontraindikace této léčby jsou stejné jako léčby antikoagulační, dále k tomu přistupují: stav po mozkové příhodě, těhotenství, maligní onemocnění, disekující aneuryzma, menses, diabetická retinopatie, stavy po operacích (do 10-ti dnů), stavy po punkcích tepen a biopsiích [5].

Dnes se na specializovaných pracovištích s úspěchem provádí lokální trombolýza (sprejová), případně s následnou perkutánní transluminální angioplastikou při žilních trombózách jak dolních, tak i horních končetin a zavádění stentů do větších žil. Pacient by měl být při léčbě trombózy upoután na lůžko podle stavu a aktivity onemocnění po dobu několika dnů. Dnes postupujeme mnohem aktivněji v pohybové rehabilitaci. U méně rozsáhlých trombóz necháváme pacienta vstávat po 3–4 dnech.

I při ležení by měl mít kompresivní antitrombotické punčochy. Při ŽT provázené horečkou je nutné podávat antibiotika [2].

### **Perorální antikoagulancia**

K dispozici máme preparát se středně dlouhou dobou působení – warfarin. Terapeutické koncentrace warfarinu je dosaženo za 48–72 hodin. Kontrola se provádí protrombinovým časem (Quickův test) a vyjadřuje se v INR (International Normalized Ratio) a udržuje se mezi 2,0–3,0. Vyšší koncentrace se doporučují při léčbě např. tepenných embolizací a při umělých chlopních. Při začátku léčby warfarinem se doporučuje současně podávat 3–4 dny heparin (nejvýhodněji LMWH), dokud nedosáhneme po dva dny účinné hodnoty INR [20]. Začínáme 5–10 mg. warfarinu. Kolísání koncentrací INR je nejčastěji vyvoláno současným užíváním jiných léků. Řada léků INR zvyšuje, jako např. chinidin, nesteroidní antiflogistika, kortikosteroidy, chlorpromazin, erytromycin, cefalosporiny, cimetidin, amiodaron. Léky snižující INR: barbituráty, aldakton, cholestyramin, antihistaminika, griseofulvin. Následující onemocnění mohou též ovlivnit INR. INR zvyšuje např. jaterní nedostatečnost, pravostranné srdeční selhání, horečka, maloabsorbční stavy a INR snižuje uremie, strava bohatá na vitamín K a vrozená rezistence. K lékům, které zvyšují krvácení, aniž by ovlivňovaly INR, patří aspirin a další protizánětlivé léky [24].

### **Chirurgická léčba**

se dnes používá vzácně, a to jen při rozsáhlých ileofemorálních ŽT do 48 hodin vzniku, hlavně u nemocných s kontraindikací trombolytické léčby. Má vysoké procento recidiv.

Kavální filtry jsou opatřením řešící již komplikace onemocnění, resp. jim bránící. Používají se však v těch případech, kdy nelze zajistit odpovídající antikoagulační léčbu, nebo když tato léčba selhává. Dominantní sférou využití je především onkologická chirurgie, ale i zde se v naprosté většině používají filtry dočasné [22].



## **Rehabilitace**

Po odeznění by měl být nemocný co nejdříve rehabilitován. Nutné je nosit kompresivní punčochy (svěť II), vyvarovat se dlouhého stání a sezení. Mírné cvičení a chůze brání stáze v žilách dolních končetin. Po rozsáhlých ŽT a přetrvávajícím otoku následuje lázeňská léčba.

## ***Trombofilie – definice a klinická manifestace***

Obecně se jedná o zvýšený sklon k trombóze. Trombofilie můžeme jinak definovat jako vrozené nebo dlouhodobě získané stavy se zvýšeným rizikem trombózy. Nejčastější klinickou manifestací trombofilních stavů je venózní trombembolismus [9]. V patogenezi tepenné trombózy se uplatňují jen některé trombofilní stavy. Dominantní roli zde hraje aterosklerotické postižení.

Další manifestací jsou některé komplikace v těhotenství, na jejichž vzniku se podílí trombóza v placentárním řečišti.

Jako trombofilního pacienta označujeme konkrétní osobu se zvýšeným rizikem vzniku trombózy [9].

Největší riziko představují osoby, které prodělaly žilní trombózu před 45. rokem věku, opakovanou žilní trombózu, trombózu v neobvyklé lokalizaci, tepennou trombózu před 35. rokem věku, nebo prodělaly žilní trombózu a mají pozitivní rodinnou anamnézu trombóz u přímých příbuzných.

Vrozená trombofilie se vyskytuje asi u 4/100 osob. Prevalence nejčastějšího rizikového faktoru žilních trombóz faktoru V Leiden v naší republice je cca. 6 ze 100 zdravých, v případě mutace protrombinu asi 3/100 [2].

## ***Dělení trombofilií***

Podle etiologie je možno trombofilní stavy dělit na:

- vrozené
- získané
- smíšené

Přehled vrozených trombofilií je uveden v tabulce č. 1[8].

Tabulka č. 1 – Přehled vrozených trombofilií

<b>Definice inhibitorů</b>	antitrombin
	protein C
	protein S
	F. V Leiden
	F. V Cambridge
<b>Ostatní</b>	protrombin 20210A
	dysfibrinogenemie
	Sticky platelet sy.
	srpkovitá anémie

Získané trombofilní stavy jsou uvedeny v tabulce č.2 [8].

Tabulka č. 2 – Získané trombofilní stavy

<b>Přehled získaných trombofilii</b>
Antifosfolipidový syndrom
Maligní nádory
Myeloproliferativní onemocnění
Polycytemia vera
Esenciální trombocytémie
Primární myelofibróza s proliferací fázi
Sekundární trombocytóza
Autoimunní choroby (SLE, Bechcetův sy.)
Paroxysmální noční hemoglobinurie
Nefrotický syndrom
Obezita

Vysvětlivky:

SLE – systémový lupus erythematoses

Přehled trombofilních stavů smíšené etiologie je v tabulce č. 3 [8].

Tabulka č. 3 – Přehled trombofilních stavů smíšené etiologie

<b>Přehled trombofilii smíšené etiologie</b>
Hyperhomocysteinemie
Mutace MTHFR C677T, A1298C
Nedostatek vitamínu B12, kys. listové
Získaná APC rezistence
F. VIII
Protein akutní fáze
F. IX
Fibrinogen

Vysvětlivky:

APC rezistence - Aktivovaný protein C rezistence

MTHFR - Enzym 5,10-methyltetrahydrofolát reduktáza a její 2 nejčastější mutace:

C667T - substituce nukleotidu C za nukleotid T v pozici 677 nukleotidového řetězce.,

A1298C - substituce nukleotidu A za nukleotid C v pozici 1298 nukleotidového řetězce

### *Nejčastější trombofilní defekty*

Mezi klinicky nejvýznamnější dosud známé defekty trombofilie patří dle klinické významnosti:

- 1.: Antitrombin
- 2.: Aktivovaný protein C rezistence způsobená mutací faktoru V, jejíž příčinou je v naprosté většině mutace faktoru V typu Leiden
- 3.: Mutace protrombinu
- 4.: Deficit antikoagulačních faktorů: protein C, S
- 5.: Hyperhomocysteinémie, jenž může být podmíněna mutací MTHFR C677T či A1298C

Tabulka č. 4 - Relativní riziko venózní trombózy v retrospektivní (LETS) a prospektivní (LITE) studii vyjádřené v % [3]

Rizikový faktor	LETS	LITE
Faktor V. Leiden heterozygot	8.1	3.7
Faktor V Leiden homozygot	8.0	2.4
Protrombin 20210A	2.8	1.9
Deficit proteinu C	3.1	3.4
Zvýšený faktor V	1.3	1.2
Deficit antitrombinu	5.0	5.7
Zvýšený faktor VIII	4.8	2.6
Zvýšený faktor VII	0.8	2.4
Zvýšený faktor IX	2.8	2.9
Zvýšený faktor XI	2.2	2.5
Zvýšený fibrinogen	4.0	0.9
Zvýšený D-dimer	2.5	3.1
Zvýšený homocystein	2.5	1.5

### ***Antitrombin***

Je inhibitor regulující inicializační a prolongační fázy koagulační kaskády. Antitrombin ireverzibilně blokuje aktivované faktory XIIa, XIa, IXa, Xa a trombin. S trombinem tvoří stabilní trombin-antitrombinový komplex.

Jedná se o autozomálně dominantní formu onemocnění s prevalencí 1 na 350 obyvatel. Asi u 55% lidí s vrozeným defektem se vyvine žilní trombóza [18]. První manifestace trombózy může být už v období puberty. Bez zjevné příčiny se objeví trombóza u 40% pacientů po lehčím úraze, ve spojitosti s antikoncepcí a v těhotenství. Porucha se zjišťuje přímým stanovením aktivity antitrombinu. Vrozený nedostatek antitrombinu je způsoben mutacemi v genu pro antitrombin [2].

### ***Aktivovaný protein C rezistence – faktor V. Leiden***

Je třeba říct, že jsou rozdíly v prevalenci nejvýznamnějších trombofilních poruch u jednotlivých etnik. Je známo, že mutace faktoru V Leiden se vyskytuje vzácně u Asiatů či Afričanů. Zato u Kavkazské populace je prevalence mutace faktoru V Leiden významně vyšší – 3 až 15% [9].

Faktor Leiden je zapříčiněn bodovou mutací faktoru V. Následkem záměny aminokyseliny v místě štěpení aktivovaného faktoru V proteinem C, zůstává faktor Va déle v cirkulaci, výsledkem je pokračující tvorba trombinu i vyšší riziko trombózy. Přítomnost této mutace zvyšuje riziko žilní trombózy u heterozygotů 5-10 krát, u homozygotů 50-100 krát [4]. Navíc se zvyšuje riziko retrombózy. Není však rizikovým faktorem pro arteriální trombózu ani pro embolii plic. Laboratorně se stanovuje schopnost aktivovaného proteinu C štěpit faktor V při APTT testu. Specifita je kolem 80%. Existují totiž získané rezistence APC bez Leidenské mutace, které se vyskytují v přítomnosti lupus koagulans nebo v těhotenství, atd. [9].

### ***Mutace protrombinu***

Je dalším závažným defektem s přímým vztahem k žilní trombóze. Tato mutace snad stabilizuje mRNA a tím podporuje vznik většího množství protrombinu. Vyskytuje se asi u 3% zdravé populace a u 6,3% nemocných trombózou. Riziko žilní trombózy je u nositelů této mutace asi 2.8 krát vyšší, retrombózy 5,9x vyšší než u zdravého jedince [2].

### ***Deficit koagulačních faktorů***

Protein C a S jsou glykoproteidy, které jsou inhibitory propagační fáze koagulace. Protein C je aktivován do funkční podoby trombinem a s proteinem S tvoří komplex inaktivující faktor Va a faktor VIIa. Nedostatek proteinu C zvyšuje riziko trombózy 8-10 krát. Prevalence v populaci je 1 na 500 obyvatel a je autozomálně dominantní [9]. Projevuje se vznikem trombózy před 50. rokem, v netypických lokalitách může být příčinou i tepenných trombóz [6].

### ***Hyperhomocysteinémie***

Enzym 5,10-methylentetrahydrofolát reduktáza (MTHFR) katalyzuje konverzi 5,10-methylentetrahydrofolátu na 5-methyl-tetrahydrofolát, který je hlavní formou folátů v lidském organismu. Foláty slouží především jako dárci monokarbonů pro mnohé metabolické reakce včetně methylace homocysteinu a syntézy nukleotidů, neurotransmitterů proteinů a fosfolipidů [6].

Bylo popsáno [14] několik polymorfismů a mutací v MTHFR genu snižujících aktivitu enzymu MTHFR1,2,3. Mezi dvě nejčastější mutace patří substituce nukleotidu C za nukleotid T v pozici 677 nukleotidového řetězce, která má za následek záměnu alaninového zbytku za valinový v pozici 222 aminokyselinového řetězce (ala222val)2 a

záměna nukleotidu A za nukleotid C v pozici 1298 nukleotidového řetězce, která způsobuje záměnu glutamátu za alaninový zbytek v pozici 429 aminokyselinového řetězce (glu429ala)<sup>3</sup>. Důsledkem mutace C677T je modifikace molekuly enzymu a vznik její termolabilní varianty se sníženou aktivitou (prokázáno in vitro).

Nízká aktivita enzymu má pak za následek defekt remethylace s následnou vyšší hladinou aminokyseliny homocysteinu v séru. Zvýšená koncentrace homocysteinu v séru o 20% a více je klasifikována jako mírná, střední nebo těžká forma hyperhomocysteinémie (HHCY)<sup>2,4</sup>. U velmi zvýšených hladin homocysteinu by se měly hledat i jiné mutace než C667T a A1298C [3].

Dědičný defekt MTHFR vede nejčastěji k mírné formě onemocnění a porucha se projeví zejména při současné karenci kyseliny listové. Mírná hyperhomocysteinémie (HHCY) je však vždy výsledkem kombinací vrozených faktorů a vnějších vlivů. HHCY může být rizikovým faktorem pro žilní tromboembolizmus (TEN), trombotické onemocnění tepenného systému či předčasnou generalizovanou aterosklerózou, projevující se mozkovou mrtvicí, infarktem myokardu, embolizací do plicnice nebo sklerotickým a trombotickým onemocněním periferních cév [2].

Vysoká hladina homocysteinu je také rizikovým faktorem vzniku defektů neurální trubice během prenatálního vývoje a dále se diskutuje i jeho možném vlivu na kancerogenezi [6].

K málo často zmiňovaným rizikovým faktorům venosní trombózy patří také krevní skupina. Skupina 0 je spojena s vyšším rizikem trombózy, než skupina non 0 a to z 2% na 4% [9].



### ***Indikace k vyšetřování trombofilních stavů***

V indikaci k vyšetřování trombofilních stavů je třeba tuto indikaci posuzovat komplexně, je tedy třeba vzít v úvahu 2 aspekty: pravděpodobnost záchytu trombofilního stavu u dané osoby a praktický dopad zjištěných laboratorních výsledků. Identifikace trombofilního faktoru s následnou dlouhodobou antikoagulační terapií je nežádoucí pro vyšší riziko krvácení, avšak znalost rizikového faktoru a prevence je důležitá v rizikovém období pacienta [3].

Každé vyšetření má význam jedině tehdy, ovlivní-li jeho výsledek naše další rozhodování. Z tohoto pohledu a vzhledem k multifaktoriální patogenezi trombózy je naše znalost přítomnosti trombofilie významná hlavně u dosud asymptomatických osob s očekávaným nebo již aktuálním výskytem dalších činitelů zvyšujících riziko trombózy.

Jako efektivní by se tedy mohlo jevit například vyšetření žen před prvním nasazením hormonální antikoncepce nebo před plánovaným těhotenstvím. Jednorázové vyšetření u geneticky závislých trombofilií nám dává informaci pro celý další život využitelnou během gravidit, při úvahách o hormonální antikoncepci, opakovaných trombózách dolních končetin, či atypických trombózách.

Na druhé straně pacientům, kteří mají z jakéhokoli důvodu indikovanou dlouhodobou antikoagulační léčbu (např. pro umělou chlopenní náhradu), znalost trombofilního stavu již nepřináší žádný další užitek.

Komplexní vyšetření trombofilních stavů je však nákladné a plošný screening u mladých žen před nasazením hormonální antikoncepce je podle ekonomických výpočtů málo efektivní [5].

Kromě výše uvedeného aspektu je tedy třeba vzít v úvahu také pravděpodobnost pozitivního nálezu.

Indikace vyšetření trombofilií na základě vysoké pravděpodobnosti záchytu jsou osoby, které měly některý následující stav [11]:

- žilní tromboembolizmus před 45. rokem
- opakovaný žilní tromboembolizmus
- trombóza v neobvyklé lokalizaci
- tepenná trombóza před 35. rokem věku
- tromboembolická příhoda spojená s pozitivní RA u přímých příbuzných
- opakovaný spontánní potrat nebo předčasný porod
- přímí příbuzní osob s vrozenou trombofilií
- trombóza vzniklá při účinné antikoagulační léčbě

Důvody k testování rodin symptomatického pacienta [18].

Identifikace genetické predispozice může:

- Snížit možný výskyt venosní trombózy v rizikové rodině.
- Snížit výskyt venosní trombózy obecně v populaci.
- Pomoc postižené rodině pochopit familiární nemoc, kterou postižený jedinec trpí.
- Nastolit adekvátní antitrombotickou profilaci v zátěžových situacích.
- Zahájit další prevence ve smyslu kontrol krevního tlaku, krevních lipidů.
- Příležitost k intervenci obezity a kouření.
- Odstranit nepřiměřený stres z nemoci [3].

### ***Primární prevence trombóz při trombofilních stavech***

V následující tabulce [13] jsou uvedena procenta četnosti tromboembolických příhod. Smyslem primární prevence je snížení rizika provokované trombózy a její profylaxe, kterou je nutno zvážit, aby byl benefit z léčby větší než riziko samotné profylaxe.

Tabulka č. 5 - Relativní riziko 1. trombo-embolické příhody u jednotlivých trombofilních stavů [13]

<b>Trombofilie</b>	<b>Relativní riziko v %</b>
Deficience antitrombinu	8 – 10
Deficience antitrombinu I. typ	25 – 50
Deficience proteinu C	7 – 10
Deficience proteinu S	8 – 10
Faktor V Leiden heterozygot	3 – 7
Faktor V Leiden homozygot	80
Protrombin 20210A heterozygot	3
Zvýšená aktivita faktoru VIII	2 – 11
Zvýšená aktivita faktoru IX	2 – 3
Zvýšená hladina faktoru IX	2
Hyperhomocysteinemie	2,5 – 4
Antifosfolipidové protilátky celkem	1,6
Antifosfolipidové protilátky vysoký titr	3,2
Lupus antikoagulans	11

Vzhledem k riziku krvácivých komplikací při dlouhodobé antikoagulační léčbě není t. č. považována dlouhodobá farmakologická profylaxe trombofilii u dosud asymptomatických nosičů za indikovanou, a to ani v případě deficience antitrombinu I. typu. Je však doporučena důsledná profylaxe ve všech rizikových situacích, a to i těch méně rizikových, jako např. let delší než 6 hodin, imobilizace delší než 72 hodin, sádrová fixace distálně od kolene, nekomplikovaná laparoskopická chirurgie či artroskopie kolenního kloubu, porod a šestinedělí apod. [4].

### ***Sekundární prevence trombóz při trombofilních stavech***

Riziko recidivy trombóz je ovlivněno jak přítomností trombofilního stavu, tak řadou dalších faktorů.

Po prodělané tromboembolické příhodě je sekundární profylaxe zajištěna standardně antikoagulační léčbou warfarinem po dobu 3–6 měsíců. Po uplynutí této doby jsou možné 2 přístupy:

1. pokračování v antikoagulační léčbě warfarinem,
2. postupné ukončení léčby a důsledná profylaxe v rizikových situacích.

Rozhodnutí by mělo být individuální, založené na zvážení rizika krvácení při dlouhodobé antikoagulační léčbě a rizika recidivy trombózy.

Riziko recidiva trombózy u pacientů s provokovanou trombózou s již odeznělým vyvolávajícím faktorem je podstatně menší než u osob s idiopatickou příhodou nebo s přetrvávajícím vyvolávajícím faktorem.

Pacienti s první provokovanou trombózou mají bazální riziko rekurence nízké, ukončují zpravidla léčbu po 6 měsících, a to i v přítomnosti heterozygotní mutace faktoru V Leiden nebo jiné méně rizikové trombofilie [16].

### ***Volba antikoncepce a trombofilie***

Vyšší riziko trombembolie spojené s užíváním hormonální antikoncepce, je známo již mnoho let. Riziko je přitom přímo úměrné dávce estrogenerů a je vyšší u preparátů s gestageny III. generace. Spolupůsobení hormonální antikoncepce a trombofilních stavů je sice dostatečně prokázán, nicméně praktická doporučení jsou předmětem trvajících diskuzí.

