

ZÍSKANÉ INHIBITORY KREVNÍHO SRÁŽENÍ

MUDr. Alena Bulíková, Ph.D., MUDr. Petr Smejkal, RNDr. Jiřina Zavřelová, MUDr. Gabriela Chlupová,
prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Oddělení klinické hematologie, FN Brno

Získané inhibitory krevního srážení jsou vzácná autoimunitní onemocnění podmíněná autoprotilátkami proti faktorům hemostázy. Jsou provázena nejčastěji krvácivými projevy, ale vzácně je klinická manifestace asymptomatická či trombotická. Autoři se zaměřují na klinické projevy, možnosti diagnostiky a léčby jednotlivých stavů. Tato onemocnění jsou zde připomínána s cílem zabezpečení rychlé diagnostiky a léčby ve specializovaných centrech pro poruchy krevního srážení.

Klíčová slova: získané inhibitory hemostázy, krvácení, trombóza, léčba.

ACQUIRED INHIBITORS OF BLOOD COAGULATION

Acquired inhibitors of coagulation are rare autoimmune disorders caused by auto antibodies to haemostasis factors. They are mostly accompanied by bleeding symptoms, but rarely clinical manifestation is asymptomatic or thrombotic. Authors focus to clinical symptoms, diagnosis and therapy possibilities of specific states. These disorders are mentioned here with aim to guarantee fast diagnose and therapy in specialised centres for haemostasis diseases.

Key words: acquired haemostasis inhibitors, bleeding, thrombosis, therapy.

Interní Med. 2008; 10 (7 a 8): 336–339

Úvod

Jako inhibitory krevního srážení většinou označujeme auto- či alloprotilátky s inhibiční aktivitou proti určitému proteinu, který se účastní procesu krevního srážení. Dopad těchto inhibitorů v klinickém obraze může být různý; nejčastěji je provázen sklonem ke krvácení, které může být i život ohrožující, méně častý je klinický obraz asymptomatický a diagnóza může být stanovena jen laboratorně, vzácně je stav provázen tromboembolickou manifestací.

Širším pojmem jsou cirkulující antikoagulanty, která jsou definována jako endogenně produkované substance, které zasahují na různých úrovních do procesů krevního srážení in vivo a/nebo in vitro. V naprosté většině případů se jedná o imunoglobuliny, výjimku mohou tvořit například endogenní heparinová aktivita nebo štěpné produkty fibrinogenu/fibrinu (17). Přehled podává tabulka 1.

Imunoglobuliny, které reagují s jednotlivými koagulačními faktory, mohou být tzv. neutralizující – ovlivňují funkční aktivitu daného proteinu

obvykle vazbou ve funkčním místě – tyto nazýváme inhibitory. Jsou nejčastěji spojeny s krvácivými projevy. Druhou skupinu tvoří tzv. ne-neutralizující antikoagulanty. Tyto imunoglobuliny jsou namířeny proti části molekuly koagulačního proteinu, která není nezbytnou součástí funkčního místa. Tyto ne-neutralizující antikoagulanty jsou často klinicky němé. Jindy však může docházet ke zvýšené clearance komplexu koagulačního proteinu a protilátky, a tím ke snížení hladiny daného proteinu a současně jeho funkční aktivity. Takto navozený pokles se může také klinicky projevit.

A. PROTILÁTKY PROTI PROKOAGULAČNÍM FAKTORŮM KREVNÍHO SRÁŽENÍ

Inhibitory faktoru VIII – získaná hemofilie A

Epidemiologie

Patří k relativně častějším inhibitorům z této skupiny. Je nutno zásadně odlišovat alloprotilátky, které mohou být indukované při léčbě hemofiliků koncentrací faktoru VIII (FVIII). Autoimunitní protilátky, které vznikají u nemocných bez vrozené krvácivé choroby, jsou vzácnější, dle současných pozorování se vyskytují s incidencí 1,48 případu na 1 milion obyvatel ročně (4). Choroba je odhalována stále častěji; důvodem může být stárnutí populace a častější incidence ve vyšších věkových skupinách (ve věku pod 16 let je incidence 0,045 případu na 1 milion, zatímco ve věku nad 80 let je incidence 14,7/1 milion ročně), stejně tak zlepšená a dostupnější laboratorní diagnostika. Onemocnění se vyskytuje se stejnou frekvencí bez ohledu na rasu i pohlaví, s výjimkou věkové skupiny

20–40 let, kdy je častější u žen v důsledku autoprotilátek indukovaných graviditou.

Etiologie a patogeneze

Autoprotilátky se vyskytují asi v 60 % případů idiopaticky, častá je indukce v souvislosti s jiným autoimunitním onemocněním, lymfoproliferativním onemocněním, solidními nádory, graviditou nebo v rámci polékové reakce (4). Inhibitor u získané hemofilie je obvykle polyklonální a z tohoto důvodu obvykle reaguje podle kinetiky II. řádu, což znamená, že nevede k nulové hladině FVIII, ale k jeho podstatnému snížení (14). Autoprotilátky ovlivňují prokoagulační aktivitu FVIII nejčastěji tím, že interferují s vazbou FVIII na FIX a FX, interferují s vazbou FVIII-vWF, případně interferují s vazbou FVIII na fosfolipidy. Uplatňují se všechny třídy IgG (nejčastěji však IgG4), vzácně IgM nebo IgA (lymfoproliferace, monoklonální gamapatie).

Klinický obraz

U doposud zdravých jedinců vznikají náhle krvácivé projevy ve formě velkých spontánně vznikajících ekchymóz (obrázek 1), častá jsou i krvácení do svalů, epistaxe, hematurie, krvácení do gastrointestinálního traktu. Intraartikulární krvácení, obvyklá u vrozené hemofilie, jsou v tomto případě relativně vzácná. Fatální krvácení vzniká asi u 9 % nemocných (4). Třetina nemocných je bez klinických příznaků hemoragické diatézy, nebo je krvácení tak lehké, že nevyžaduje terapii. V případě autoprotilátek, které vznikají v souvislosti s těhotenstvím, dochází ke zjištění inhibitoru nejčastěji v období jednoho až čtyř měsíců po porodu, ale možný je i vznik ve vlastní graviditě. V tomto případě je možný i transplacentární přenos, jsou-li autoprotilátky třídy IgG. Tento typ získané hemofilie je popisován ve Velké Británii 1x na 350 000 porodů (4).

Tabulka 1. Klasifikace cirkulujících antikoagulantů (modifikováno podle 17)

Globální	
aktivita heparinového typu	
Nespecifické	
lupus antikoagulanty monoklonální proteiny štěpné produkty fibrinogenu/fibrinu	
Specifické	
neutralizující	ne-neutralizující namířené
faktor V	proti faktoru VIII
faktor VIII	proti von Willebrandovu faktoru
faktor IX	proti protrombinu
faktor XI	proti faktoru X
faktor XIII	proti faktoru V
von Willebrandův faktor	proti proteinu S

Obrázek 1. Kožní krvácení u získané hemofilie



Průběh onemocnění je různý; vysoké procento nemocných se spontánní remisí je u inhibitorů vznikajících po těhotenství (14), u ostatních nemocných se dá očekávat u čtvrtiny až třetiny pacientů. Po spontánní či léčbou navozené remisí dochází k relapsu u 20 % nemocných v mediánu 7,5 měsíce. Fatální vyústění tohoto stavu je udáváno v širokém rozmezí 7,9 až 42 % nemocných, je závislé na věku a na tom, zda se podaří či nepodaří eradikovat inhibitor. V poslední době se zdá, že úmrtnost má klesající tendenci a stále méně pacientů umírá na krvácení a jeho komplikace; častěji je příčinou smrti doprovodné onemocnění, věk či podávaná imunosupresivní léčba a její, zejména infekční komplikace. Dokud nedojde k eradikaci inhibitoru, může nastat fatální hemoragie kdykoli (4).

Diagnostika

Ve screeningových testech je izolované prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) (cca na hodnoty $R = 2,0-3,0$) bez přítomnosti jiných patologií. V tzv. smíšeném testu – screeningovém – nedochází ke korekci po přidání normální plazmy. Test přítomnosti cirkulujícího antikoagulans svědčí pro přítomnost časově závislého inhibitoru. Je snížená aktivita FVIII; u silného inhibitoru může být někdy zjišťováno snížení i jiných faktorů vnitřního systému (jde o artefakt podmíněný deplecí FVIII ve faktor deficitní plazmě). Je nutno si uvědomit, že vlastní hladina FVIII neodráží stupeň krvácivých projevů; to je dáno kinetikou druhého

řádu v působení inhibitoru. Potvrzení specifického inhibitoru je provedeno stanovením jeho titru v Bethesda jednotkách (BU). Diagnostika inhibitoru FVIII je poměrně komplikovaná a měla by být provedena na specializovaném pracovišti, zejména s ohledem na diferenciální diagnostiku jiných stavů, především průkaz lupus antikoagulans (8, 11).

Léčba

Léčebné postupy u těchto stavů musí vyřešit čtyři problémy. Jednak zastavit krvácení, eliminovat inhibitor, ochránit nemocného před invazivními výkony a léčit vyvolávající onemocnění.