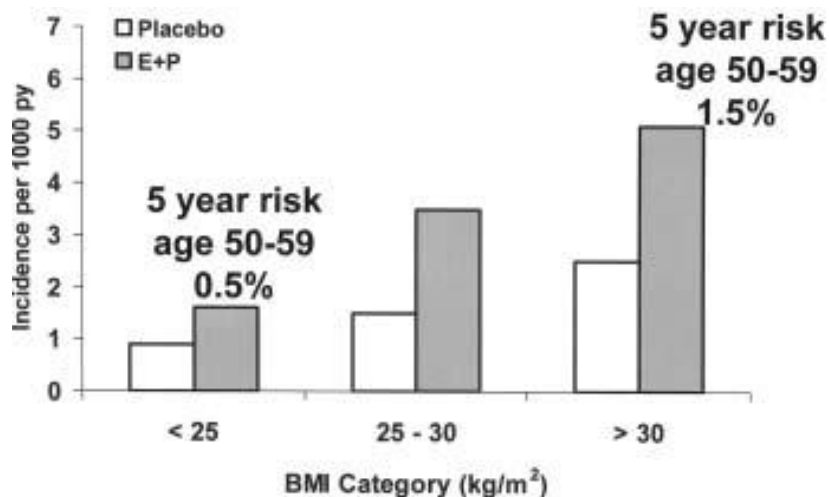
U osob s opakovanými trombózami nebo s přítomností vysoce rizikové trombofilie (deficience antitrombinu, antifosfolipidový syndrom, homozygotní mutace faktoru V Leiden) hormonální antikoncepci nelze doporučit [16].

U žen s prodělanou idiopatickou tromboembolickou příhodou užívajících dlouhodobě warfarin nemůžeme považovat hormonální antikoncepci za kontraindikovanou, protože dlouhodobá antikoagulační léčba jim zajišťuje dostatečnou protekci proti trombóze.

Je ovšem nutno pečlivě tyto ženy zajistit nízkomolekulárním heparinem (LMWH) v době nuceného přerušení antikoagulační léčby warfarinem (např. v perioperačním období). [19].

U dosud asymptomatických žen s méně rizikovými trombofiliemi doporučujeme vysvětlit míru rizika spojeného s hormonální antikoncepcí a nechat rozhodnutí o formě antikoncepce na nich. V případě, že se rozhodnou pro hormonální antikoncepci, doporučujeme preparát s nízkým obsahem estrogenu a bez gestagenu III. generace [19].

Protože riziko venosní trombembolie významně stoupá s věkem, je estrogenní substituce u postmenopauzálních žen s trombofilním faktorem, považována za kontraindikovanou. V této věkové kategorii je dokonce provedení screeningu trombofilních faktorů před uvažovanou náhradní léčbou estrogeny považováno za ekonomicky efektivní. Dokumentuje to i studie Women's Helat Initiative, riziko postmenopauzální hormonální terapie estrogenem a progesteronem s ohledem na BMI, kde riziko vzrostlo z 0,5% na 1,5% [5].



### ***Těhotenství a trombofilie***

Těhotenství je charakterizováno nakupením několika mechanismů zvyšujících riziko trombózy, takže výskyt trombembolií během těhotenství je 6–10x vyšší než u stejně starých netěhotných žen. Venózní trombembolie se manifestuje u 1 z 1000 gravidit a plicní embolie představuje v rozvinutých zemích nejčastější příčinu úmrtí ve spojení s graviditou a šestinedělím. Riziko je vyšší u žen nad 35 let, u černošek, obézních, nosiček vrozených trombofilií, u pacientek se srdečními chorobami a je vyšší během šestinedělí [15].

Níže je shrnut vztah nejvýznamnějších trombofilií k výskytu trombózy v těhotenství.

Tabulka č. 6 - Riziko trombo-embolie u gravidních nosiček trombofilií [15]

<b>Pravděpodobnost TEN na 1000 gravidit</b>	
Heterozygotní f. V Leiden	2 – 3
Homozygotní f. V Leiden	40
Heterozygotní Pro	3 – 5
Smíšený heterozygot f.V Leiden+Pro	10 – 50
Deficit antitrombinu	4 – 333
Deficit proteinu C	1 – 9
Deficit proteinu S	1 – 3

Kromě žilního tromboembolizmu se trombofilní stavy v graviditě mohou manifestovat i dalšími komplikacemi, jejichž společným patogenetickým mechanismem je trombóza v placentárním řečišti. Jde o spontánní potrat, porod mrtvého plodu, preeklampsii, abrupci placenty.

U gravidních žen s deficiencí antitrombinu, deficiencí proteinů C a S, homozygotní mutací f. V Leiden nebo Pro 20210A, smíšenou heterozygotní mutací f. V Leiden + Pro 20210A a u žen s antifosfolipidovými protilátkami ve vysokém titru a/nebo lupus antikoagulans je indikována profylaxe LMWH /nízkomolekulární heparin/ po celou dobu gravidity a šestinedělí [5].

U žen, které již prodělaly před otěhotněním tromboembolickou příhodu, je indikována profylaxe během celé gravidity v případě idiopatického venozního trombembolizmu. U žen s anamnézou provokované trombózy podmíněné méně rizikovou trombofilií, vzniklého bez souvislosti s graviditou nebo hormonální antikoncepcí, je doporučeno individuální zahájení profylaxe LMWH, většinou kolem 20. týdne těhotenství. U žen s rekurentními spontánními potraty (3 a více) v 1. trimestru a LPT je indikována acetylsalicylová kyselina a od 8. týdne současně LMWH [16].

### ***Prognostické informace po flebotrombóze***

Většina ŽT jedné nebo dvou lýtkových žil probíhá asymptomaticky a často dojde k spontánní rekanalizaci. Při proximálních ŽT, i když jsou adekvátně léčeny, dochází k úplnému rozpuštění trombu asi jen u 10 % nemocných. Recidivy ŽT se objeví do 5 let v 25 %, do 8 let v 30 %. Asi u 80 % nemocných se posttrombotický syndrom objeví do 2 let. Riziko recidiv je zvýšeno u nemocných s maligním onemocněním a při přítomnosti klinických a genetických rizikových faktorů [22].

### ***Komplikace flebotrombóz***

#### **I. Chronická žilní insuficience**

Je následek akutní žilní trombózy, vzácně rozsáhlých varixů s insuficiencí spojek projevující se otokem, pigmentacemi, trofickými změnami kůže, podkožními záněty nebo bércovým vředem.

Prevalence: muži 1–2 %, ženy 2–3 %, žilní vředy muži 0,1 %, ženy 0,3 %. V 90 % jako následek akutní žilní trombózy [22].

Vede k selhávání tzv. svalové žilní pumpy, která výrazně snižuje žilní tlak při žilní hypertenzi. Žilní hypertenze je příčinou zvýšené filtrace z kapilár do tkáně, vzniku otoků, ukládání fibrinu perikapilárně, kapilárním extravazátům, pigmentacím a nekrotickým. Ke klinickému obrazu patří otok, pigmentace, corona phlebostatica – rozšířené žíly kolem vnitřního kotníku, podkožní zánět, atrofie kůže, ekzém, ulkus či kolaterály.

Při diferenciální diagnostice vředů je třeba odlišit vředy žilního původu od nekrotického ischemického původu (vyšetřit tepennou cirkulaci) a od vředů smíšeného původu, hypertenzního vředu, chronických zánětů, neoplastických a traumatických vředů [6].



### Vyšetřovací metody

- a. určit, zda se jedná o postižení hlubokých nebo povrchových žil a spojek,
- b. odlišit obliteraci hlubokých žil od rekanalizace,
- c. Určit, zda se nejedná o akutní ŽT nasedající na starý trombus,
- d. posoudit, kde je porucha lokalizovaná a její stupeň.

### **Klasifikace chronické žilní insuficience [22].**

Stadium I:	mírný	otok,	corona	flebostatica		
Stadium II:	výrazný	trvalý	otok,	pigmentace,	podkožní	záněty
Stadium III:	vřed přítomný nebo zhojený					

Léčba je dlouhodobá, vyžaduje spolupráci nemocného, základem léčby je komprese elastickým obinadlem nebo kompresivní punčochou – kompresivní třída II (30–40 mm Hg), při vředu koncentrace komprese do místa vředu (houbička, nášlapné vaky). Dále je nutno se vyvarovat dlouhého stání, těžké práce, cvičení, nadměrnému pohybu končetin, plavání, korekce váhy a polohování.

- a. Medikamentózní léčba: ovlivňuje převážně mikrocirkulaci. Rutin a jeho deriváty (Venoruton, Cilkanol, Venosan, Detralex), aescin (Reparil, Yelon), glukofuranosid (Glyvenol), calcium dobesilát (Doxium, Danium), většina snižuje propustnost kapilár a některé mají též protizánětlivý účinek.
- b. Lokální ošetření vředů:
  - odstranění nekrotických částí
  - při pozitivním bakteriologickém vyšetření podávat antibiotika celkově i místně, dále podávat nescifické protizánětlivé léky.
- c. Chirurgická léčba: nutná flebografie. Při průchodném hlubokém žilním systému odstranit povrchové varixy insuficientní spojky, kožní štěpy na vředy. U nás zatím málo prováděné operace na hlubokých žilách (plastiky insuficientních chlopní, transplantace chlopní atd.) [9].

Prevenčí chronické žilní insuficience je prevence žilní trombózy a její efektivní léčba. Vzhledem k málo úspěšné léčbě akutní ŽT je dnes v běhu rozsáhlá studie o použití řízené trombolytické léčby akutní ŽT.

## **II. Plicní embolie**

Plicní embolii (PE) lze popsat jako uzávěr plicní cévy s následným postižením plicního řečiště. Plicní embolie je nejčastěji důsledkem hluboké žilní trombózy, kdy dojde k utržení krevní sraženiny a následnému ucpání plicní cévy. Ojedinele může být i důsledkem jiných příčin (embolie tuková, embolie vzduchem).

Většina plicních embolií se vyskytuje podle klinických dat ve věkové skupině 60–70 let, dle pitevních nálezů pak ve věkové skupině 70–80 let. Nejčastějším zdrojem plicní embolie jsou trombózy hlubokých žil dolních končetin (u 85% nemocných), u dalších nemocných bývají zdrojem embolie pánevní žíly, ledvinné žíly, pravé srdce, aj [16].

Závažnost akutní plicní embolie závisí na velikosti uzávěru plicního řečiště, na rychlosti uzávěru a na předchozím stavu srdce a plic. U pacientů bez předchozího srdečního a plicního onemocnění je třeba vyvolat obstrukci 50 % plicního cévního řečiště k tomu, aby došlo k výraznému navýšení odporu v plicním řečišti a zvýšení práce pro srdce. U kardiaků nebo u nemocných s dřívějším plicním onemocněním postačí i menší uzávěr plicní cirkulace k vyvolání srdečního selhání. Klinicky je plicní embolie stav charakteristický náhle v klidu vzniklou dušností (u 90–95% pacientů). Méně často je přítomna bolest na hrudi, suchý dráždivý kašel nebo krátkodobá porucha vědomí [4].

## **III. Posttrombotický syndrom**

Pod pojmem posttrombotický syndrom rozumíme soubor příznaků, které se mohou vyskytovat po prodělané žilní trombóze. Mezi tyto typické příznaky patří otok celé dolní končetiny se známkami rozšíření povrchových žil a vznikem sekundárních varixů. Dále se postupně vytváří trofické změny na kůži, její atrofie a ukládání hemosiderinu

v podobě rezavé pigmentace. Mohou se vyskytovat čerstvé petechie, často s infikovanými ekzematózními změnami a rozsáhlými nehojícími se bércovými vředy. Subjektivně pociťuje člověk trvalé napětí v končetině a bolesti při chůzi (žilní klaudikace). Příčinou posttrombotického syndromu je žilní hypertenze, která vzniká v důsledku přetrvávajících žilních obstrukcí a poškození žilních chlopní nepodílejících se na usměrnění toku krve (chlopenní reflux). Posttrombotický syndrom je příčinou vysokého stupně chronické socio-ekonomické morbidity [9].

#### **IV. Komplikace svým umístěním**

Trombózy se mohou vyskytnout i na atypických místech - méně frekventovaných. O to horší je diagnostika - méně se na tyto lokalizace myslí. Mezi tyto vzácné lokalizace patří trombózy:

- V. jugularis nebo mozkového sinu
- Pottetův von Schroetterův syndrom: trombóza v. axillaris nebo v. subclavia. Tato trombóza bývá typická u mladých lidí při sportu.
- Trombóza horní duté žíly, příčinou je často maligní proces?
- Trombóza mesenterická, portální, lienální žíly vyvolá obraz náhlé příhody břišní
- Trombóza renálních žil
- Phlegmasia caerulea dolens: fulminantní trombóza hlubokých žil na jedné končetině se silnými bolestmi, tmavomodrým zbarvením [12]

#### **V. Komplikace samotné léčby**

Závažným problémem léčby kumarinovými preparáty a nastavení režimu léčby, jsou komplikace léčby. Především krvácení, ale i warfarinem navozená kožní nekróza, selhávání léčby, které je pozorováno především u nemocných se solidními nádory, a teratogenní účinky warfarinu. Krvácení bývá u nemocných pozorováno v 7 % případů,

u 0,7 % dokonce fatální. Výskyt kožní nekrózy souvisí s kolísáním aktivity proteinu C, kterou warfarin jako první snižuje (na rozdíl od následného snížení dalších proteinů krevního srážení). K selhávání léčby pak dochází tehdy, kdy buď není nastaveno terapeutické rozmezí, a nebo u nemocných se solidními nádory, kdy je krevní srážlivost aktivována nadměrnou expresí tkáňového faktoru (TF) a kdy warfarin na rozdíl od heparinu nestimuluje dostatečné uvolnění specifického inhibitoru TF.<sup>23</sup> Teratogenní účinek warfarinu bývá pozorován, podává-li se ženě v 6.–12. gestačním týdnu [20].

### **Posudkové hledisko při flebotrombózách**

Od roku 2009 s platností nové vyhlášky č. 359/2009 Sb. o důchodovém pojištění se zásadním způsobem změnil i systém posuzování zdravotního stavu. Z filozofie zákona o důchodovém pojištění vyplývá, že invalidní důchody (plné i částečné) jsou náhradou ztracených pravidelných výdělků, nikoliv kompenzací vrozeného nebo získaného zdravotního postižení.

Proto také invaliditu nelze chápat jen jako vyjádření určitého druhu nebo stupně postižení (souboru diagnóz), ale jako patologický stav tělesných nebo duševních sil pojištěnce, který dlouhodobě snižuje jeho výdělečnou schopnost na míru stanovenou tímto zákonem. Základem posuzování zdravotního stavu je zjišťování zbývajících pracovního potenciálu. Pracovní potenciál je integrál všech pro práci významných fyziologických a psychických vlastností a schopností organismu.

Základním posudkovým kritériem při určování míry poklesu schopnosti soustavné výdělečné činnosti je dlouhodobě nepříznivý zdravotní stav posuzovaného, který musí být doložen podrobnými funkčními vyšetřeními, kvantifikujícími dostatečně míru poruchy zdraví pojištěnce a umožňující spolehlivé zjištění údajů vzniku invalidity. Dále je nutné znát výdělečné činnosti vykonávané posuzovaným před vznikem onemocnění např. dosažený stupeň vzdělání, zkušenosti, znalosti a schopnost rekvalifikace.

Všechny tyto skutečnosti jsou pro posouzení invalidity významné, protože je třeba určit, jak a které zdravotní postižení mající dlouhodobě nepříznivý charakter ovlivňuje pracovní potenciál nemocného a také, jaký mají tyto skutečnosti dopad na pojištěncovo zdravotní postižení.

Pro účely posouzení poklesu soustavné výdělečné činnosti pojištěnce se touto schopností rozumí schopnost pojištěnce vlastní prací dosáhnout výdělek odpovídající jeho tělesným, smyslovým a duševním schopnostem. Pro stanovení procentní míry poklesu schopnosti soustavné výdělečné činnosti je nutné určit zdravotní postižení, které je příčinou dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu (tj. nepříznivý zdravotní stav, který podle poznatků lékařské vědy má trvat déle než jeden rok).

Je-li těchto zdravotních postižení více, jednotlivé procentní hodnoty poklesu schopnosti soustavné výdělečné činnosti se nesčítají. V tomto případě se určí, které zdravotní postižení je rozhodující příčinou dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu a procentní míra poklesu schopnosti soustavné výdělečné činnosti se stanoví podle tohoto zdravotního postižení, a to se zřetelem k závažnosti ostatních zdravotních postižení.

V případě, že příčinou dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu pojištěnce je zdravotní postižení, které s ohledem na jeho předchozí výdělečné činnosti, dosažené vzdělání, zkušenosti, znalosti a schopnost rekvalifikace se způsobuje pokles schopnosti soustavné výdělečné činnosti větší, než odpovídá horní hranici procentního rozmezí, lze tuto horní hranici zvýšit až o 10 procentních bodů.

### **Pokles pracovní schopnosti a vyjádření stupně invalidity**

- **1. stupeň** - pokles nejméně o 35 % a nejvýše o 49 %,
- **2. stupeň** - pokles nejméně o 50 % a nejvýše o 69 %,
- **3. stupeň** - pokles nejméně o 70 %

Pro trombózy dolních končetin a jejich následky vycházíme z přílohy k vyhlášce 359/2009 Sb., oddílu B písmene 10:

Posudkové hledisko vychází z klasifikace CEAP, přičemž se bere v úvahu rychlost vzniku, rozsah postižení, přínos zavedené terapie, pohyblivost a celkovou výkonnost.

V roce 1994 byla mezinárodní komisí amerického venózního fóra vyvinuta klasifikace CEAP (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology), jež je dodnes užívána ve většině klinických přednášek a sdělení týkajících se chronického onemocnění žil (CVD, chronic venous disorders).

Zjednodušenou CEAP klasifikaci lze nastínit následovně:

Třída C popisuje klinické projevy onemocnění. Je označena indexem nabývajícím hodnot 0–6,0. To reprezentuje škálu, na které 0 znamená klinicky absenci známek venózního onemocnění a 6 znamená přítomnost aktivního venózního vředu.

Etiologická klasifikace je zahrnuta pod písmenem E a je značena indexem c, p, s nebo n (c – kongenitální, p – primární, s – sekundární, n – etiologie neznáma).

Třída A se zabývá anatomickou klasifikací a má indexy s (superficiální žíly), p (perforátory), d (hluboké žíly) a n (neidentifikováno).

Poslední třída P popisuje patofyziologii. Užívá indexy r (reflux), o (obstrukce), r,o (reflux a obstrukce), n (patofyziologický podklad nebyl identifikován).

Písmeno 10a až 10d vyjadřuje stupeň invalidity v procentech:

10a bez podstatného omezení funkce C 0-1 dle CEAP 5-10%

10b stadium s lehkým omezením funkce C 2-3 CEAP 20-30%

10c stadium se středně těžkým omezením funkce a výkonnosti C4-5 40-50%

10d těžké omezení funkce, výkonu a pohyblivosti C6 50-70%

Podíl kardiovaskulárních chorob na celkové úmrtnosti v ČR představuje 53,4%, invalidní důchody přiznané na podkladě kardiovaskulárních onemocnění představuje 33,1% a 25,2% tvoří částečné důchody [14].

## **Cíl práce**

- 1.: Zjistit možnosti stratifikace a depistáže geneticky zatížených pacientů k trombofiliím v ordinaci praktického lékaře
- 2.: Zdokumentovat dobu neschopnosti u postižených pacientů a jejich další pracovní zařazení
- 3.: Vyhodnotit ekonomickou náročnost screeningového vyšetření a porovnat s ekonomickými ztrátami u proběhlých trombóz.

## ***Hypotézy:***

- 1.: V ordinaci praktického lékaře lze provádět selekci rizikových pacientů s velkou výtěžností
- 2.: Ekonomicky je výhodné pacienty začlenit do profylaktického programu, než léčit důsledky nemoci



## ***Metodika:***

Použité metody:

A.

Strukturovaný rozhovor probíhal podle otázek, jejichž formulace, struktura i pořadí byly přesně určeny a předem připraveny. Rozhovor měl za úkol vytřídit pacienty, kteří mohli být zařazeni do dalšího výzkumu. Do jisté míry šablonovitý postup může vést k získání nepřesných a neúplných údajů. Tato slovní metoda měla ale zabezpečit stejný přístup ke všem pacientům, a tím se vyvarovat chyb při rozhovoru. Jak víme, nejčastější chybou je sugesce. Cílem bylo vybrat pacienty, kteří měli trombózu nebo embolii bez souvislosti s jasným zevním faktorem – imobilizací, operací, dále pak ženy, které měly opakované potraty. Do výzkumu jsem si přizval i rodinné příslušníky, u kterých se vyskytla trombóza, a ženy, které absolvovaly 2 nebo více potratů. Rozhovorem vybraní respondenti pokračovali v kvalitativním výzkumu. Velikost dotazovaného souboru představovalo 2764 pacientů, do hematologického vyšetření potom pokračovalo 151 pacientů, z toho 106 žen, 45 mužů, jejichž průměrný věk byl 44 let.