Postupy směřující k léčbě krvácení:

- rekombinantní faktor FVIIa: podávají se dávky 90–120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ každé 2–3 hodiny do zástavy krvácení; použití vyšších nežli standardních dávek může být provázeno vyšším rizikem trombózy zejména s ohledem na obvykle vyšší věk nemocných (1, 5)
- aktivované faktory protrombinového komplexu: podává se 75–100 IU/kg každých 8 až 12 hodin do zástavy krvácení, dávka 200 IU/kg/den by neměla být překročena (5)
- vysoké dávky FVIII: tento postup lze použít u nízkého titru inhibitoru ($< 5\text{BU}$) (5, 14), ale úspěšnost léčby je limitována jeho nepřesným stanovením v důsledku kinetiky II. řádu, navíc hladina FVIII neodráží sklon ke krvácivým projevům (9), častěji je toto podání součástí komplexní léčebné strategie k eliminaci inhibitoru (15)
- porcinní FVIII: byl využíván dříve pro stavy, které neměly zkříženou reaktivitu mezi humánním a porcinním FVIII, avšak v současné době není tento derivát k dispozici ke klinickému užití; v klinickém zkoušení je rekombinantně připravený derivát (5)
- podpůrná léčba: k ní patří antifibrinolytika, desmopresin, tkáňová lepidla a jiné (8, 14).

Postupy směřující k eradikaci inhibitoru:

K této léčbě by mělo být přistoupeno bezprostředně po zjištění diagnózy. Lze zvažovat následující postupy:

- samotné kortikosteroidy – nejčastějším používaným režimem je prednison 1 mg/kg; tato terapie může navodit remisii u 75 % nemocných
- cytostatika a kortikosteroidy (nejčastěji používán je cyklofosfamid); tato léčba může navodit remisii u 79 % nemocných. V obou těchto používaných postupech je medián navození remise nutno předpokládat v časovém intervalu 5–7 týdnů (5, 9).
- intravenózní imunoglobuliny, které jsou používány u jiných autoimunitně podmíněných poruch v hematologii, nejsou významně přínosné pro

léčbu získané hemofilie jak samotné, tak v kombinaci, snad jen u velmi nízkých titrů inhibitorů (6)

- rituximab, monoklonální protilátka proti lymfatickým buňkám nesoucím antigen CD20; remise nastává v 80–88 % případů a je srovnatelná s jinými režimy, ale o něco časnější je klinická odpověď, tento postup může být přínosem pro pacienty s klinicky závažným průběhem (7). Podle některých je doporučována jako režim 1. volby (14), jindy je doporučována při selhání jiné léčby.
- cyklosporin A je obvykle používán jako lék druhé volby (5, 14)
- navození imunotolerance v režimu, který napodobuje léčbu nemocných s hemofilii a inhibitorem, používá FVIII ve snižující se dávce spolu s cyklofosfamidem a methylprednisolonem (15); remise vzniká u 88 % nemocných, medián jejího navození je srovnatelný s jinou léčbou, každopádně je nutno brát v úvahu cenu tohoto přístupu
- imunoabsorpce s podáním FVIII; tento postup je součástí jak léčby krvácení, tak eradikace, obvykle nastává rychlá kontrola krvácení bez detekce inhibitoru v mediánu 3 dnů a k navození kompletní remise v 88 % případů dochází v mediánu 14 dnů (19).

Inhibitory faktoru V

I když i inhibitory faktoru V (FV) jsou stále vzácná onemocnění, jsou prokazovány v současné době stále častěji. Je to důsledek jednak zlepšené diagnostiky, ale i působení zevních vlivů, které se mohou uplatnit v indukci těchto protilátek.

Etiologie a patogeneze

Jako inhibitory FV se uplatňují různé typy protilátek; často zkříženě reagující allo- či xenoprottilátky po expozici humánního trombinu (FV je obvykle obsažen také) či po fibrinových lepidlech s obsahem nehumánních proteinů. Tyto jsou často přechodné a jejich pozitivita vymizí za několik týdnů (3). Skutečné autoprottilátky jsou mnohem vzácnější. Tyto dodržují kinetiku I. řádu, jsou často namířené proti C2 doméně (homologie s FVIII), zejména ty, které jsou provázeny hemoragickou diatézou (1). Některé špatně rozpoznávají destičkový FV, jiné jej váží dobře; pak je významněji vyjádřena krvácivá tendence. U skutečných autoprottilátek asi 20–40 % nemocných nemá vyvolávající onemocnění, vzácně jsou rozpoznána autoimunitní onemocnění, malignity. Častěji lze v anamnéze zjistit expozici antibiotikům (β -laktamovým), podání krevních komponent. Vývoj inhibitoru byl popsán i v souvislosti s transplantací hemopoetických buněk, s podáním autologního faktoru, případně i v souvislosti s těhotenstvím.

Opakovaně byly popsány autoprottilátky proti FV, které inhibovaly inaktivaci FVa aktivovaným protei-

nem C (APC) a taktéž inhibovaly schopnost FV urychlovat odbourávání FVIIIa APC za přítomnosti proteinu S a navozovaly získanou rezistenci k APC.