B.

### ***Hematologické vyšetření***

koagulační vyšetření

ba: QUICK,

bb: APTT,

bc: molekulárně-genetické vyšetření,

bd: statistické zhodnocení

### ***QUICK: protrombinový čas, PT***

Tromboplastinový test (protrombinový test, Quickův test) patří mezi skupinové koagulační testy, jež monitorují zevní koagulační systém (tj. faktory VII, X, II, ale i faktor V a fibrinogen). Po přidání tkáňového tromboplastinu a  $\text{Ca}^{2+}$  k testované plazmě měříme čas potřebný k vytvoření koagula. Výsledky se vyjadřují v sekundách, jako poměr R časů testované plazmy a plazmy normálu, jako početní zlomek normální hodnoty, nejčastěji jako INR (mezinárodní normalizovaný poměr).  $\text{INR} = \text{R}^{\text{ISI}}$ , kde ISI je mezinárodní index citlivosti. INR slouží k vyjadřování výsledků PT u pacientů léčených antagonisty vitamínu K kumariny. Prodloužení časů je při nedostatku faktorů zevní koagulační cesty, u léčby antagonisty vitamínu K, u DIC, v přítomnosti inhibitorů a u jaterních onemocnění [25].

### ***APTT: aktivovaný parciální tromboplastinový čas***

Aktivovaný parciální tromboplastinový test (APTT) je základním koagulačním testem, který patří mezi skupinové testy. Monitoruje vnitřní koagulační systém - faktory XII, XI, IX, VIII, prekalkrein a vysokomolekulární kininogen, při současně prodlouženém protrombinovém testu i faktor X event. faktor II a fibrinogen. Přidáním parciálního tromboplastinu (kefalinu) a  $\text{Ca}^{2+}$  dochází k aktivaci koagulačního systému vnitřní cestou. K urychlení aktivace se přidává aktivátor (kaolin, křemičitany, kyselina elagová). Výsledky se vyjadřují v sekundách nebo jako poměr R časů testované plazmy a plazmy kontrolní. Prodloužení APTT může být nejčastěji způsobeno vrozeným nebo získaným nedostatkem faktorů vnitřní koagulační cesty, přítomností specifického nebo nespecifického inhibitoru nebo přítomností heparinu [20].

C:

***Molekulárně - genetické vyšetření***

ba: mutace f. V Leiden (G1621A)

bb: mutace protrombinového genu (G20210A)

bc: polymorfismus MTHFR (methylentetrahydrofolátreduktasa)( C677T)

bd: polymorfismus MTHFR (methylentetrahydrofolátreduktasa) (A1298C)

Dnes nejužívanější metody v diagnostice jsou založeny na polymerázové řetězové reakci (PCR, z anglického Polymerase Chain Reaction), při které dochází k replikaci molekuly DNA, která pravidelně nastává v živých buňkách před jejich rozdělením na dvě nové (dceřiné) buňky. Při PCR je tato replikace uměle navozena ve zkumavce (in vitro) a její průběh je kontrolován změnami teplot. Předpokladem pro to je zajištění optimálního prostředí pro reakci, včetně velmi přesné kontroly teploty v jejím průběhu, dodání potřebných stavebních kamenů pro vytvoření kopírované DNA a zejména dodání malých kousků DNA tzv. primerů, které jsou schopny takovou reakci zahájit. Výhody spočívají především ve vysoké specifitě, citlivosti, možnosti standardizovaného přístrojového provedení s minimálním množstvím biologického materiálu potřebného k vyšetření. Ve svých důsledcích se tyto výhody projeví včasnou a přesnou diagnostikou při respektování komfortu pacienta [17].

Vyšetření QUICK a APTT byla prováděna v hematologické laboratoři Nemocnice Prachatice, molekulárně-genetické vyšetření bylo provedeno na pracovišti molekulární genetiky v nemocnici v Českých Budějovicích. Ke genetickým vyšetřením byli přizváni i přímí geneticky příbuzní pozitivních pacientů.

#### ***D. Statistické zhodnocení***

Statistické zhodnocení bylo provedeno ve spolupráci s Matematicko- fyzikální fakultou JČU České Budějovice, Ing. Rostem. Byl použit program Statistica.

K testování jsme použili Fischerův exaktní test, na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$ , tj. s 95% spolehlivostí. Dále jsme prováděli analýzu dat prostřednictvím klasifikačních stromů – prediktivní model, který zobrazuje data v podobě stromu, kde každý uzel určuje kritérium pro následné rozdělení dat do jednotlivých větví.

#### ***Charakteristika výzkumného souboru***

Výzkum proběhl v letech 2007-2009 v rámci mého obvodu praktického lékaře pro dospělé. Do dotazníkové části bylo zahrnuto celkem 2764 pacientů. Všichni pacienti byli zaregistrováni v době výzkumu v mé ordinaci praktického lékaře pro dospělé. Věkové rozmezí pacientů bylo od 18-ti let do 96-ti let. Z tohoto souboru muži představovali 52%, ženy 48%. Do hematologického a molekulárně-genetického výzkumu bylo zařazeno 151 pacientů na základě dotazníkového třídění. V souboru bylo 106 žen a 45 mužů. Celkový průměrný věk byl 44 let, z toho průměrný věk žen činil 41,4 let a průměrný věk mužů 50,2 let. Ze 106 žen kontraceptiva užívalo 67 žen, tj. 63%.

## **Vlastní výsledky:**

### ***Část I – DOTAZNÍK***

Dotazník byl konstruován tak, aby pacienti pochopili podstatu otázek, o jakou problematiku jde, a tím se vytřídily rizikové faktory.

- Otázka č.1: Víte co je trombóza?
- Otázka č.2 Měl/a jste trombózu dolních končetin?
- Otázka č.3 Měl/a jste plicní embolii?
- Otázka č.4: Měl/a jste trombózu před 45. rokem života?
- Otázka č.5: Vyskytly se u Vás /v rodině/ opakované potraty?
- Otázka č.6: Objevila se u Vás trombóza v souvislosti s operací, znehybněním?

Otázka č. 1:

Víte co je trombóza?

Dotaz měl ověřit, zda-li pacient pochopil obsah slova „trombóza“. Cílem bylo vyhnout se klamně pozitivním, či klamně negativním odpovědím. V případě, že pacient plně nevěděl, na co se tážeme, sestra podala vysvětlení podstaty onemocnění.

Tabulka č. 7 – Počet dotazovaných pacientů (n= 2764)

<b>Věková kategorie</b>	<b>20-35 let</b>	<b>36 – 50 let</b>	<b>51 a více</b>	<b>Celkem</b>
Správná odpověď	197	248	213	<b>658</b>
Špatná odpověď	570	995	541	<b>2106</b>

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka č. 7 vyjadřuje počet správných a nesprávných odpovědí rozdělených do tří věkových skupin

Z tabulky je vidět významný podíl nesprávných odpovědí, 2/3 dotazovaných nevědělo, co je trombózaa nebo si termín trombóza mylně pletli s jinými termíny jako např.: infarkt nebo mozková příhoda.

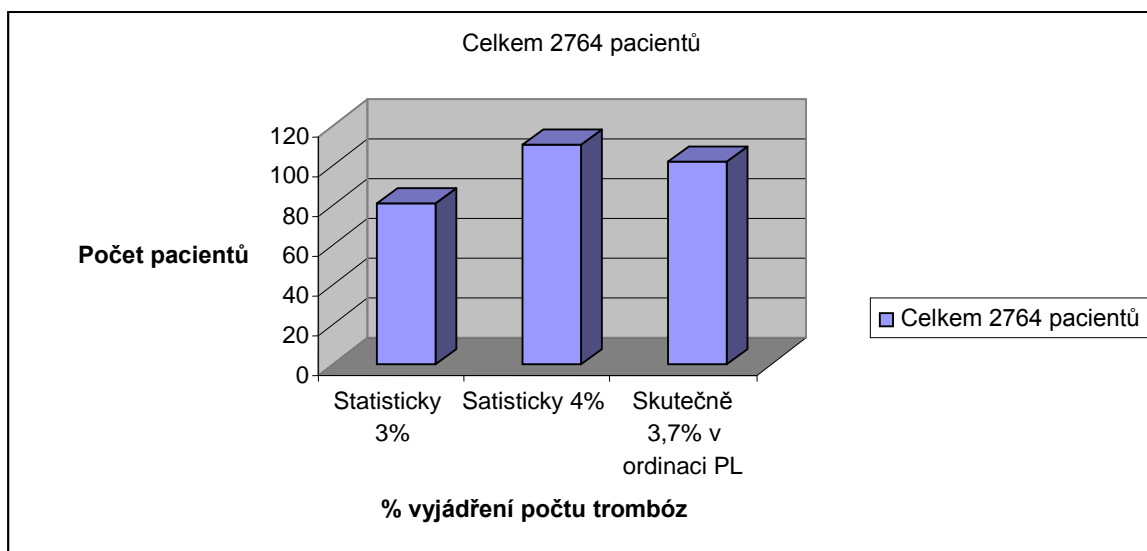
Otázka č. 2:

Měl jste trombózu dolních končetin?

Otázka sloužila již k přímé selekci pacientů s pozitivní anamnézou trombózy. Tito pacienti byli zařazeni do kvalitativního výzkumu.

Skutečný výsledek v ordinaci praktického lékaře je 102 respondentů z celkového počtu 2764 pacientů, kteří odpověděli pozitivně, že měli trombózu dolních končetin.

Graf č. 1 – Grafické porovnání procentuálního počtu trombóz statisticky se skutečností v ordinaci praktického lékaře



Zdroj: vlastní výzkum

Vysvětlivky:

PL – Praktický lékař

Osa x – procentuelní vyjádření počtu pacientů s trombózou

Osa y – počet respondentů

Otázka č. 3:

Měl jste plicní embolii?

Dotaz byl rozšířen o anamnestické pátrání v dokumentaci, zda se zachytí kardiální příčina embolie, či nikoli. Pacienti s potvrzenou kardiální příčinou plicní embolie nebyli dále zkoumáni. V případě, že se nebylo možno dopátrat jednoznačné příčiny, buď pro chybějící dokumentaci nebo horší compliance s pacientem, pokračovalo se s pacientem ve výzkumu.

Tabulka porovnává počet pacientů s trombózou a pacientů s plicní embolií z výzkumného souboru 2764 pacientů.

Tabulka č. 8 - Porovnání počtu pacientů s trombózou a pacientů s plicní embolií v ordinaci PL

<b>Onemocnění</b>	<b>počet pacientů</b>
Plicní embolie	19
Embolie při trombóze	7
Trombóz celkem	102

Zdroj: vlastní výzkum

Vysvětlivky:

PL – praktický lékař



Otázka č. 4:

Měl jste trombózu před 45. rokem života?

Počet pacientů s trombózou z výzkumného souboru v ordinaci praktického lékaře celkem a počet trombóz před 45. rokem života.

Tabulka č. 9 – Počet pacientů s trombózou

<b>Trombóza</b>	<b>počet pacientů</b>
Celkem v souboru PL	102
před 45 rokem	36

Zdroj: vlastní výzkum

Vysvětlivky:

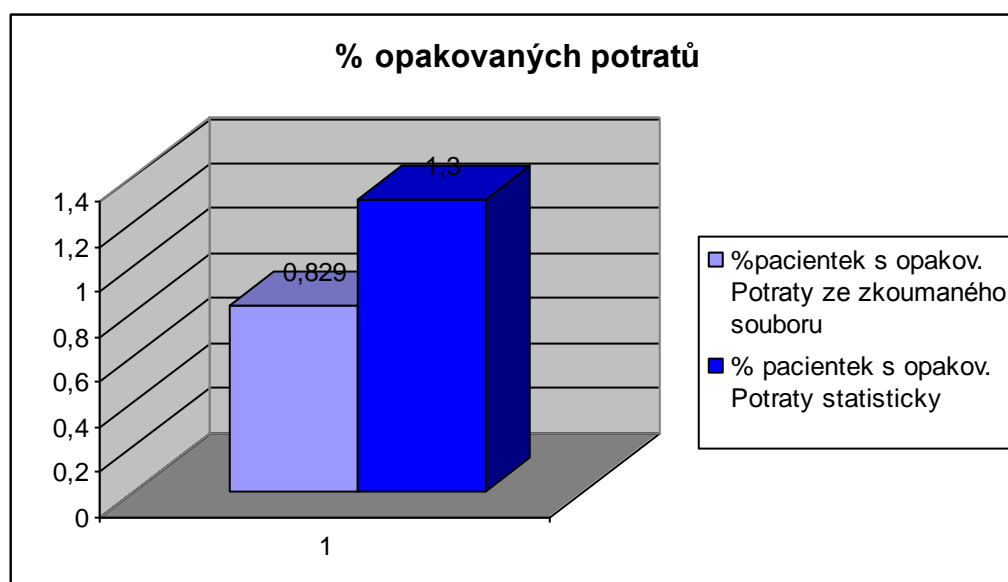
PL – praktický lékař

Otázka č. 5:

Vyskytly se u Vás - v rodině opakované potraty?

Z celkového počtu dotazovaných pacientů bylo 1326 žen, opakované potraty prodělalo celkem 11 žen. Tyto ženy byly zařazeny do dalšího výzkumu – graf č.2.

Graf č. 2 - Vyjádření opakované potratovosti v procentech



Zdroj: vlastní výzkum

Potratovost statisticky je 3,2%. Opakovaná potratovost 1.2%. V našem souboru opakovanými potraty trpělo 0.829% žen.

Otázka č. 6:

Objevila se u Vás trombóza v souvislosti s operací, znehybněním?

Z celkového počtu dotazovaných pacientů 14 osob odpovědělo kladně.

## Část II – Krevní vyšetření

Do části II. bylo z celkového počtu 2764 pacientů dotazníkem vytříděno celkem 125 pacientů. K dalšímu výzkumu bylo pozváno dalších 26 pacientů. Byli to členové rodin, u kterých byla zjištěna trombóza a aspoň jedna forma genetické mutace. Celkový počet vyšetřovaných pacientů tvořil soubor o velikosti 151 lidí.

Průměrný věk vyšetřovaných pacientů byl 44 let.

Výsledky jsou zaznamenány v tabulce č. 10 ve formě 1, 0:

„1“ - pozitivní výskyt, „0“ - negativní výskyt.

Tabulka č. 10 – Tabulka s výsledky

Poř.č.	Iniciály	Věk	Rodinná anam.	Žena	Trombóza	Embolie	E při T	Opak potraty	Leiden hetero	Leiden homo	MTHFR homo	MTFHR hetero	Protrombin
1	BM	41	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
2	JM	22	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0
3	FV	57	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
4	RM	42	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
5	LR	31	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
6	LM	52	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
7	SB	50	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0
8	BT	58	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
9	JJ	25	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0
10	JJ	44	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0
11	MV	43	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
12	RM	36	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	0
13	PV	50	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
14	SV	28	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
15	ŠJ	38	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
16	LI	58	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
17	ŠV	76	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
18	NM	54	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
19	BJ	22	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
20	BL	22	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
21	BK	48	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0
22	BV	46	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1

Poř.č.	Iniciály	Věk	Rodinná anam.	Žena	Trombóza	Embolie	E při T	Opak potraty	Leiden hetero	Leiden homo	MTHFR homo	MTFHR hetero	Protrombin
23	DK	54	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0
24	FI	29	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
25	GF	50	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
26	AJ	29	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
27	SV	47	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
28	JP	26	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
29	PJ	24	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
30	JJ	28	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
31	KP	41	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
32	CHP	48	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
33	KL	33	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
34	TS	27	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
35	PE	70	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
36	BK	65	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
37	LM	67	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
38	LP	40	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
39	KA	51	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
40	KV	51	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
41	KZ	22	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
42	MJ	67	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1
43	MH	70	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
44	MV	24	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
45	MP	42	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
46	MR	39	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
47	MS	63	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
48	MA	68	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
49	MM	54	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
50	MM	34	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
51	OM	66	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
52	OM	72	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
53	PV	66	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
54	PL	37	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
55	PL	34	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
56	PP	30	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
57	RM	63	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0
58	RA	35	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
59	SL	24	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
60	SE	43	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
61	ST	78	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
62	SB	77	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
63	SK	36	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
64	SA	72	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
65	SJ	61	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
66	ŠJ	33	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
67	TJ	51	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
68	TM	29	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
69	VO	45	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
70	VJ	74	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
71	BT	40	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0

Poř.č.	Iniciály	Věk	Rodinná anam.	Žena	Trombóza	Embolie	E při T	Opak potraty	Leiden hetero	Leiden homo	MTHFR homo	MTFHR hetero	Protrombin
72	NA	61	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0
73	BM	39	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
74	VL	24	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
75	BL	43	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
76	TZ	39	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
77	BM	52	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
78	KM	68	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
79	KE	28	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
80	HJ	38	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
81	SP	37	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
82	KJ	39	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
83	RV	42	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
84	HJ	26	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
85	KP	19	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
86	KP	62	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
87	KK	59	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
88	KJ	64	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
89	KH	44	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
90	KM	65	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
91	FE	36	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
92	FS	48	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
93	FZ	27	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
94	GG	78	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
95	HJ	63	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
96	JR	66	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
97	MP	29	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
98	VK	18	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
99	MK	24	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
100	JF	65	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
101	JH	71	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
102	MD	55	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
103	JZ	46	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
104	GD	42	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
105	PF	41	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
106	ČM	40	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
107	ČJ	30	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
108	DD	47	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
109	KD	46	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
110	MP	35	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
111	KM	18	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
112	HE	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
113	TI	65	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
114	NJ	71	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
115	HV	55	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
116	MR	46	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
117	LI	47	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
118	LJ	30	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
119	PO	48	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
120	RL	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Poř.č.	Iniciály	Věk	Rodinná anam.	Žena	Trombóza	Embolie	E při T	Opak potraty	Leiden hetero	Leiden homo	MTHFR homo	MTFHR hetero	Protrombin
121	RM	50	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
122	RD	47	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
123	SP	48	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
124	DM	47	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
125	HB	48	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
126	HM	50	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
127	HD	18	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
128	FM	46	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
129	FP	60	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
130	HR	18	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
131	KŠ	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
132	KA	21	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
133	DP	46	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
134	DM	31	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
135	LB	21	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
136	LJ	65	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
137	LD	31	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
138	NJ	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
139	NZ	18	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
140	NJ	46	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
141	ZO	18	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
142	ZD	22	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
143	KP	46	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
144	NV	18	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
145	BM	46	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
146	BP	55	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
147	VV	62	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
148	VM	61	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
149	KJ	46	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
150	KM	18	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
151	SV	46	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Celkem</b>		<b>44</b>	<b>26</b>	<b>106</b>	<b>102</b>	<b>19</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	<b>21</b>	<b>0</b>	<b>34</b>	<b>49</b>	<b>8</b>

V tabulce č. 11 je soubor všech pacientů, kteří byli zařazeni do dalšího výzkumu a jejich třídění dle pohlaví.

Tabulka č. 11 – Třídění pacientů dle pohlaví (n= 151)

	<b>Počet</b>
Muži	45
Ženy	106

Zdroj: vlastní výzkum

151 pacientů bylo zahrnuto do další výzkumné části. 26 nemocných mělo pozitivní rodinnou anamnézu, tedy potvrzení genetické mutace v přímé rodinné linii.

Všichni tito pacienti se podrobili následujícím vyšetřením:

***a.: Koagulační vyšetření***

aa: QUICK

ab: APTT

Vyšetření Quick a APTT

Tabulka č. 12 – Pacienti posuzováni dle hodnoty INR (n= 151)

	<b>Počet pacientů</b>
Hodnota INR 0,8-0,9	45
Hodnota INR 0,91-1,00	77
Hodnota INR 1,01-1,25	29

Zdroj: vlastní výzkum

Normální hodnoty INR 0,8 – 1,25.

Všichni respondenti spadali do normálních hladin INR.

Vyšetření APTT

Tabulka č. 13 – Pacienti posuzováni dle aPTT(n= 151)

	<b>Počet pacientů</b>
Hodnota aPTT 35-40 s	109
Hodnota aPTT 41-45 s	42

Zdroj: vlastní výzkum

Normální hodnota aPTT 35-45 sekund. Všichni pacienti měli výsledek hodnoty aPTT v normě.

Jak je vidět, ve vyšetřovaném souboru jsme nenalezli patologické hodnoty Quick a APTT.

Dále následovalo

***b.: molekulárně- genetické vyšetření***

ba: mutace f. V - Leiden (G1621A)

bb: mutace protrombinového genu (G20210A)

bc: polymorfismus MTHFR (methylenetetrahydrofolátreduktasa) ( C677T)

bd: polymorfismus MTHFR (methylenetetrahydrofolátreduktasa) (A1298C)



## *Výsledky genetických vyšetření*

### *Mutace faktoru V Leiden*

V tabulce č. 14 je celkový počet vyselektovaných pacientů postižených trombózou a pacienti s potvrzenou mutací Leiden heterozygot a Leiden homozygot.

Tabulka č. 14 – Mutace faktoru V Leiden

	<b>počet pacientů</b>
trombóza celkem v souboru	102
leiden heterozygot ze souboru	21
leiden homozygot ze souboru	2

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka č.15 ukazuje procentuální četnost Leidenské mutace z celkového počtu pacientů, tj. 2764 a procento z dotazníkem vyříděného souboru pacientů po trombóze dolních končetin.

Tabulka č. 15 - Vyjádření četnosti mutace faktoru V Leiden  
z výzkumného souboru v procentech

	<b>%</b>
% f. Leiden z všech pacientů	0,832
% f. Leiden z trombóza v souboru	34,73
% f. Leiden statisticky	9,0

Zdroj: vlastní výzkum

Další tabulka uvádí procentuální poměr mutace faktoru Leiden ve vyříděném zkoumaném souboru a statistického středu, tj. 30% [47]. Tady již vidíme reálné počty mutací, které zapadají do statistických čísel.

Tabulka č. 16 – Poměr výsledků ze souboru pacientů s TEN vůči statistice

	<b>%</b>
% f. Leiden z trombóz z výzkumného souboru	34,73
% f. Leiden z trombóz statisticky u osob s TEN	30

Zdroj: vlastní výzkum

#### Mutace protrombinového genu

Mutace protrombinového genu z výzkumného souboru 151 pacientů mělo celkem 8 pacientů. Tabulka zpřehledňuje počet pacientů s pozitivitou protrombinového genu a samotné trombózy.

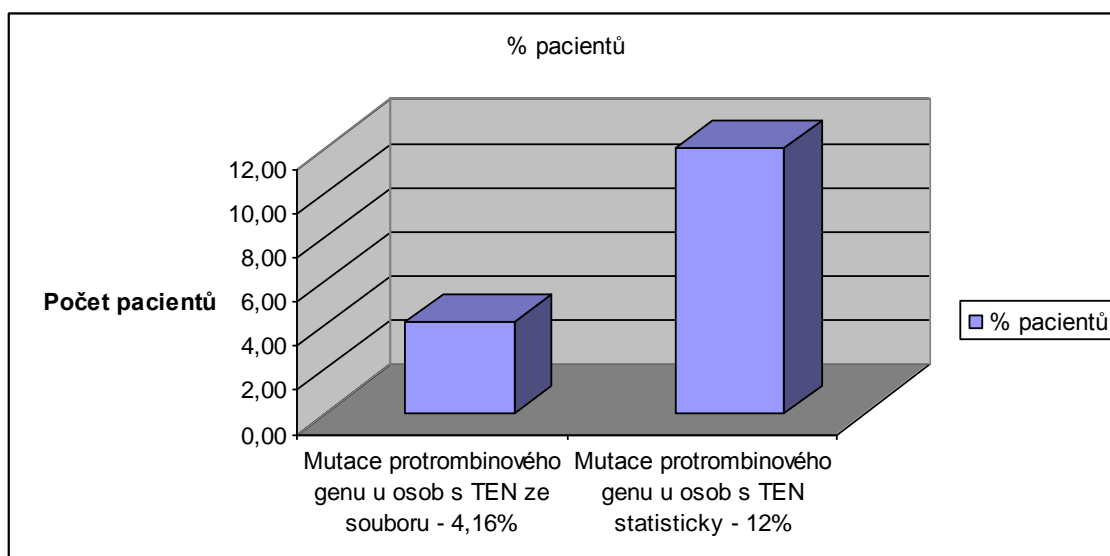
Tabulka č. 17 – Porovnání počtu pacientů u trombózy a protrombinu

	<b>Počet pacientů</b>
Protrombin	8
Trombóza	102

Zdroj: vlastní výzkum

Následující graf č.4 zobrazuje počet mutací protrombinového genu v procentuálním vyjádření s možností statistického porovnání. Reálná čísla se pohybují mezi 6-18 % u osob s TEN.

Graf č. 4 – Procentuální porovnání mutací protrombinového genu z výzkumného souboru a z literatury [20]



Zdroj: vlastní výzkum

Mutace genu MTHFR / methylenetrahydrofolát reduktáza/.

Polymorfismus MTHFR C677T, A1298C ze souboru 151 pacientů. Polymorfismus genu MTHFR může být v substituci nukleotidu C, nebo A ve formě homozygot, anebo heterozygot.

V našem výzkumném souboru jsme měli celkem 83 mutací genu MTHFR. Podrobněji v tabulce.

Tabulka č. 18 – Tabulka s číselným vyjádřením počtu mutací genu MTHFR ve formách heterozygot, homozygot.

	<b>Počet pacientů</b>
Polymorfismus genu MTHFR C677T,A1298C heterozygot	49
Polymorfismus genu MTHFR C677T,A1298C homozygot	34
Celkem pacientů	151

Zdroj: vlastní výzkum

Vysvětlivky:

MTHFR – methylenetetrahydrofolát reduktáza

Tabulka s procentuálním vyjádřením mutace MTHFR ve zkoumaném souboru a porovnání se statistickými čísly.

Tabulka č. 19 – Porovnání mutace genu MTHFR vůči statistice v procentech

	<b>% mutace</b>
% polymorfismus MTHFR u osob s TEN ze souboru	41,6
% polymorfismus MTHFR u osob s TEN statisticky	44

Zdroj: vlastní výzkum

Vysvětlivky:

MTHFR – methylenetetrahydrofolát reduktáza

TEN – trombembolická nemoc

Vztah mezi MTHFR homozygot a trombózou zkoumané Fischerovým testem při p hodnotě 0.2271 s odhadem 2,751789.

Tento vztah není na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$ , tj. s 95% spolehlivostí průkazný. Lze uvažovat o nezávislosti obou faktorů.

Porovnání vztahu mezi MTHFR heterozygot a trombózou Fischerovým testem je obdobný: p-hodnota 0.2669, odhad 0.516792. Tento vztah není na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$ , tj. s 95% spolehlivostí průkazný. Lze uvažovat o nezávislosti obou faktorů.

V další části je rozebrán výsledek genetických vyšetření vzhledem k opakovaným potratům. Z tabulky je zřejmý vztah mezi pozitivním faktorem Leiden a opakovanými potraty a pozitivním genem MTHFR homozygot a potraty.

Tabulka č. 20 – Vztah opakovaných potratů a výsledků genetických vyšetření

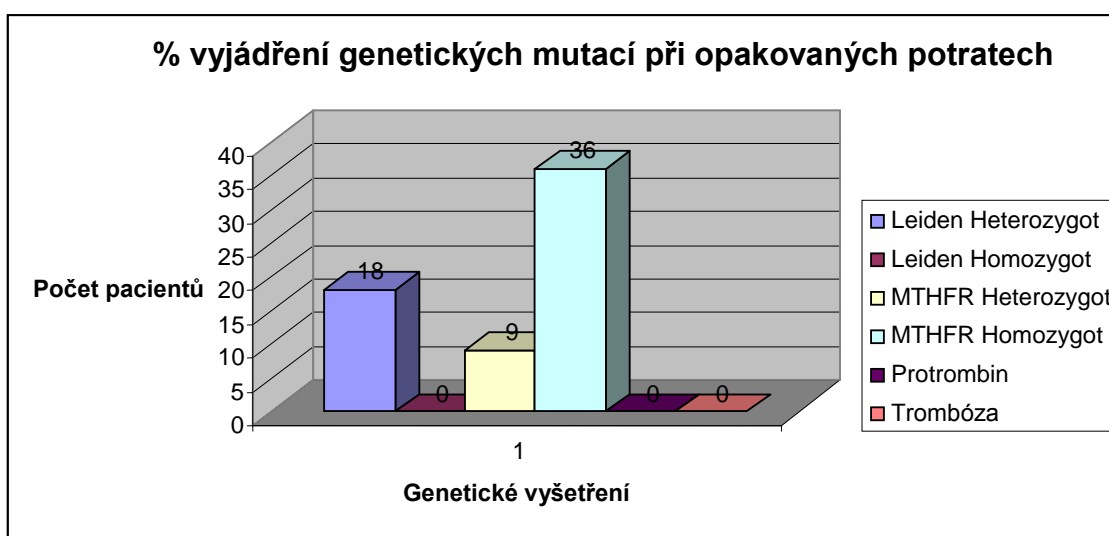
<b>Genetické vyšetření</b>	<b>Z opakovaných potratů</b>
Leiden heterozygot	2
Leiden homozygot	0
MTHFR heterozygot	1
MTHFR homozygot	4
Protrombin	0
Trombóza	0

Zdroj: vlastní výzkum

V našem výzkumném souboru ani jedna žena s opakovanými potraty neuvedla trombózu dolních končetin.

Další graf č.5 je procentuálním vyjádřením opakovaných potratů a genetických výsledků. Opět zde je vidět vztah mezi pozitivním faktorem V Leiden heterozygot a potraty a pozitivním genem MTHFR heterozygot a potraty.

Graf č. 5 - Vyjádření genetických mutací při opakovaných potratech v procentech



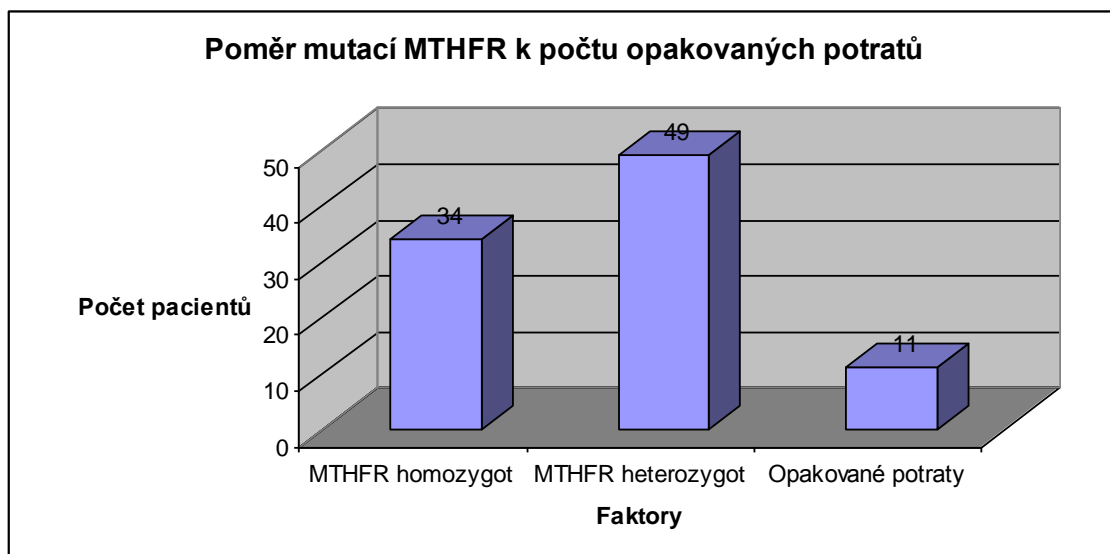
Zdroj: vlastní výzkum

Vysvětlivky:

MTHFR - methylenetetrahydrofolát reduktáza

V grafickém srovnání je počet opakovaných potratů a počet genetických mutací MTHFR homozygot respektive heterozygot.

Graf č. 6 – Poměr mutací genu MTHFR k počtu opakovaných potratů



Zdroj: vlastní výzkum

Vysvětlivky:

MTHFR - methylenetetrahydrofolát reduktáza

Z výsledků, které jsou zaznamenány do přehledových tabulek dat /tabulka č. 10/ , jsme dále porovnávali vztahy mezi jednotlivými údaji :

V grafu č. 7 je vyjádřen vztah mezi ženským pohlavím a trombózou. Jak je vidět, z celkového počtu 102 pacientů, kteří trpěli trombózou dolních končetin, bylo 68 žen.

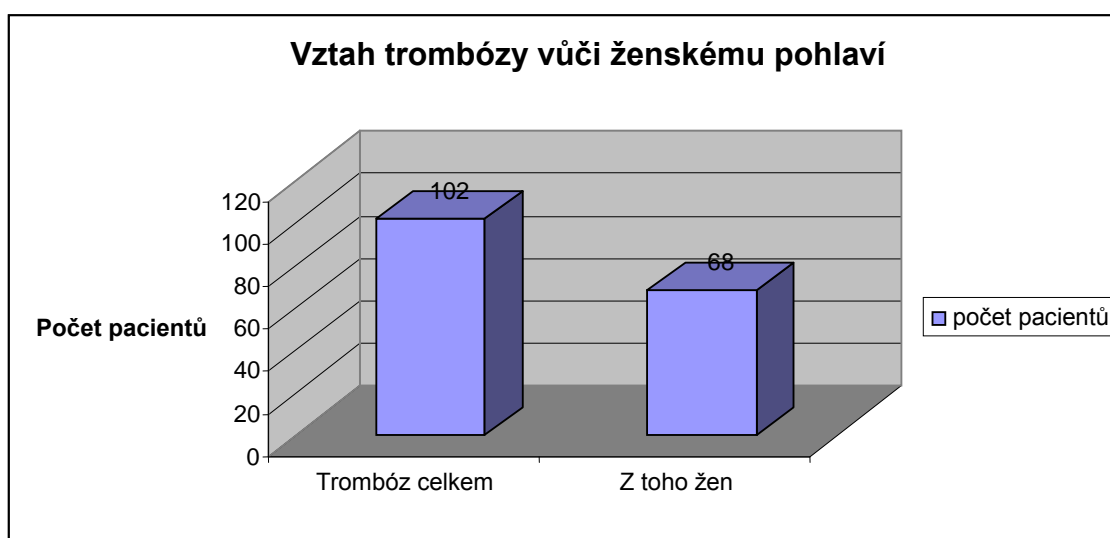
Vztah mezi ženou a trombózou vyjádřen Fischerovým testem:

p-hodnota 0.4188, Odhad 0.5744851, 95 % interval spolehlivosti 0.1265474 2.0378431

Tento vztah není na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$ , tj. s 95% spolehlivostí průkazný. Lze uvažovat o nezávislosti obou faktorů.

To znamená, že pravděpodobně není přímý vztah mezi ženským pohlavím a trombózou. Ke zvýšenému výskytu trombózy u žen přispívají další rizikové faktory, tudíž vznik trombózy není podmíněn jenom pohlavím, ale právě i genetickými mutacemi, kouřením či obezitou.

Graf č. 7 - Vztah trombózy vůči ženskému pohlaví



Zdroj: vlastní výzkum

Další graf č. 8 je znázorněním vztahu anamnézy – trombózy.

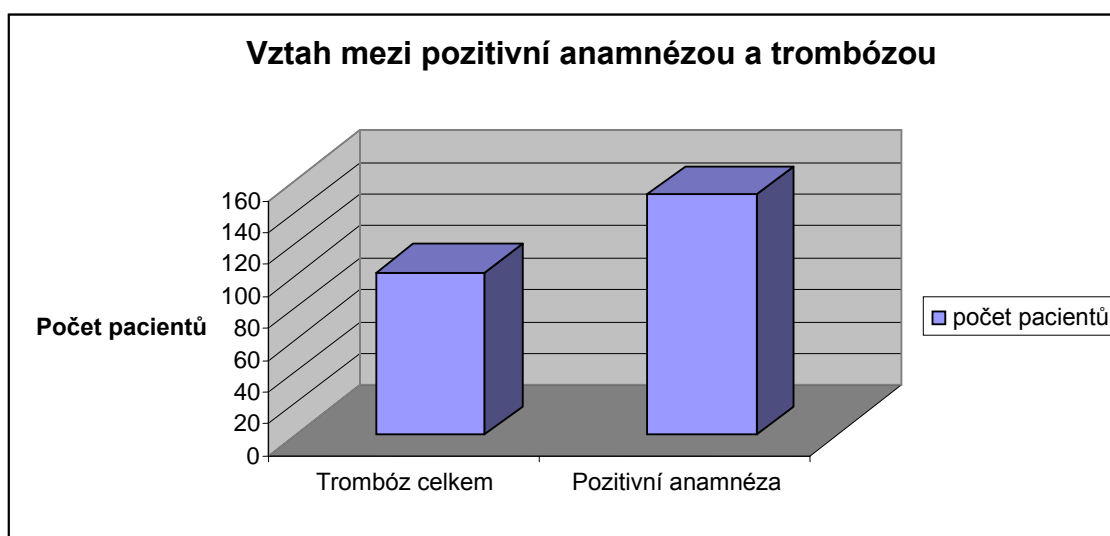
Pacientů s pozitivní anamnézou bylo 151, celkem trombóz 102.



Vztah mezi: Anamnézou a trombózou - Fischerův test

p-hodnota 0.03059, odhad 0.2407343, 95 % interval spolehlivosti 0.05185398  
1.06067093. Vztah je na hladině významnosti, tj. s 95% spolehlivostí průkazný.

Graf č. 8 - Vztah mezi pozitivní anamnézou a trombózou



Zdroj: vlastní výzkum

### *Část III – ekonomické ukazatele*

Doba neschopnosti pacientů s trombofilní příhodou byla v průměru 68 dní. Nejkratší dokumentovaná doba neschopnosti byla 40 dní, nejdelší doba neschopnosti byla 272 dní ve výzkumném souboru.

Tabulka průměrného počtu dní neschopností v důsledku TEN v Jižních Čechách v letech 2007-2009 v porovnání s průměrnou dobou neschopnosti obecně u všech diagnóz.

Tabulka č. 21 – Průměrná doba neschopnosti pacientů

<b>Neschopnost</b>	<b>Průměrný počet dní</b>
Pracovní neschopnost v JČ	41
Pracovní neschopnost v důsledku TEN	68

Zdroj: OSSZ Prachatice

Vysvětlivky:

JČ – Jižní Čechy

TEN – trombembolická nemoc

OSSZ – Okresní správa sociálního zabezpečení

Porovnávací tabulka průměrného počtu dnů ukončených pracovních neschopností pro vybrané diagnózy v Jihočeském kraji v roce 2008 pro názornou ilustraci o průměrných dobách neschopností.

Tabulka č. 22 – Průměrná délka ukončené PN

<b>Dg. skupina</b>	<b>průměrná délka ukončené PN ve dnech</b>
hypertenze	79
ICHS	160
cévní nemoci mozku	192
akutní infekce dýchacích cest	18
nemoci páteře	93
úrazy	70
nemoci duševní	88
trombózy DK	68

Zdroj: OSSZ Prachatice

Vysvětlivky:

Dg. – Diagnóza

PN – Pracovní neschopnost

ICHS – ischemická nemoc srdeční

DK – dolní končetiny

OSSZ – okresní správa sociálního zabezpečení

Tabulka bodových hodnot laboratorních výkonů při diagnostice vybraných defektů. V době započetí výzkumu byla bodová hodnota 0,96 Kč, v letošním roce 2010 je bodová hodnota již 1,01 Kč. V průměru lze tedy říct, že 1 bod = 1 Kč.

Tabulka č. 23 – Přehled bodových hodnot výkonů

Druh vyšetření	Body za vyšetření
F. Leiden	3568
Protrombin	6408
MTHFR C677T	3568
MTHFR A1298C	3094
<b>Celkem</b>	<b>16638</b>

Zdroj: VZP Prachatice

Vysvětlivky:

MTHFR - methylenetetrahydrofolát reduktáza

Ve výzkumu jsme se zaměřili na dopady trombofilie – konkrétně sníženou pracovní schopnost v důsledku této nemoci, či přímo invaliditu.

Naším zjištěním byla skutečnost, že po trombóze byla pouze jedna pacientka plně invalidní. Částečný invalidní důchod a snížení pracovní schopnosti jsme zaznamenali u 2 pacientů. Trombofilii jako přímou příčinu smrti jsme nezaznamenali.

Tabulka vyjadřující invaliditu v důsledku TEN ve vyšetřovaném souboru.

Tabulka č. 24 – Počet změněné pracovní schopnosti/  
invalidů po trombóze (n=102)

	Počet pacientů
Počet pacientů se sníženou pracovní schopností v důsledku TEN	2
Počet invalidů / částečně	1
Počet invalidů / plně	0

Zdroj: vlastní výzkum

Vysvětlivky:

TEN - trombembolická nemoc

Dále jsme se zaměřili na ekonomické ztráty v průběhu neschopnosti, které jsme vypočetli z průměrné hrubé mzdy v Jihočeském kraji a odečetli jsme nemocenské dávky vypočtené z této hrubé mzdy. Tím jsme dostali ztráty na výdělku za měsíc u jednotlivce v době neschopnosti. Výsledek je zobrazen v tabulce.

Tabulka č. 25 - Vyjadřující vypočtené nemocenské dávky z průměrné hrubé mzdy v I.pololetí roku 2009 v Jihočeském kraji a průměrné ztráty na výděлку z hrubé mzdy

	Výdělek/měsíc
Průměrná hrubá mzda v JČ	18 893,00 Kč
Nemocenské dávky vypočtené z průměrné hrubé mzdy	10 829,00 Kč
<b>Ztráta na výděлку/měsíc</b>	<b>8 064,00 Kč</b>

Zdroj: OSSZ Prachatice

Vysvětlivky:

JČ - Jižní Čechy

Tyto ekonomické ztráty jsme přepočítali na jeden den pracovní neschopnosti, abychom pak mohli vytvořit výpočet na průměrnou dobu neschopnosti při trombembolické nemoci, tj. 68 dní zprůměrovaných v Jižních Čechách. Z tabulky vidíme, že průměrná ztráta na výděлку v jednom dni činí 269 Kč.

Tabulka č. 26 - Přepočet hrubé mzdy a ztráty na výděлку za 1 den

	Výdělek/den
Průměrná hrubá mzda v JČ	630 Kč
Nemocenské dávky vypočtené z průměrné hrubé mzdy	361 Kč
<b>Ztráta na výděлку/den</b>	<b>269 Kč</b>

Zdroj: vlastní výzkum

Vysvětlivky:

JČ- Jižní Čechy

K ekonomickým ukazatelům patří i nákladovost léčby tohoto onemocnění. Tím rozumíme cenu za léčbu při pobytu v době hospitalizace a další léčbu dle standardu celkem do půl roku. Dále cenu za spektrum vyšetření, které pacient absolvuje v rámci diagnostiky tohoto onemocnění.

Nákladovost léčby trombózy na 1 pacienta v nemocnici - lůžko:

Průměrná cena na lůžko a den je 1000Kč.

Doba pobytu 7 dní

Cena za pobyt na lůžku je 7000Kč

K diagnostickému postupu u trombembolické příhody patří ultrazvukové vyšetření dolních končetin – průkaz trombózy, krevní vyšetření.

Tabulka č. 27 - Tabulka s cenami za jednotlivé zdravotnické úkony

<b>Cena celkem za vyšetření při příhodě TEN</b>	
vyšetření	Cena v Kč
UZ DK	360
Krevní obraz	300
Biochemie	650
<b>Celkem</b>	<b>1310</b>

Zdroj: vlastní výzkum

Vysvětlivky:

TEN – trombembolická nemoc

UZ DK – ultrazvuk dolních končetin

### Cena diagnózy a léčby za období hospitalizace u příhody TEN

Celková cena v době hospitalizace je převážně cenou lůžka a dne, v prvním dni narůstá o cenu za diagnostiku samotného onemocnění při přijetí.

Do tabulky jsme zahrnuli průměrnou nákladovost po dobu 7-mi dnů hospitalizace pacientů s TEN včetně provedených zdravotnických výkonů placených pojišťovnou.

Tabulka č. 28 – Cena diagnózy a léčby za období hospitalizace u příhody TEN

	Den	1	2	3	4	5	6	7	celkem
<b>Cena</b>	<b>lůžka</b>	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	7000
	<b>UZ DK</b>	360							360
	<b>Krevní obraz</b>	300							300
	<b>Biochemie</b>	650							650
<b>Celkem</b>		<b>2310</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>8310</b>

Zdroj: vlastní výzkum

Vysvětlivky:

UZ DK – ultrazvuk dolních končetin



## Ambulantní léčba

Ambulantní léčba zahrnuje kontrolu pacienta po TEN praktickým lékařem zhruba v intervalech 1x za měsíc, sledování antikoagulační léčby a její udržení v optimálním rozmezí INR 2-2.5 a také položku za cenu léku používaném při antikoagulaci – Warfarinu.

Vzhledem ke kapitačné platbě praktického lékaře – lékař dostává paušálně 47 až 50Kč za pacienta bez ohledu na to, jestli provede nějaký výkon, či ne. Tím se zdá být cena léčby postiženého pacienta trombózou na jeden měsíc velmi levná.

Tabulka č. 29 - Aktuální cena vyšetření, práce a terapie za jeden měsíc

<b>Výkon</b>	<b>Cena</b>
vyšetření INR	25
vyšetření lékařem v kapitaci	50
warfarin	75
<b>celkem za měsíc</b>	<b>150</b>

Zdroj: vlastní výzkum

Vysvětlivky:

INR- vyšetření srážlivosti

Standardní šestiměsíční léčba u příhody TEN tedy zahrnuje týdenní léčbu na lůžku, a samotnou ambulantní léčbu. Součtem těchto sum dostáváme sumu konečnou za léčbu pacienta od jeho přijetí po dobu 6-ti měsíců, a to celkem 9210,- Kč.

Tabulka č. 30 je cena jednotlivých výkonů po dobu 6ti měsíční léčby TEN příhody.

Tabulka č. 30 - Cena léčby při příhodě TEN za 6 měsíců

Zdravotnický výkon	Cena v Kč
6 měsíců ambulantní léčby	900
Léčba na lůžku	8310
<b>Celkem</b>	<b>9210</b>

Zdroj: vlastní výzkum

Celkové ekonomické ztráty tvoří tedy jak léčba samotná, tak i ztráty na výdělků v průběhu neschopnosti při onemocnění trombozou. Do tabulky jsme zapsali celkovou ekonomickou náročnost při TEN příhodě – cena za léčbu i vyjádření ztrát na výdělků po dobu průměrné pracovní neschopnosti 68 dní.

Tabulka č. 31 – Ekonomická náročnost při příhodě TEN

Ekonomický propad při TEN celkem	Cena v Kč
Ztráty na výdělků za průměrnou dobu pracovní neschopnosti 68 dní	18.292
Náklady na léčbu celkem po dobu 6 ti měsíců	9.210
<b>Celkem</b>	<b>27.502</b>

Zdroj: vlastní výzkum

Vysvětlivky:

TEN – Trombembolická nemoc

V případě, že se chceme dopracovat k úplnému ekonomickému zatížení při tromboembolické nemoci, musíme spočítat souhrn všech položek, které byly vydány v průběhu tohoto onemocnění. A to náklady na genetické vyšetření, laboratoř, léčbu lůžkovou i ambulantní a náklady na výplatu nemocenských dávek po dobu neschopnosti.

Tabulka č. 32 – Celkové náklady při onemocnění TEN

<b>Druh nákladu</b>	<b>Cena</b>
Náklady na genetické vyšetření	16.628Kč
Náklady na laboratorní vyšetření	1.310Kč
Náklady na 6-ti měsíční léčbu	9.210Kč
Náklady na výplatu nemocenských dávek po dobu průměrné doby PN – 68dní (68x361,-)	24.548Kč
<b>Náklady celkem</b>	<b>51.696Kč</b>

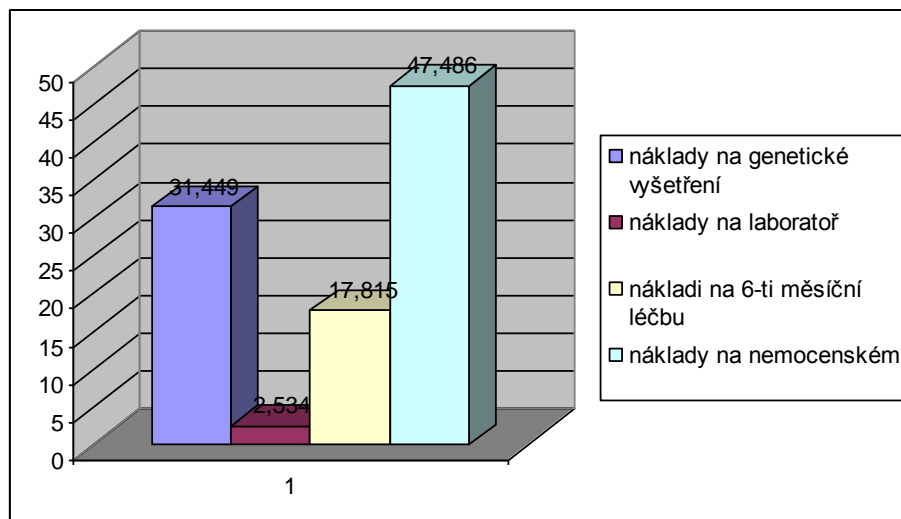
Zdroj: vlastní výzkum

Vysvětlivky:

TEN – Tromboembolická nemoc

Procentualní vyjádření všech nákladů zřehledňuje graf č.9:

Graf č. 9 - Poměr celkových nákladů při onemocnění TEN v procentech



Zdroj: vlastní výzkum

Vysvětlivky:

TEN – Trombembolická nemoc

## Diskuse

Na začátku diskuse je třeba poznamenat, že výsledky výzkumu analyzovaly data 2764 pacientů, z tohoto počtu bylo dotazníkem vyříděno 151 pacientů, kterým byly provedeny laboratorní vyšetření. V případě, že bychom provedli laboratorní vyšetření u všech pacientů v souboru, pravděpodobně bychom zjistili patologie i v tomto výzkumném vzorku, a tím by mohlo dojít k procentuálním odlišnostem oproti statistickému souboru uváděném v literatuře, jak ještě rozvedeme v této části.

Turecká skupina pod vedením Klakanli S. a Ayyildiz O. v letech 1999 a 2000 provedla studii s 61 pacienty, kteří měli potvrzenou trombózu hlubokého žilního systému dolních končetin ultrazvukem, anebo potvrzenou plicní embolií scintigrafem. Ze studie byli vyřazeni pacienti s malignitou, imobilizovaní, s perorální antikoncepcí. Prokázali 24.6% přítomnost mutace faktoru V Leiden.

V naší studii nám dotazník pomohl k vyřazení nevhodných kandidátů ve studii. V průběhu dotazování jsme zjistili, že velké množství pacientů neví, co je trombóza, embolie a infarkt a že se jim tyto termíny pletou, pokládají je za identické onemocnění.

Vysvětlení terminologie bylo prvotní. Poté mohlo dojít k odlišení, zda pacient opravdu trpěl trombózou, nebo si to pouze mylně vysvětloval.

Po vysvětlení pojmu „trombóza“ v 1. otázce, ale nebyla ani odpověď na otázku „Měl jste trombózu dolních končetin?“ úplně jednoznačná. Starší pacienti měli již dříve oteklé jen jedno lýtko, ale nebyli ultrazvukově vyšetřováni. Do pozitivního souboru byli zahrnuti pouze pacienti, kteří si nejenom mysleli, že „něco s nohou měli“, ale ti, kteří byli skutečně léčeni.

Ve výzkumu jsme prokázali 34,74% mutací faktoru V Leiden ze skupiny pacientů s trombózou DK oproti výsledku Tureckých výzkumníků. Oba výsledky jsou v statistickém rozmezí popisovaném v literatuře 25-35% [47].

Dotaz „Měl jste plicní embolii?“ byl důležitý z hlediska zkoumání trombofilie, ale z druhého úhlu pohledu byl dotaz velmi obsažný, vzhledem k možným příčinám plicní embolie. Snažili jsme se dopátrat a vyloučit kardiální příčinu embolie, která nemá souvislost se zkoumaným tématem. Pacienti s kardiální příčinou nebyli do zkoumané skupiny zařazeni.

Věk je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů žilní trombózy, jak uvádí Roosendal a kolektiv v článku „Venous thrombosis: the role of genes, environment and behavior“, 2005. Proč je věk tak silným determinantem žilní trombózy, vysvětluje na základě snížené mobility, nižšího svalového tonusu, poruch žilních stěn i chlopní, které jsou důležité pro samotný průtok krve v žilách.

U velké části nemocných, postižených vrozenou trombofilií, se první tromboembolická příhoda manifestuje většinou před 45. rokem života. Daleko dříve se ale většinou projeví u pacientů s více než jednou vrozenou poruchou krevní srážlivosti a homozygotů pro Leidenský faktor V.

V našem výzkumném souboru jsme zjistili stejný vztah trombóz k věku. S přibývajícím věkem stoupal počet trombóz bez genetického podkladu či bez imobilizace. V našem souboru bylo celkem 102 pacientů s trombózou DK a před 45. rokem věku těchto trombóz bylo 36!

Proto byla v dotazníku otázka „Měl jste trombózu před 45 rokem života?“ Nízký věk by mohl svědčit o genetické příčině trombózy. Naopak vysoký věk pro genetickou příčinu nesvědčí, pokud to opravdu byla první trombóza.

Dalším významným anamnestickým faktorem byly opakované potraty v rodině [15]. V těhotenství mají ženy zvýšené riziko vzniku trombóz, které v některých případech způsobí potraty či předčasné porody.

U žen s trombofiliemi je cca 2x vyšší riziko ztráty plodu, intrauterinní retardace růstu plodu, placentární abrupce, těžké preeklampsie a HELLP syndromu. Porodnické komplikace, zejména opakované spontánní potraty nebo intrauterinní úmrtí plodu, mohou být první manifestací vrozené trombofilie.

Eldor et al. roce 2001 uvádí, že riziko tromboembolie v těhotenství je 10x vyšší oproti riziku u netěhotných žen stejného stáří a pro ženy heterozygotky (tedy nositelky mutace

f. V Leiden) je riziko hluboké žilní trombózy v těhotenství vyšší 5-16 x, u mutované homozygotky je riziko vyšší 20-40x., v případě přítomnosti mutace faktoru V Leiden i mutace v genu pro faktor II (G20210A) je riziko až 100x vyšší (Grandome et al. 1998, Gerhart et al. 2000, Friedrich et al. 1996).

Dotaz nečinil potíže u dotazovaných dívek a žen samotných. Ty většinou věděly i ve kterém trimestru k potratu došlo. Mužská část dotazovaných o svých partnerkách věděla málo, o sestřích či matkách ještě výrazně méně. Tady jsem zařazoval do zkoumaného souboru ženy a zval jsem na genetické vyšetření i jejich sestry a dcery. Musím konstatovat, že rodový rozbor přinesl pozitivní výsledky a našel jsem několik rodin postižených Leidenskou mutací i mutací MTHFR. Výsledky jsme předali registrujícím gynekologům.

V našem výzkumném souboru jsem nezachytil pacientky s opakovanými potraty a zároveň s proběhlou trombózou dolních končetin. Proto se nelze z těchto výsledků vyjádřit k poměru rizika trombózy při opakovaných potratech. Z výsledků je ale zřejmé, že opakované potraty mohou mít souvislost s nálezem pozitivní mutace MTHFR v heterozygotní i v homozygotní formě, ale i vztah s pozitivitou přítomnosti faktoru Leiden. Dále je jasná souvislost mezi faktorem Leiden a trombózou dolních končetin. Faktor Leiden byl přítomen u 34,73% všech trombóz!

Dotaz o trombóze dolních končetin v souvislosti s operací nebo znehybněním umožnil třídit pacienty, u kterých byl zřejmě provokující faktor imobilizace a na pacienty, kde nebyla jasná příčina, tudíž se mohlo myslet na genetickou zátěž.

### ***Diskuze ke krevním vyšetřením***

V rámci krevních vyšetření jsem provedl vyšetření Quick a APTT. Ve vytříděném výzkumném souboru 151 pacientů jsem nenalezl žádnou odchylku od normy. Nejčastější hodnota INR spadala do rozmezí 0,91-1,00. Tuto hodnotu jsem naměřil 77 pacientům. INR pod touto hodnotou /0,8-0,9/ mělo 45 pacientů a nad /1,01-1,25/ 29 pacientů.

### ***Diskuze ke genetickým vyšetřením***

Italská skupina výzkumníků z Cardiovascular Department, Unita` di Ricerca Clinica sulla Trombofilia "Marino Golinelli," University Hospital, S. Orsola-Malpighi, Bologna, Itálie prováděla výzkum "Role rodinné historie u žen v souvislosti s výskytem trombóz při užívání orální antikoncepce". Sledovali 479 žen s negativní osobní historií žilní trombózy se středním věkem 34 let v rozmezí od 15-49 let.

Následující trombotické defekty byly identifikovány u 36ti pacientek:

- protein C 0,2%
- F. Leiden 3,1% vše ve formě heterozygot
- protrombin 3,8%
- pozitivní rodinná historie 10,2%

a pouze 3 z nich měly pozitivní trombotický defekt [5].

Výsledky genetických vyšetření v našem výzkumu byly překvapující. Dle našeho očekávání pacienti, kteří měli trombózu nebo plicní embolii bez zjevné příčiny- imobilizace, pooperační stav, těhotenství - měli mít pozitivní f. Leiden, nebo případné další genetické mutace. Z celkového počtu 2764 pacientů v souboru mělo pouze 23



pacientů pozitivní faktor Leiden, co představuje 0.832%. V literatuře se uvádí přítomnost faktoru Leiden cca. 9% [95].

V naší studii byl laboratorně zkoumán vzorek 151 pacientů z vyříděných 2764 respondentů. Procentuelní poměr pozitivních pacientů s faktorem Leiden při prokázané trombóze je ale 34,73%. V literatuře se popisuje, že 25-35% pacientů postižených trombózou dolních končetin je zároveň nositelem faktoru Leiden [98].

V případě, že bychom testovali všechny pacienty geneticky, což není ekonomicky možné, dalo by se předpokládat, že se bude výsledek přibližovat k průměru 9ti% - z literatury víme, že výskyt Leidenské mutace v naší populaci je kolem 9% [20].

Italská skupina ve studii prokázala 3,1% pacientů s Leidenskou mutací. Z toho je zcela zřejmé, že s velikostí zkoumaného souboru - 479 testovaných žen - roste i počet pozitivních pacientů, kteří jsou nositeli faktoru V Leiden.

Zaznamenali jsme velkou četnost genetické mutace MTHFR, celkem 83 pacientů ze 151 vyříděných. Zjistili jsme i vysoký počet pacientů pozitivních MTHFR u pacientek s anamnesticky opakovanými potraty, kterých bylo celkem 11. A to u obou typů mutace: jak MTHFR(C677T) i MTHFR(A1298C).

Gynekologická klinika, Lyell McEwin Hospital, Adelaide University, Adelaide, Australia, pod vedením Ineke Krabbendam analyzovala 76 žen s opakovanými potraty a u 33 z nich zjistili mutaci MTHFR. Po substituci vitamínem B12 a B6 došlo k úspěšnému těhotenství u 77,3% z nich, čímž jasně prokázali úzkou souvislost mezi potraty a polymorfismem genu MTHFR [15].

Saudsko arabská skupina sledovala výskyt mutace MTHFR u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. Zjistili o 10,8% zvýšenou přítomnost genetické mutace MTHFR C677T [14].

V našem souboru je zřejmá souvislost mezi genetickou mutací MTHFR a potratovostí. Tím se ukazuje i vztah žena-potrata- pozitivní rodinná anamnéza- pozitivní MTHFR.

Pozitivní protrombin jsme zaznamenali jen u 8 pacientů. Nezaznamenali jsme žádný jednoznačný vztah k TEN či potratům, ani vztah k pohlaví.

Jednoznačně se nám podařilo prokázat jasnou genetickou souvislost mutací v rodech. Zachytili jsme osu: trombóza matky- pozitivita faktoru V Leiden matky- pozitivita Leiden dcera 1 i dcera 2., obě zatím bezdětné. V obdobném případě byl pozitivní nejen faktor Leiden ale i mutace MTHFR u obou dalších dcer. Zajímavostí je, že tyto dcery s pozitivním faktorem V Leiden braly antikoncepci, kouřily a zatím neměly žádnou příhodu TEN.

Juul et al. (2004) popisuje u heterozygotních jedinců pro mutaci faktoru Leiden 2,7 x vyšší riziko pro žilní tromboembolii u homozygotů až 18 x vyšší riziko oproti lidem (s genotypem tzv. wild-type), u kterých tato mutace nebyla prokázána. Zajímavostí této studie je, že tento kolektiv vědců rozdělil rizikové pacienty na kuřáky a nekuřáky, určil i věkové rozmezí, sledovali obezitu ve vztahu s faktorem V Leiden a zjišťovali riziko trombembolie.

Pro nekuřáky mladší 40 let, kteří nebyli obézní, bylo zjištěné absolutní riziko pro tromboembolii (v rozmezí 10 ti let) 0,7 a 3% (pro heterozygoty a homozygoty pro faktor V Leiden). Pro kuřáky starší než 60 let bylo riziko 10% a 51% ((pro heterozygoty a homozygoty pro faktor V Leiden).

Tato studie poukazuje na to, že k trombembolii přispívá nejen genetická mutace faktorů, ale i další rizikové faktory. Tento multifaktoriální původ je třeba zohlednit jak v terapii, tak i v účinné prevenci trombóza – snižování všech rizikových faktorů.

### ***Diskuze k socioekonomické části***

Z výzkumné části je zřejmé, že trombofilie, jako nemoc, je finančně nákladná diagnóza, jak z hlediska vyšetření, tak z hlediska léčby, i vzhledem k delší době nemoci je ekonomicky zatěžující pro pacienty i stát.

Výskyt akutních žilních trombóz je odhadován na 160 za rok u 100000 obyvatel. Největší výskyt je u chronických žilních onemocnění, které jsou přítomny až u 40% obyvatel [20]. Celkové finanční požadavky na diagnostiku, léčbu, pokrytí nemocenských dávek v průběhu průměrné doby léčby TEN činí, jak je zřejmé z tabulky č. 34, 51.696 Kč za 6 měsíců léčby a výplaty sociálních dávek.

Zjistili jsme, že při průměrné délce pracovní neschopnosti v důsledku trombembolické nemoci 68 dnů a průměrné denní ztrátě na výdělku 269 Kč, je celková ztráta na výdělku za průměrnou dobu pracovní neschopnosti u pacientů s TEN 18.292Kč.

Efektivitou vynaložené léčby a přínosu se zabývala již americká skupina vědců Eckman MH., Singh SK. Z Division of General Internal Medicine, Center for Clinical Effectiveness, University of Cincinnati. Zdrojem dat byly studie z Medline, odhady nákladů byly odvozeny z náhrad Medicare a dalších zdrojů [124].

Tato skupina vědců vyvinula počítačový model rozhodnutí (DATA software pro Windows, TreeAge Software), který prováděl srovnání dvou intervenčních strategií u pacientů s první epizodou žilní trombózy. První model byli pacienti se standardní péčí, a sice zastavení antikoagulační terapie 6 měsíců po trombóze. Druhý model se skládal ze screeningu pro faktor V Leiden a protrombinové mutace, následovala 2 roky trvající antikoagulace warfarinem pro ty, kteří měli obě vady.

Použili simulaci Markovovým modelem, ve kterém hypotetická kohorta pacientů se pohybovala od jednoho patologického stavu do druhého v 6-měsíčních intervalech, dokud všichni z nich nezemřeli. Délka fiktivního života a náklady byly diskontovány

na 3% roční sazby, podle společných pokynů pro zdravotní péči - ekonomického vyhodnocení.

Výchozí kohorta se skládala z mužů ve věku 60 let, tj. medián věku pacientů s první trombózou. Věk a pohlaví, upravená mortalita, byl odvozen od italských úmrtnostních tabulek (ISTAT, Statistiche della Sanità-Anno 1994). Tato analýza ukázala, že screening pro faktor Leiden a protrombin byl účinný ve skutečné možnosti snížení rizika recidivy žilních trombóz. Ukázala možný negativní aspekt, riziko krvácení v důsledku antikoagulační terapie. V závěru studie ukázala, že dlouhodobá profylaxe dvojité mutace: heterozygotů pro faktor V Leiden a protrombinové mutace, je oprávněná již po první epizodě žilní trombózy, a screening pro obě mutace je jak efektivní, tak i rentabilní [124].

Obdobný výstup jsme dostali i z naší práce. V případě, kdy budeme mít pacienta zařazeného do rizikové skupiny a budeme ho preventivně léčit a tím nedojde k rozvoji TEN, ušetříme podstatnou část finančních prostředků – výplatu nemocenských dávek – cca. 73.644 Kč za 6 měsíců.

Na druhé straně musíme zvážit indikaci ke genetickému vyšetření. Nelze plošně vyšetřovat všechny pacienty v kartotéce. Průměrná velikost obvodu praktika činí 1700 pacientů. Při ceně genetického vyšetření 16 638 Kč pro mutace související s TEN a průměrném počtu pacientů v obvodě, by se cena za plošné vyšetření mohla vyšplhat až na 28 284 600 Kč. To je jistě neúnosné.

Pro porovnání italská skupina uvádí následující ceny za vyšetření:

DNA analýza polymorfismu 64 EUR = 1664 /při kurzu 26Kč za 1 EURO/

Při individuálních cenách laboratoře, a to až 116 EUR.

Antitrombin 837 EUR

Protein C 2.727 EUR

Protein S 2.944 EUR

Dlouhodobou léčbu žilní trombózy vyčíslili na 18 000EUR = 464 000Kč [11].

Z tohoto důvodů plošné rodinné testování není ekonomicky výhodné [5].

Pacienty ale zatěžují nejen ekonomické ztráty v průběhu nemoci, ale i sociální dopad a pracovní zařazení po nemoci.

Tím se naskýtá otázka:

Mohou se tito pacienti vrátit zpět do svého původního zaměstnání?

Bohužel tomu tak vždy není. V případě, že pacient není schopen plně vykonávat své stávající povolání, stane se invalidním částečně či plně nebo mu jeho zdravotní stav natolik komplikuje práci, že je nucen ukončit pracovní poměr.

Ne vždy se těmto lidem podaří najít jiné, vhodné zaměstnání. Mohou se tak dostat do značných finančních i sociálních potíží, a s nimi i jejich rodiny. Pacienti po TEN nemusí tolerovat práci v sedě, dlouhé stání, vynucené polohy pro trvalé otoky a bolesti v DK. Tím se může měnit jejich pracovní zařazení.

Bergqvist D, Jendteg S. a kolektiv se věnovali ceně a komplikacím hluboké žilní trombózy v dolních končetinách a analyzovali definovanou část švédské populace [88]. Zjistili, že náklady na léčbu posttrombotických komplikací činí v průměru 4700 USD, což představuje 75% částky pro primární terapii žilní trombózy.

Jednu z častých komplikací žilní trombózy představuje bércový vřed, který tvoří 6% klientely pro domácí péči /home care/ a roční cena léčby těchto pacientů převyšuje částku 1 milion USD. Přímá léčba chronické žilní insuficience ve Spojených státech amerických činí 300 milionů dolarů ročně. Obdobně jsou na tom i jiné státy, jako Velká Británie, Belgie, Francie, Německo, Itálie. Skupina vědců přepočítala i ztracené pracovní dny díky důsledkům bércového vředu a zjistili neuvěřitelných 2 miliony (!) pracovních dnů ročně ve Spojených Státech. Dále se studie zabývala kvalitou života u pacientů po prodělané trombóze dolních končetin. Studie prokázala, že zhruba 90% pacientů je neschopna pracovat pro posttrombotické symptomy 10 i více let po ileofemorální trombóze.

V našem výzkumu jsme zachytili i jednu invaliditu v důsledku rozsáhlé TEN. Ze všech trombóz - 106 - to představuje 0,94%. Pacientka se již nebyla schopna vrátit ke svému původnímu zaměstnání, musela projít rekvalifikačním kurzem, s potížemi s tím spojenými – finanční ztráty, změna pracovního kolektivu, vybudování si vlastní živnosti, rodinné změny, plánování výchovy dětí atd.

Ostatní pacienti s trombózou dolních končetin v sledovaném souboru v daném období se vrátili ke svému původnímu zaměstnání a jsou schopni vykonávat stávající zaměstnání. Ale stejně, jako ve švédské studii, i naši pacienti se vrací se stížnostmi otékající dolní končetiny po trombóze, občasnou bolestivostí po námaze, případnými lehčími trofickými změnami. Tyto posttrombotické projevy limitují další možnosti pracovního využití, či větší pracovní zatížení pacientů.

Část pacientů je přesto schopna se vrátit do původního zaměstnání. Pozorujeme ale i pozitivní vliv nemoci ve smyslu postoje pacientů ke svému zdraví. Postižení pacienti projevují větší zájem o vlastní zdraví, snaží se využívat preventivních opatření, mají snahu si doplnit informace o své nemoci, často mění svoje životní návyky, zlepšují fyzickou aktivitu, zbavují se zlovyků, lépe komunikují s lékaři o svých problémech. Část z nich přestává bagatelizovat péči o své zdraví.

## **Přínos**

V době, kdy jsem začal tento výzkum, nebyly jasně dané standardní postupy v praxi. Tímto výzkumem jsem chtěl přispět k návodům léčby a léčebných postupů pro praktické lékaře v problematice genetických mutací v návaznosti na trombózy.

Myslím, že jednoznačným přínosem mé práce je výstup, že z ekonomického a časového hlediska je velmi náročné plošně třídit pacienty anamnesticky, neboť nelze každému pacientovi podat podrobné vysvětlení cílů. Dalším důvodem je pacientova neznalost své diagnózy, kterou potřebujeme k třídění.

Dále celoplošný screening nejdůležitějších genetických mutací :

Faktor V Leiden (G1621A), mutace protrombinového genu (G20210A), MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), při nákladovosti 16 638,- Kč, za panel vyšetření je téměř nemožný. Při celkovém počtu pacientů u průměrně velikého obvodu 1700 osob, představuje tento skrínig částku až 28 284 600,-Kč!!!

Touto prací bych chtěl taky poukázat na již existující doporučené postupy, které vypracovala Česká hematologická společnost, sekce pro trombózu, které vnesly vysvětlení do často diskutovaných otázek kdy , koho a jak léčit.

Uvědomění si velikých ekonomických ztrát v průběhu TEN nám umožní si udělat představu o nákladech na obdobná vyšetření a náklady v průběhu dalších nemocí. Na základě výsledků své práce bych chtěl motivovat nejen praktické lékaře k důslednější prevenci, ale případně i k dalšímu zvyšování odbornosti. Největší přínos těchto poznatků vidím pro chirurgické obory, kde se prevence stává standardem již v přípravě k operaci, tak peri- a pooperačním období, kdy jsou pacienti vystaveni největšímu riziku TEN.

Studie poukázala i na malou informovanost pacientů o TEN, o příčinách vzniku, rizikových faktorech a dalším dopadu nemoci.

Výsledky práce mohly být zkresleny také komunikačními šumy či způsobeny neporozumění otázkám, mylným vysvětlením pojmů, bagatelizováním zdravotního problému či neschopností upravit nebo změnit své návyky a zlozvyky (redukce váhy, přestat kouřit, změnit zaměstnání) apod.

Největší přínos znamenala tato práce pro mě. Rozšířila mé poznatky o konkrétních postupech ohledně genetických mutací. Další přínos spatřuji ve využití nových poznatků a způsobů léčby ve své praxi praktického lékaře. V praxi často praktici nemají komplexní informace o genetických mutacích a tím se často stává, že buď je význam mutace nadhodnocen a pacient užívá zbytečně léky anebo se na ni zapomíná. V rámci této práce jsem se snažil vystihnout i úkol praktického lékaře, vzhledem k jednotlivým mutacím ,v návaznosti na doporučené postupy .



## ***Souhrn***

### ***Návrh doporučení pro praktické lékaře při jednotlivých mutacích***

Tato doporučení jsou v návaznosti na doporučení České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.

V případě trombóz, či opakovaných trombóz v akutní fázi, se řídíme zásadami léčby TEN. Pacienta odesíláme k hospitalizaci, kde je dále vyšetřen, léčen. Z pravidla proběhne i specializované vyšetření ohledně genetických mutací.

V případě, že specializované vyšetření neproběhlo, provedeme základní koagulační vyšetření (aktivovaný parciální tromboplastinový čas - aPTT, protrombinový čas - PT, fibrinogen, trombinový čas/reptilázový čas - TT/ReT), aktivita antitrombinu (dříve antitrombin III), případně genetické mutace: f. Leiden, MTHFR. V případě dalších rizik je možné odeslat pacienta na specializované hematologické oddělení, které pacienta vyšetří, případně provede jeho dispenzarizaci.

Při pozitivitě genové mutace f.V Leiden lze péči o pacienty rozdělit na 2 skupiny:

1.: Pacient s mutací bez akutního onemocnění, bez rizika: tyto pacienty neléčíme, jen v indikovaných případech se zaměříme na důslednou profylaktickou léčbu. Konkrétními příklady jsou příprava k operaci, imobilizace, úraz, 34.-38.týden těhotenství a šestinedělí.

2.: Pacient s akutními projevy TEN: 6-12měsíců antikoagulační léčba. V ojedinělých případech s vyjádřením specializovaného pracoviště při dalších vrozených vadách může být indikována celoživotní antikoagulační léčba. /Příkladem může být imobilní pacient po Fallotově tetralogii s Leidenskou mutací/.

Při pozitivitě MTHFR je jedinec ohrožen rizikem žilní trombózy a předčasnou aterosklerosou. Mírná hyperhomocysteinémie je ale vždy výsledkem kombinace vrozených faktorů a vnějších vlivů. Vysoká hladina homocysteinu vede k defektům neurální trubice během embryonálního vývoje. Proto při pozitivitě MTHFR lze jednoznačně doporučit zvýšený příjem folátů k zabránění potratů v prvním trimestru gravidity i k zabránění vývojových defektů v prenatálním období. Opět platí, že pacienta bez rizika neléčíme.

Primárně je nutné si ozřejmit u koho je indikováno vyšetření trombofilií. Před vyšetřením je nutno zvážit pravděpodobnost záchytu a praktický význam pro vyšetřovanou osobu.

Vysokou pravděpodobnost zachycení trombofilie mají pacienti s idiopatickou tromboembolickou příhodou před 45. rokem života, pacienti s opakovanou trombotickou atakou, s trombózou v atypické lokalizaci, s tepennou trombózou před 35 rokem života, s TEN a pozitivní rodinnou anamnézou, pacienti s přímými příbuznými se známou trombofilií, ženy s opakovanými komplikacemi těhotenství.

Střední pravděpodobnost záchytu nacházíme u pacientů s prodělanou TEN nesplňujících kritéria vysoké pravděpodobnosti, u přímých příbuzných osob s prodělanou trombózou a přímých příbuzných ostatních osob s vysokou pravděpodobností trombofilie.

### ***Indikace k primární prevenci TEN***

Hlavní zásadou je, že musí být převažující benefit pro pacienta nad eventuálními riziky léčby. Riziko závažných krvácivých komplikací při léčbě kumariny dosahuje 2% ročně, což je jedním z důvodů, proč u dosud asymptomatických nosičů trombofilií není indikována dlouhodobá antikoagulační léčba. Cílem primární prevence je snížení rizika provokované trombózy. Farmakologická tromboprolaxe je indikována u všech pacientů se silnými provokujícími faktory žilního tromboembolismu.

Těmi jsou:

1. Operace
2. Úrazy
3. Imobilizace
4. Některé chemoterapeutické protokoly

U ostatních provokujících faktorů, mezi které patří:

- Sádrová fixace dolních končetin
- Imobilizace nad 72 hodin
- Dlouhý let – long distance travel

U dalších faktorů, jako dlouhodobě zavedený centrální žilní katétr, gravidita a šestinedělí, hormonální antikoncepce, estrogenní substituce, je nutné individuální posouzení a vyhodnocení všech rizik, možná přítomnost trombofilie, u konkrétního pacienta a následná volba nejvhodnějších profylaktických opatření.

## ***Sekundární prevence TEN***

Sekundární prevencí rekurentní trombotické příhody může být buď protražovaná léčba kumarinovými preparáty či její ukončení, dále důsledná tromboprophylaxe v rizikových situacích. O významu správné sekundární prevence a délky jejího trvání svědčí data o rekurenci u idiopatické žilní trombózy, která dosahuje 30-42% v následujících 8 letech. Při prodloužení antikoagulační léčby nad standardních 6-12 měsíců bylo dosaženo úbytku recidiv o 12%.

Správné rozhodnutí u konkrétního pacienta musí vycházet ze zvážení rizika rekurence – přítomnost či nepřítomnost trombofilie nebo jiných rizikových faktorů recidivy trombózy. Vzájemně se vliví rizika krvácivých komplikací, které je podmíněno stabilitou INR během dosavadní léčby, a nejednou taky zhoršenou compliancí pacienta. K protražované antikoagulační léčbě jsou indikováni pacienti splňující některé z následujících kritérií:

1. Přetrvávající příčina TEN (malignita, mechanická překážka, systémové onemocnění, druh léčby atd.)
2. Neúplná rekanalizace cévního řečiště
3. Deficit antitrombinu
4. Antifosfolipidový syndrom
5. Idiopatická trombóza

### ***Význam profylaxe trombofilních komplikací v graviditě***

Studie provedené v posledních letech, prokázaly, že pouze 20% žen s trombofilií a anamnézou předčasné ztráty plodu je schopno fyziologicky dokončit těhotenství bez farmakologické intervence. Na základě těchto důkazů byly formulovány doporučení indikace vyšetření trombofilií a volby optimálního profylaktického režimu pro konkrétní riziko.

Vyšetření trombofilií a antifosfolipidových protilátek je indikováno u všech pacientek po opakovaných časných potratech, po ztrátě plodu v 2. trimestru, po těžké či opakované preeklampsii a po porodu mrtvého plodu. Není doporučen rutinní screening mutací faktoru V Leiden a protrombinu G20210A u těhotných. U všech žen se zvýšeným rizikem žilního tromboembolismu je doporučeno nošení kompresivních punčoch během těhotenství a šestinedělí. U žen po první epizodě provokované TEN:

- 1.:
  - a) bez souvislosti s podáváním estrogenů, a bez trombofilie, v průběhu těhotenství intenzivní sledování, po porodu antikoagulační terapie kumariny po dobu 4-6 týdnů či LMWH minimálně 10 dnů.
  - b) v souvislosti se zvýšenou hladinou estrogenů (hormonální antikoncepce, těhotenství) by měla být profylaxe zahájena již před porodem a pokud je přítomen další rizikový faktor, jako například obezita, mělo by být zváženo dřívejší zahájení a pozdější ukončení antikoagulační léčby.
  
- 2.: S prokázanou trombofilií či s pozitivní rodinnou anamnézou je indikováno podávání LMWH v profylaktické nebo intermediární dávce po celou dobu těhotenství s antikoagulační léčbou kumariny či pokračováním LMWH v šestinedělí. U žen s anamnézou jedné idiopatické tromboembolické příhody, které nejsou dlouhodobě léčené kumariny, je indikováno podávání LMWH v profylaktické dávce po celou dobu těhotenství s antikoagulační léčbou kumariny či pokračováním LMWH v šestinedělí. U žen s anamnézou opakovaných trombóza či léčených před graviditou kumariny pro TEN je indikována plná

dávka LMWH v průběhu těhotenství a následné opětovné převedení na léčbu kumariny po porodu.

Shrnutí:

V běžné praxi lze vytřídit rizikové pacienty na základě anamnézy s následnou efektivitou:

Z většího obvodu v průběhu 3 let se anamnesticky vyselektovalo 151 pacientů, tj. 5.4% pacientů mělo trombózu dolních končetin, plicní embolii, nebo opakované potraty. Z celkového počtu pozitivních pacientů – 151, jsme zjistili 102 trombóz dolních končetin, z toho u 68 žen, 11 opakovaných potratů, 19 plicních embolií, z toho 6 embolií při trombóze dolních končetin.

Z genetických vyšetření jsme prokázali 21 pacientů s pozitivním faktorem Leiden heterozygot, 2 Leiden homozygot, 8 pacientů s pozitivním protrombinem, MTHFR homozygot byl pozitivní v 34 případech, heterozygot u 49 pacientů.

Ekonomicky jsme spočítali ztráty v průběhu průměrné doby neschopnosti včetně nákladů na léčbu: 51 696Kč na jednoho pacienta. Při celkovém počtu trombóz 102 pacientů to představuje ekonomické zatížení 5 272 992Kč. A to jsou pouze pacienti léčeni s trombózou.

Z tohoto poznatku plyne jednoznačná nutnost prevence tromboembolické nemoci v případě každé zátěžové situace – operace, imobilizace, v indikovaných případech těhotenství.

### ***Sociálně zdravotní doporučení po TEN***

Vzhledem k významným dopadům TEN, bychom se měli zaměřit jak na medicínskou prevenci TEN, tak na prevenci zdravotně sociální.

K základním preventivní opatřením patří:

Zvýšení fyzické aktivity a to i na pracovišti, které je nejenom sedavé, ale i u zaměstnání s dlouhým stáním na místě. Nutností je procházení se aspoň každou hodinu na několik minut, a tím zapojení svalové pumpy DK.

Dalším z možností je cvičení lýtkových svalů v sedě v zaměstnání se sedavým režimem. Dodržování pitného režimu, což znamená požití nealkoholických nápojů v objemu 2-3 litrů denně. Převládat by měly vody s nižším obsahem solí, konkrétně sodíku, například Magnesie. Minerální vody by se měly právě z tohoto důvodu střídat. Vhodné jsou balené vody, které je možno nechat si dodat na pracoviště ve velkoobjemových baleních – 20litrů. Na to by měly dbát hlavně provozy s vyšší teplotou pracoviště – pekárny, kuchyně atd. S tím přímo souvisí omezení pití nápojů s obsahem kofeinu, kde je prokázán vyšší močopudný efekt.

Významným faktorem trombembolie může být i nevhodná poloha nohou – noha přes nohu, popřípadě tlak nohou o okraj židlí, kde dochází ke stáze krve, tlaku na cévy, popřípadě i k poškození žilních stěn. Ohledně toho, aby nedocházelo k traumatizaci žil a ke stáze krve, je doporučen volný oděv, bez gumiček, které by svíraly rizikové partie – třísla, prostor pod kolenem a kotníky.

Vhodnou prevencí je nošení kompresivních punčoch. Je třeba dbát na vhodný výběr. Neměly by se okraje zařezávat do stehů, měly by být pohodlné. S tím souvisí důkladné měření obvodů stehů, lýtek, aby punčochy splňovaly svůj úkol. Další možností je použití kompresivní obvaz, kde komprese od špiček prstů, přes nárt ke kolenu, případně výše, je základem prevence i v pooperační léčbě.

Moderní je nekouřit, a o to více to platí v prevenci TEN. Víme, že kouření má 15% podíl na kardiovaskulárním úmrtí, pasivní kouření až 3 000 úmrtí ročně. Kromě toho,

že cigaretový kouř obsahuje 64 kancerogenů /dibenzantracen, benzpyren/, mutagenů, alergenů a toxické látky, tyto látky výrazně poškozují cévy.

K dalším faktorům prevence TEN patří snížení hmotnosti u obézních jedinců. Obesita je precipitujícím faktorem po manifestaci dalších rizikových faktorů jako jsou: hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, hyperlipidémie, ale i samostatným faktorem v ICHS. Důležitá je distribuce tuku, typ obezity s velkým množstvím abdominálního tuku. Očekávaná délka života je vyšší při BMI v rozmezí 20-25kg/m<sup>2</sup>.

Antikoncepce je prokázaným rizikovým faktorem žilních trombóz. Její vliv je násoben případnými genetickými mutacemi. Při mutaci f. Leiden je antikoncepce zakázána pro vysokou rizikovost.

Důraz je třeba klást i na volně časové aktivity. Roste obliba sledování televize, tím konzumace kalorických jídel a nápojů bez povšimnutí si samotného aktu přijímání potravy. Roste počet obézních pacientů, zvyšuje se stáza krve při sezení v dolních končetinách. Proto lze doporučit omezení sledování televize a delší intenzivní chůzi, která má za následek nejen zvýšení kondice, zlepšení kardiální výkonnosti, funkční svalovou pumpu v dolních končetinách, ale i snížení výskytu obezity a DM 2 typu.

Dalším z doporučení je i vhodný výběr zaměstnání. Pacienti po TEN by neměli dlouhodobě stát, sedět, být ve vynucených polohách. Někteří pacienti mají přidružené nemoci, mohou být i invalidizováni. V těchto případech je třeba zvážit i délku pracovního zařazení. Často se pacienti snaží zapojit do pracovního procesu i na úkor zdraví pod tlakem možné ztráty zaměstnání, či nutného výdělku pod hrozbou ztráty bydlení, osobních požitků, hrozbou exekutorských úřadů.

Důležitým faktorem je motivace pacientů, navrhování postupných cílů, které je pacient schopen akceptovat. Mnohdy je potřeba spolupráce nejen medicínských složek: praktik, internista, genetik, případně obezitolog, psychiatr, psycholog, ale třeba i spolupráce se zaměstnavatelem, pokus o domluvu k zařazení k nejvhodnějšímu pracovišti, které pacient je schopen tolerovat. Lze k tomu využít i spolupráci se závodními lékaři.

Mnohdy k zdraví pacienta dopomůže i rodina. Rodinný lékař často vidí spojitost mezi tělesným poškozením pacienta a možnostmi rodiny pomoci pacientovi v nalezení původního postavení ve společnosti, napravení jeho frustrace z nemoci, opětovné se



zapojení do pracovního a rodinného života. Můžeme tedy shrnout, že sociální dopady cévních onemocnění jsou značné. Z ročních statistických výkazů vyplývá, že pracovní neschopnost způsobená za 1 rok cévními chorobami znamená největší podíl ve skupině kardiovaskulárních nemocí a převyšuje část připadající na nemocné ischemickou chorobu srdeční. Přímé náklady spojené s léčbou cévních onemocnění se pohybují mezi 5-10% celkových ročních výdajů zdravotních pojišťoven.

## **Závěr**

Závěrem můžeme konstatovat, že cíl práce byl splněn.

1.: Zjistili, jsme, že v praxi obvodního lékaře je možné vytřídit geneticky zatížené pacienty vzhledem k trombofiliím. Jde ale o práci náročnou na čas, závislou na spolupráci personálu i pacientů samotných, kteří mohou nesprávně pochopit požadované informace. Velmi důležitou položkou je obrovská ekonomická náročnost genetických vyšetření. Na to už bylo poukázáno v části Přínos. Výhodné je rizikové pacienty dispenzarizovat a v rizikovém období zahájit profylaxi.

2.: Ve výzkumné části se podařilo zdokumentovat a zjistit průměrnou dobu pracovní neschopnosti pacientů trpících TEN i na finanční nákladovost na jejich další léčbu a ekonomické ztráty jednotlivců v nemoci. Z toho vyplývá nutnost sekundární prevence, a tím zamezení dalšího zdravotního poškození pacientů i snížení celkových výdajů pojišťoven na léčbu. Podle mého názoru, a na základě šetření této práce, nelze provést plošnou primární prevenci z ekonomických důvodů.

3.: V části ekonomická diskuse byly rozebrány socioekonomické dopady nemoci a ověřena skutečnost, že prevence se vyplatí nejen z pohledu pacienta, který bude zdravější, ale i z pohledu pojišťoven a státu, který ušetří další náklady při další léčbě.

## Vyhodnocení stanovených hypotéz

### Hypotézu 1:

„Na obvodech lze provádět selekci rizikových pacientů s velkou výtežností“, jsem nepotvrdil. Představa velké výtežnosti byla: pozitivní anamnéza- pozitivita f.Leiden- nutná profylaxe- snížení nemocnosti- snížení ztrát na výdělku- menší náklady pojišťoven.

Příčina zamítnuté hypotézy je ekonomická neefektivita plošného vyšetření v porovnání s výdeji za léčbu.

Také není možná celoživotní profylaxe u pacienta s pozitivitou genetických mutací pro možné nežádoucí účinky a komplikace použitých léčiv v kombinaci s běžným životem, možnostmi úrazů, spoluúčastí dalších nemocí. Dalším faktorem je, že pozitivita genetických mutací neznamená nutnou TEN v průběhu života.

### Hypotéza 2:

Ekonomicky je výhodné pacienty zahrnout do profylaktického programu, než léčit důsledky, je v souladu s cílem práce a jejími výsledky.

I tady platí, že prevence má být nastavena tak, aby přínos jednoznačně převyšoval možná negativa. Proto je nutné důkladně zvážit a roztrždit pacienty do různých skupin rizik. Řídit se standardními vyšetřovacími a terapeutickými postupy, sledovat vývoj a trendy medicíny, nové laboratorní metody, sledovat lékové interakce a motivovat pacienty v péči o své vlastní zdraví ve spolupráci s odbornými společnostmi i pojišťovnami.

Dnes již víme, že význam trombofilií není možno přeceňovat, ale ani podceňovat. Ze zjištění trombofilního stavu profitují zejména lidé ve středně zvýšeném riziku trombózy, neopodstatňujícím jinak paušální medikamentózní profylaxi.

Významnou skupinu tvoří ženy užívající hormonální antikoncepci nebo o jejím užívání uvažující, ženy těhotné nebo plánující těhotenství a ženy uvažující o hormonální substituci v menopauze.

Základním předpokladem efektivity diagnostiky, léčby, prevence je kvalitní informovanost nás, praktických lékařů, dobrá spolupráce s odborníky – gynekology, hematology, klinickými genetiky – včasný tok informací o dalších možnostech léčby a celkovém stavu našich pacientů.

Na úplný závěr bych mohl říct: Nebojme se genetických mutací, učme se a tím budme odborně připraveni pomoci našim pacientům.

**Použitá literatura:**

1. **VOJÁČEK J.; MALÝ M. a kol.** *Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi*, Praha: Grada Publishing, a.s. 2004. ISBN 80-247-0501-X.
2. **PŘEROVSKÝ I.** *Arteriální a žilní trombóza*, Galén 2001. ISBN 80-264-1538.
3. **MACIK B.; RAND H.** *Thrombophilia: What's a Practitioner to Do?:* American society of hematology 2009 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/content/full/2001/1/322>>.
4. **CUSMAN M.** *Inherited Risk Factors for Venous Thrombosis.* American Society of Hematology 2009 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/content/full/2005/1/452>>.
5. **COSMI B., MD; Legnani C.** *Role of Family History in Identifying Women With Thrombophilia and Higher Risk of Venous Thromboembolism During Oral Contraception.* 2010 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC31038/>>.
6. **VARGA E.** *The genetics of thrombophilia*, 2009 [on line], Dostupné z WWW: <http://www.springerlink.com/content/9608526t82t58656/> >.
7. **HINDORFF L.; BURKE W.** *Motivating Factors for Physician Ordering of Factor V Leiden Genetic Tests*, American Medical Association, Arch Intern Med. 2009 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2651814>>.
8. **KESSLER P.** *Trombofilní stavy: Interní medicína* 2006:9, 374-379 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.solen.cz/pdfs/int/2006/09/02.pdf>>.
9. **ROSENDAAL F.** *The epidemiology of venous thrombosis: genetic and acquired causes*, Haemathology 2005 [on line]. Dostupné z WWW: <

[https://www.openaccess.leidenuniv.nl/bitstream/1887/1714/1/303\\_223.pdf](https://www.openaccess.leidenuniv.nl/bitstream/1887/1714/1/303_223.pdf) >.

10. **GEERTS W.; HEIT A.** *Prevention of venous thromboembolism*. Chest 2001 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383478>>.
11. **DE STEFFANO V.; ROSSI E.** *Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications*, Institute of Hematology, Catholic University, Roma, Italy haematologica 2002 [on line] .Dostupné z WWW: < [http://www.haematologica.org/2002\\_10/1095.htm](http://www.haematologica.org/2002_10/1095.htm)>.
12. **LANE A.; GRANT P.** *Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease*. Blood 2000 [on line]. Dostupné z WWW: < <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/short/95/5/1517>>.
13. **PAIEMENT; WESSINGER.** *Routine use of adjusted low-dose warfarin to prevent venous thromboembolism after total hip replacement*. J Bone Joint Surg Am 1993 [on line]. Dostupné z WWW: < <http://www.ejbs.org/cgi/content/abstract/75/6/893>>.
14. **GREET M.** *Frequency of methylenetetrahydrofolate reductase C*, Saudi Med J. 2005 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.clinchem.org/cgi/content/full/43/2/267>>.
15. **KRABBENDAM I.; GUSTAAF A.** *Pregnancy Outcome in Patients with a History of Recurrent Spontaneous Miscarriages and Documented Thrombophilias*, Department of Obstetrics and Gynaecology, Lyell McEwin Hospital, Adelaide University, Adelaide, Australia, Gynecol Obstet Invest 2004 [on line]. Dostupné z WWW: < [http://journals.lww.com/obgynsurvey/Abstract/2004/09000/Pregnancy\\_Outcome\\_in\\_Patients\\_With\\_a\\_History\\_of.6.aspx](http://journals.lww.com/obgynsurvey/Abstract/2004/09000/Pregnancy_Outcome_in_Patients_With_a_History_of.6.aspx) >.
16. **MALÝ J. a kol.** *Doporučené postupy pro praktické lékaře*, Praha: ČLS JEP 2002 [on line]. Dostupné z WWW:

<<http://www.svl.cz/default.aspx/cz/spol/svl/default/menu/doporucenepostu>>.

17. **SOUKUPOVÁ M.; SOUKUP F.** *Kapitoly z lékařské biologie a genetiky II*, Praha: Karolinum 2005. ISBN 80-247-0408.
18. **KVASNIČKA J.** *Žilní a tepenní trombofilie*. Interv Akut Kardiol 2003 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.solen.cz/pdfs/kar/2003/01/05.pdf>>.
19. **KVASNIČKA J.; EHLER Z.; KRŠKA Z. et al.** *Trombofilie v klinické praxi*. Anestez. a neod. péče 1995 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.zdravcentra.sk/cps/rde/xbcr/zcsk/1292.pdf>>.
20. **KESSLER Petr.** *Léčba orálními antikoagulanty*, Praha: Orion Pharma, 2000. ISBN 80-247-0603.
21. **THOMPSON A THOMPSON.** *Klinická genetika*, Praha: Triton, 2004. ISBN 80-283-7303.
22. **BERKOW R. a kol.** *Merck Manual*, Praha: X-Egem, 1996. ISBN 80-476-8489.
23. **GRIFFIN J.; EVATT B.** *Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease*. J Clin Invest 1981[on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC370934/>>.
24. **KOCH A.; ZIEGLER S.** *Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data*. Thromb Res 2001 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11369423>>.
25. **COLLWEL C.; SPIRO.** *Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement: a clinical trial comparing efficacy and safety*. J Bone Joint Surg Am 1994;76,3-14 Planes, A, Vochelle, N, Mazas, F, et al.: Prevention of postoperative Interv Akut Kardiol 2003 [on line]; Dostupné z WWW: <<http://www.ejbjs.org/cgi/content/abstract/76/1/3>>.

26. **LASSEN; BORRIS.** *Use of the low-molecularweight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization.* N Engl J Med 2002 [on line] Dostupné z WWW: < <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa011327> >.
27. **GEERTS W.; PINEO G.** *Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.* Chest. 2004[on line] Dostupné z WWW: < <http://www.achot.cz/detail.php?stat=89>>.
28. **SCHWARTZ H; FISHER P.** *Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease.* Blood 1984 [on line] Dostupné z WWW: < <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/64/6/1297> >.
29. **SCHIFF; KAHN A.** *Identifying orthopedic patients at high risk for venous thromboembolism despite thromboprophylaxis.* J Orthop Trauma 1996 [on line] Dostupné z WWW: < <http://chestjournal.chestpubs.org/content/128/5/3364.short>>.
30. **JAUREGUITO ; GREENWALD.** *The incidence of deep venous thrombosis after arthroscopic knee surgery.* Am J Sports Med 1999[on line] Dostupné z WWW: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569354>>
31. **GIRI T.; YAMAZAKI T.** *Deficient APC-cofactor activity of protein S Heerlen in degradation of factor Va Leiden: a possible mechanism of synergism between thrombophilic risk factors.* Blood 2000 [on line] Dostupné z WWW: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10887114> >.
32. **DEMERS C; MARCOUX S.** *Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy.* Arch Intern Med 1998 [on line] Dostupné z WWW: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9437378>>.
33. **COLLINS R; SCRIMGEOUR A.** *Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in*



- general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med 1988 [on line]*  
Dostupné z WWW: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3283548>>.
35. **KAKKAR V.; HOWES J.** *A comparative, double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. Thromb Haemost 2000[on line] Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10780310> >.*
36. **ERIKSSON B.; EKMAN S.** *Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin: results of a double-blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. J Bone Joint Surg Am 1997[on line] Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10780310> >.*
37. **DELIS K.; HUNT N.** *Incidence, natural history and risk factors of deep vein thrombosis in elective knee arthroscopy. Thromb Haemost 2001 [on line] Dostupné z WWW: <[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583313](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583313)>.*
38. **LIEBERMAN J.** *The efficacy of prophylaxis with low-dose warfarin for prevention of pulmonary embolism following total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 1997[on line] Dostupné z WWW:<[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9070518](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9070518) >.*
39. **PRANDONI P; LENSING A.** *The longterm clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 1996 [on line]. Dostupné z WWW: <[www.annals.org/content/125/1/1.abstract](http://www.annals.org/content/125/1/1.abstract) >*
40. **MEINARDI J.; MIDDELDROP S.** *The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders. Br J Haematol. 2002 [on line]. Dostupné z WWW: <[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11529695](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11529695) >.*
41. **RIDKER P; Goldhaber Z,** *Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med*

- 2003[on line]. Dostupné z WWW: <  
[www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa035029](http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa035029)>.
42. **PALARETI G; LEGNANI C.** *Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia.* *Circulation.* 2003m[on line]. Dostupné z WWW: <  
[circ.ahajournals.org/cgi/content/full/108/3/313](http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/108/3/313)>.
43. **PROCARE G.** *Is recurrent venous thromboembolism more frequent in homozygous patients for the factor V Leiden mutation than in heterozygous patients?* 2003[on line]. Dostupné z WWW: <  
[www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199702063360602](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199702063360602)>.
44. **BAGLIN T; LUDDINGTON G.** *Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study.* *Lancet.* 2003[on line]. Dostupné z WWW: <  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932383](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932383) >.
45. **BERQUIST D; JENDTENG S.** *Cost of long-term complications of deep venous thrombosis of the lower extremities: an analysis of a defined patient population in Sweden.* *Ann Intern Med.* 1997 [on line]. Dostupné z WWW: <  
[www.annals.org/content/126/6/454.short](http://www.annals.org/content/126/6/454.short)>
46. **EICHINGER S; WELTERMAN A.** *Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism.* *Arch InternMed.* 2004[on line]. Dostupné z WWW: <  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663985](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663985)>.
47. **BULLER J. , AGNEI G.** *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.* *Chest.* 2004 [on line]. Dostupné z WWW: <  
[pubget.com/mesh\\_browser/Surgical%20Procedures,%20Operative](http://pubget.com/mesh_browser/Surgical%20Procedures,%20Operative) >.

48. **KEARON C.** *Long-term management of patients after venous thromboembolism.* Circulation. 2004 [on line]. Dostupné z WWW: < [http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/110/9\\_suppl\\_1/I-10](http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/110/9_suppl_1/I-10)>.
49. **OST D; TEPPER J.** *Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis.* JAMA. 2005 [on line]. Dostupné z WWW < [circ.ahajournals.org/cgi/content/full/110/9\\_suppl\\_1/I-10](http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/110/9_suppl_1/I-10)>.
50. **REES D.; COX M.** *World distribution of factor V Leiden.* Lancet. 1995[on line]. Dostupné z WWW: < <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=2908521>>.
51. **ROSENDAAL F; DOGGEN J.** *Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant.* Thromb Haemost. 1998 [on line]. Dostupné z WWW: < [content.onlinejacc.org/cgi/content/full/36/3/717](http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/36/3/717)>.
52. **DE STEFANO; ROSSI E.** *Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications.* Haematologica. 2002 [on line]. Dostupné z WWW: < [www.haematologica.org/cgi/content/abstract/87/10/1095](http://www.haematologica.org/cgi/content/abstract/87/10/1095)>.
53. **RIDKER M; MILETICH P.** *Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism.* Circulation. 1995 [on line]. Dostupné z WWW < <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/short/92/10/2800>>.
54. **RINTELEN C; PABINGER I.** *Probability of recurrence of thrombosis in patients with and without factor V Leiden.* Thromb Haemost. 1996 [on line] . Dostupné z WWW: < [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8815565](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8815565)>.
55. **EICHINGER S; PABINGER I.** *The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden.* ThrombHaemost. 1997 [on line]. Dostupné z WWW: < [www.haematologica.org/cgi/content/full/92/8/1107](http://www.haematologica.org/cgi/content/full/92/8/1107)>.
56. **SIMIONI P; PRADONI P.** *The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506→Gln mutation in the*

- genefor factor V (factor V Leiden). N Engl J Med. 1997 [on line]. Dostupné z WWW< [www.informaworld.com/index/790873430.pdf](http://www.informaworld.com/index/790873430.pdf)>.*
57. **DE STEFANO; MARTINELLI I.** *The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. N Engl J Med. 1999 [on line]. Dostupné z WWW: < [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477778](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477778) >.*
58. **EICHINGER S, MINAR E.** *The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. Thromb Haemost. 1999[on line]. Dostupné z WWW: < [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10348706](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10348706)>.*
59. **LINDMAKER P.; SCHULMAN S.; STEN-LINDER M.** *The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene: duration of anticoagulation. Thromb Haemost. 1999 [on line] Dostupné z WWW: <<http://www.students.informatik.uni-luebeck.de/zhb/ediss276.pdf>>.*
60. **MARGAGLIONE M.; D'ANDREA G.; COLAIZZO D.** *Coexistence of factor V Leiden and factor II A20210 mutations and recurrent venous thromboembolism. Thromb Haemost. 1999 [on line] Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613638>>.*
70. **SIMIONI P.; PRANDONI P.; LENSING AW.** *Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. Blood. 2000 [on line] Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071624>>.*
71. **DE STEFANO V.; MARTINELLI I.; MANNUCCI PM.** *The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation. Br J Haematol. 2001 [on line] Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11380448>>.*
72. **MILES S.; MILETICH P.; GOLDHABER Z.; HENNEKENS CH;**

- RIDKER PM.** *G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism.* J Am Coll Cardiol. 2001 [on line]  
Dostupné z WWW:  
<<http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/37/1/215>>.
73. **CHRISTIANSEN SC.; CANNEGIETER SC.; KOSTER T.; VANDENBROUCKE JP; ROSENDAAL FR.** *Thrombophilia; clinical factors; and recurrent venous thrombotic events.* JAMA. 2005 [on line]  
Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15900005>>.
74. **MACHIN SJ.** *Pros and cons of thrombophilia testing: cons.* J Thromb Haemost. 2003 [on line] Dostupné z WWW:  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12871439>>.
75. **MARTINELLI I.** *Pros and cons of thrombophilia testing: pros.* J Thromb Haemost. 2003 [on line] Dostupné z WWW:  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12871438>>.
76. **MANTEL N.; HAENSZEL W.** *Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease.* J Natl Cancer Inst. 1959 [on line]  
Dostupné z WWW:  
<<http://www.ingentaconnect.com/content/paho/chepi/2004/00000001/0000001/art00060>>.
77. **HIGGINS JP.; THOMPSON SG.; DEEKS JJ.; ALTMAN DG.** *Measuring inconsistency in meta-analyses.* BMJ. 2003 [on line]  
Dostupné z WWW:  
<<http://www.ingentaconnect.com/content/paho/chepi/2004/00000001/0000001/art00060>>.
78. **DEEKS JJ.; HIGGINS JPT.; ALTMAN DG.** *Analysing and presenting results.* Cochrane Reviewers' Handbook. 2005 [on line]  
Dostupné z WWW:  
<<http://www.bmj.com/cgi/content/short/327/7414/557>>.
79. **RIDKER PM.** *Factor V Leiden and recurrent venous*

- thromboembolism*. Thromb Haemost. 1996 [on line] Dostupné z WWW<<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/circulationaha;92/10/2800>>.
80. **SCHATTNER A.; KASHER I.; BERREBI A.** *Causes and outcome of deep-vein thrombosis in otherwise healthy patients under 50 years*. QJM. 1997[on line] Dostupné z WWW: <<http://qjmed.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/90/4/283>>.
81. **BAGLIN C.; BROWN K.; LUDDINGTON R.; BAGLIN T.** *Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with the factor V Leiden (FVR506Q) mutation: effect of warfarin and prediction by precipitating factors*. Br J Haematol. 1998 [on line] Dostupné z WWW: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2141.1998.00632.x/abstract>>.
82. **KEARON C.; GENT M.; HIRSH J.** *A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism*. N Engl J Med. 1999 [on line] Dostupné z WWW: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199903253401201>>.
83. **PIEMONTINO U.; GUIOTTO G.; RUGIADA F.; CIRILLO F.; CERBONE AM.** *Abnormally high frequency of inherited pro-thrombotic conditions in subjects with recurrence of venous thrombosis*. Thromb Haemost. 1999 [on line] Dostupné z WWW: <<http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/166/7/729>>.
84. **EICHINGER S.; WELTERMANN A; MANNHALTER C.** *The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous venous thromboembolism*. Arch Intern Med. 2002 [on line] Dostupné z WWW: <<http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/166/7/729>>.
85. **KEIJZER MB.; DEN HEIJER M.; BLOM HJ.** *Interaction between*

- hyperhomocysteinemia; mutated methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis.* Thromb Haemost. 2002[on line] Dostupné z WWW: <<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/27/8/981.abstract>>.
86. **ANDREW M.; DAVID M.; ADAMS M.** *Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE.* Blood. 1994 [on line]. Dostupné z WWW: <[bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/short/83/5/1251](http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/short/83/5/1251)>.
87. **KEISER A.; DAVID M.; ADAMS M.** *Venous Thromboembolic Complications (VTE) in Children: First Analyses of the Canadian Registry of VTE* Blood. 1994 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/83/5/1251>>.
88. **Daniela Tormene; Paolo Simioni.** *The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study.* Blood, 1 October 2002, Vol. 100, No. 7, pp. 2403-2405. [on line]. Dostupné z WWW: <<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/100/7/2403>>.
89. **Lee L.** *Symptomatic trombembolism in Hong Kong.* Hong Kong med Vol 9 2003 [on line]. Dostupné z WWW: <[http://www.hkmj.org/article\\_pdfs/hkm0308p259.pdf](http://www.hkmj.org/article_pdfs/hkm0308p259.pdf)>.
90. **ANDREW M.; DAVID M.; ADAMS M.** *Venous Thromboembolism in Children.* Department of Medicine. 2006 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/extract/113/2/e12>>.
91. **DAVID M.; ADAMS M.** *Inherited Thrombophilia: Pathogenesis, Clinical Syndromes, and Management.* Blood. 2009 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/reprint/87/9/3531.pdf>>.
92. **SPIEZIA L.; BERNARDI E.; TORMENE D.; SIMIONI P.; GIROLAMI A.; PRANDONI P.** *Recurrent thromboembolism in fertile*

- women with venous thrombosis: incidence and risk factors. *Thromb Haemost.* 2003 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14597998>>.
93. **KYRLE PA.; MINAR E.; BIALONCZYK C.; HIRSCHL M.; WELTERMANN A.; EICHINGER S.** *The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women.* *N Engl J Med.* 2004 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa032959>>.
94. **KYRLE PA.; EICHINGER S.** *The risk of recurrent venous thromboembolism: the Austrian Study on Recurrent Venous Thromboembolism.* *Wien Klin Wochenschr.* 2003 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.springerlink.com/content/37871x4841415456/>>.
95. **SCHULMAN S.; RHEDIN AS.; LINDMARKER P.** *Duration of Anticoagulation Trial Study Group. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism.* *N Engl J Med.* 1995 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.tigc.org/eguidelines/duration04.htm>>.
96. **GOLDHABER S.** *Findings from the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study.* *N Engl J Med.* 1988 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/014067369293216A>>.
97. **SCHULMAN S.; GRANQVIST S.; HOLMSTROM M.** *The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism.* *N Engl J Med.* 1997 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.endo.gr/cgi/content/abstract/336/6/393>>.
98. **MARCHETTI M.; PISTORIO A.; BAROSI G.** *Extended anticoagulation for prevention of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden—cost-effectiveness analysis.* *Thromb Haemost.* 2000 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11127850>>.



99. **JORDAN FL.; NANDORFF A.** *The familial tendency in thromboembolic disease.* Acta Med Scand. 1956 [on line]. Dostupné z WWW:  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1396699/>>.
100. **EGEBERG O.** *Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia.* Thromb Diath Haemorrh. 1965 [on line]. Dostupné z WWW:  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC370934/>>.
101. **JOURNEYCAKE JM.; QUINN CT.; MILLER KL.; ZAJAC JL.; BUCHANAN GR.** *Catheter-related deep venous thrombosis in children with hemophilia.* Blood. 2001 [on line]. Dostupné z WWW:  
<<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/98/6/1727>>.
102. **GRIFFIN JH.; EVATT B.; ZIMMERMAN TS.; KLEISS AJ.; WIDEMAN C.** *Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease.* J Clin Invest. 1981 [on line]. Dostupné z WWW:  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC370934/>>.
103. **COMP PC.; ESMON CT.** *Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S.* N Engl J Med. 1984 [on line]. Dostupné z WWW:  
<<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198412133112401>>.
104. **BRASON HE.; KATZ J.; MARBLE R.; GROFFIN JH.** *Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant.* Lancet. 1983 [on line]. Dostupné z WWW:  
<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673683912163>>.
105. **POORT SR.; ROSENDAAL FR.; REITSMA PH.; BERTINA RM.** *A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis.* Blood. 1996 [on line]. Dostupné z WWW:

<<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/88/10/3698>>.

106. **BERTINA RM.; KOELMAN BP.; KOSTER T.** *Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C.* Nature. 1994 [on line]. Dostupné z WWW: <[http://www.jhep-elsevier.com/article/S0168-8278\(03\)00054-0/abstract](http://www.jhep-elsevier.com/article/S0168-8278(03)00054-0/abstract)>.
107. **VAN DER MEER J.; KOSTER T.; VANDENBROUCKE P.; BRIET E.; ROSENDAAL FR.** *The Leiden Thrombophilia Study (LETS).* Thromb Haemost. 1997 [on line]. Dostupné z WWW: <[https://openaccess.leidenuniv.nl/bitstream/1887/1730/1/303\\_238.pdf](https://openaccess.leidenuniv.nl/bitstream/1887/1730/1/303_238.pdf)>.
108. **MOLL S.** *Thrombophilias—practical implications and testing caveats.* J Thromb Thrombolysis. 2006 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.springerlink.com/content/888156n2711772p4/>>.
109. **MC GOVERN MM.; BENACH MO.; WALLENSTEIN S.; DESNICK RJ.; KEENLYSIDE R.** *Quality assurance in molecular genetic testing laboratories.* JAMA. 1999 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/281/9/835>>.
110. **GOEL N.; ORTEL TL.; BALI D.** *Familial antiphospholipid antibody syndrome: criteria for disease and evidence for autosomal dominant inheritance.* Arthritis Rheum. 1999 [on line]. Dostupné z WWW: <[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131\(199902\)42:2%3C318::AID-ANR15%3E3.0.CO;2-5/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131(199902)42:2%3C318::AID-ANR15%3E3.0.CO;2-5/abstract)>.
111. **BARNARD Dr.; SIMMONS MA.; HATHAWAY WE.** *Coagulation studies in extremely premature infants.* Pediatr Res. 1979 [on line]. Dostupné z WWW: <[http://journals.lww.com/pedresearch/Abstract/1979/12000/Coagulation\\_Studies\\_in\\_Extremely\\_Premature\\_Infants.6.aspx](http://journals.lww.com/pedresearch/Abstract/1979/12000/Coagulation_Studies_in_Extremely_Premature_Infants.6.aspx)>.
112. **ANDREW M.; PAES B.; MILNER R.** *Development of the human coagulation system in the healthy premature infant.* Blood. 1988 [on line]. Dostupné z WWW:

- <<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/72/5/1651>>.
113. **ANDREW M.; PAES B.; MILNER R.** *Development of the human coagulation system in the full-term infant.* Blood. 1987 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/70/1/165>>.
114. **ANDREW M.; VEGH P.; JOHNSTON M.; BOWKER J.; OFOSU F.; MITCHELL L.** *Maturation of the hemostatic system during childhood.* Blood. 1992 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/80/8/1998>>.
115. **MONAGLE P.; BARNES C.; IGNJATOVIC V.** *Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories.* Thromb Haemost. 2006 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=17467604>>.
116. **REVEL-VILK S.; CHAN A.; BAUMAN M.; MASSICOTTE P.** *Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease.* J Thromb Haemost. 2003 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1538-7836.2003.00158.x/abstract>>.
117. **VAN OMMEN CH.; HEIJBOER H.; BULLER HR; HIRASING RA.; HEIJMANS HS.; PETERS M.** *Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands.* J Pediatr. 2001 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/118/13/1373>>.
118. **ALBISETTI M.; MOELLER A.; WALDVOGEL K.** *Congenital prothrombotic disorders in children with peripheral venous and arterial thromboses.* Acta Haematol. 2007 [on line]. Dostupné z WWW:

<<http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=ShowAbstract&ProduktNr=223829&Ausgabe=232680&ArtikelNr=97462&ContentOnly=false>>.

119. **REVELVILK S.** *Thrombophilia in children with venous thromboembolic disease.* *Thromb Res.* 2006 [on line]. Dostupné z WWW:  
<<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/2008/1/228>>.
120. **EHRENFORTH S.; JUNKER R.; KOCH HG.** *Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood.* *Childhood Thrombophilia Study Group.* *Eur J Pediatr.* 1999 [on line]. Dostupné z WWW:  
<<http://www.springerlink.com/content/380dy7w3e2wygqt9/>>.
121. **ANDREW M.; DAVID M.; ADAMS M.** *Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE.* *Blood.* 1994 [on line]. Dostupné z WWW:  
<<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/83/5/1251>>.
122. **MALE C.; CHAIT P.; GINSBERG JS.** *Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study.* *Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase.* *Thromb Haemost.* 2002 [on line]. Dostupné z WWW:  
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1538-7836.2003.00308.x/abstract>>.
123. **ANDREW M.; MARZINOTTO V.; PENCHARZ P.** *A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home.* *J Pediatr.* 1995 [on line]. Dostupné

z WWW: <[http://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(95\)70448-5/abstract](http://www.jpeds.com/article/S0022-3476(95)70448-5/abstract)>.

124. **ECKMAN M.** *Testing for factor V Leiden in patients with pulmonary or venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis.* *Med Decis Making.* 2002 [on line]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11958494>>

**Klíčová slova**

trombofilie, venózní trombózy, genetické mutace, těhotenství, potraty, screening, profylaxe.

## ***Přílohy***

### **Seznam zkratek**

Zkratky:

PL – praktický lékař

TEN – Trombembolická nemoc

MTHFR - methylenetetrahydrofolát reduktáza

MTHFR homo - methylenetetrahydrofolát reduktáza homozygot

MTHFR hetero - methylenetetrahydrofolát reduktáza heterozygot

APTT: aktivovaný parciální tromboplastinový čas

HHCY - hyperhomocysteinémie

SLE – systémový lupus erythematoses

INR - International Normalized Ratio

UZ DK – ultrazvuk dolních končetin

Dg. – Diagnosa

PN – Pracovní neschopnost

ICHS – ischemická nemoc srdeční

DK – dolní končetiny

OSSZ – okresní správa sociálního zabezpečení

JČ- Jižní Čechy

CEAP – Clinical Etiology Anatomy Patophysiology

LMWH - nízkomolekulární heparin

***Seznam otázek:***

- Otázka č.1: Víte co je trombóza?
- Otázka č.2 Měl jste trombózu dolních končetin?
- Otázka č.3 Měl jste plicní embolii?
- Otázka č.4: Měl jste trombózu před 45 rokem života?
- Otázka č.5: Vyskytly se u Vás - v rodině opakované potraty?
- Otázka č.6: Objevila se u Vás trombóza v souvislosti s operací, znehybněním?



### ***Seznam Tabulek:***

Tabulka č.1	Přehled vrozených trombofilií
Tabulka č. 2	Získané trombofilní stavy
Tabulka č. 3	Přehled trombofilních stavů smíšené etiologie
Tabulka č. 4	Relativní riziko venozní trombózy v retrospektivní (LETS) a prospektivní (LITE) studii vyjádřené v %.[3]
Tabulka č. 5	Relativní riziko 1. trombo-embolické příhody u jednotlivých trombofilních stavů
Tabulka č. 6	Riziko trombo-embolie u gravidních nosiček trombofilií. [15]
Tabulka č. 7	Počet dotazovaných pacientů (n= 2764)
Tabulka č. 8	Porovnání počtu pacientů s trombózou a pacientů s plicní embolií v ordinaci PL
Tabulka č. 9	Počet pacientů s trombózou
Tabulka č. 10	Tabulka s výsledky
Tabulka č. 11	Třídění pacientů dle pohlaví (n= 151)
Tabulka č. 12	Pacienti posuzováni dle hodnoty INR (n= 151)
Tabulka č. 13	Pacienti posuzováni dle aPTT(n= 151)
Tabulka č. 14	Mutace faktoru V, f. Leiden
Tabulka č. 15	Vyjádření četnosti faktoru f.Leiden z výzkumného souboru v procentech
Tabulka č. 16	Poměr výsledků ze souboru pacientů s TEN vůči statistice
Tabulka č. 17	Porovnání počtu pacientů u trombózy a protrombinu
Tabulka č. 18	Tabulka s číselným vyjádřením počtu mutací genu MTHFR ve formách heterozygot, homozygot
Tabulka č. 19	Porovnání mutace genu MTHFR vůči statistice v procentech
Tabulka č. 20	Vztah opakovaných potratů a výsledků genetických vyšetření
Tabulka č. 21	Průměrná doba neschopnosti pacientů
Tabulka č. 22	Průměrná délka ukončené PN
Tabulka č. 23	Přehled bodových hodnot výkonů
Tabulka č. 24	Počet změněné pracovní schopnosti/ invalidů po trombóze (n=102)

Tabulka č. 25	Vyjadřující vypočtené nemocenské dávky z průměrné hrubé mzdy v I.pololetí roku 2009 v Jihočeském kraji a průměrné ztráty na výdělku z hrubé mzdy
Tabulka č. 26	Přepočet hrubé mzdy a ztráty na výdělku za 1 den
Tabulka č. 27	Tabulka s cenami za jednotlivé zdravotnické úkony
Tabulka č. 28	Cena diagnózy a léčby za období hospitalizace u příhody TEN
Tabulka č. 29	Aktuální cena vyšetření, práce a terapie za jeden měsíc
Tabulka č. 30	Cena léčby při příhodě TEN za 6 měsíců
Tabulka č. 31	Ekonomická náročnost při příhodě TEN
Tabulka č. 32	Celkové náklady při onemocnění TEN

***Seznam grafů:***

- Graf č. 1 Grafické porovnání procentuálního počtu trombóz statisticky se skutečností v ordinaci praktického lékaře
- Graf č. 2 Vyjádření opakované potratovosti v procentech
- Graf č. 3 Výsledky výzkumu
- Graf č. 4 Procentuální porovnání mutací protrombinového genu z výzkumného souboru a z literatury . [20]
- Graf č. 5 Vyjádření genetických mutací při opakovaných potratech v procentech
- Graf č. 6 Poměr mutací genu MTHFR k počtu opakovaných potratů
- Graf č. 7 Vztah trombózy vůči ženskému pohlaví
- Graf č. 8 Vztah mezi pozitivní anamnézou a trombózou
- Graf č. 9 Poměr celkových nákladů při onemocnění TEN v procentech