V klinickém obraze nemocných s inhibitorem, postihujícím prokoagulační funkci faktoru V, dominují krvácivé projevy (u 60 %) – nejčastěji vzniká krvácení z operačních ran, hematurie, krvácení do gastrointestinálního traktu, epistaxe, případně vzácně krvácení intrakraniální. Z těchto krvácení může být až 20 % fatálních.

K dalším projevům patří hematomy, epistaxe, retroperitoneální krvácení, krvácení z dásní, hemospemie. Krvácivé projevy nemá 40 % nemocných (1, 18). Inhibitory, které vedou k rezistenci k APC, jsou provázeny trombotickou diatézou.

Podezření na přítomnost tohoto typu inhibitoru vzbudí výrazné prodloužení aPTT i času protrombinového (PT), při normálních hodnotách trombinového času (TT). Další diagnostika prokáže pozitivní přítomnost cirkulujícího antikoagulans a nízké až neměřitelné hodnoty FV.

V léčbě krvácivých projevů je nutno zmínit použití destičkových koncentrátů, zdá se, že FV obsažený v destičkách má poněkud odchylnou antigenní strukturu a v řadě případů se získaným inhibitorem FV zkříženě nereaguje (1). Protilátky proti FV jsou v řadě případů přechodné.

Inhibitory faktoru II (trombinu či protrombinu)

Jde rovněž o relativně vzácné, přesto však heterogenní stavy. Některé z nich mají charakter xeno-protilátek, vznikajících po použití bovinního trombinu či fibrinového lepidla, zkříženě reagující s humánním trombinem (3). Protilátky proti humánnímu trombinu mohou být častější, než se dříve myslelo, avšak přes možnou přítomnost krvácivých projevů je jejich diagnostika obtížná. V rutinním koagulačním vyšetření je TT prováděn totiž za použití bovinního trombinu ve finální koncentraci 1U/ml, a v tomto uspořádání nemusí inhibitor humánního trombinu zkříženě reagovat s použitým bovinním typem a vést k prodloužení TT. Při uspořádání TT testu s humánním α -trombinem lze prokázat tento typ inhibitoru zejména u monoklonálních gamapatií. Skutečně autoprotilátky jsou velmi vzácná onemocnění (12).

Etiologie a patofyziologie

Podle cílového epitopu můžou autoprotilátky blokovat různé funkce, a proto mohou mít různé klinické a/nebo laboratorní vyjádření. Nejčastěji dochází k interferenci s konverzí protrombinu na trombin, dále k interferenci s aktivací trombocytů (12). Porušena může být i aktivace faktorů FV, FVIII, FXI či FXIII. V těchto případech je sklon ke krvácení. Vzácněji může dojít k ovlivnění antihemostatických funkcí trom-

binu, jako je aktivace proteinu C závislá na trombo-modulinu, uvolnění tkáňového aktivátoru plazminu z endotelu či může dojít k blokadě inhibice trombinu antitrombinem. V těchto případech je výsledkem působení inhibitoru trombofilní tendence.

Klinický obraz působení protilátek je tedy pestrý – od fatálně probíhající hemoragie až po trombotické příhody. Část nemocných je asymptomatická.

Imunitní mechanismus se uplatňuje při vzniku sekundární hypotrombinémie vznikající v přítomnosti antifosfolipidových protilátek (10). Zde se jedná o vazbu FII na protilátku, která nemá neutralizující charakter, tedy nesnižuje sama aktivitu FII. Vznikem vazby protilátka-FII je však urychlena clearance a nastává odstranění takto vznikajících komplexů z cirkulace. Tyto stavy jsou provázeny nejen netypicky prodloužením protrombinového času (navíc k běžným změnám provázejícím přítomnost inhibitoru typu lupus antikoagulans), ale i jinak vzácnými krvácivými projevy.

Inhibitory von Willebrandova faktoru

Průkaz protilátek proti von Willebrandovu faktoru (vWF) je vzácný, mnohem vzácnější než získaná von Willebrandova choroba (13). Při jejím vzniku se mohou uplatňovat totiž i jiné, neimunitní mechanismy (např. adsorpce vWF na tumorózní buňky, precipitace nebo inhibice vWF funkce monoklonálním proteinem či jinými molekulami spojenými s maligním bujením, zvýšená proteolýza multimerů vWF indukovaná léky či způsobená buňkami, snížení syntézy vWF u hypotyreoidizmu). Skutečný inhibitor vzniká nejčastěji u autoimunitních stavů nebo hematologických malignit. Ten působí inhibiční funkcí vWF (neutralizující inhibitory) a nebo zvýšenou clearance komplexu FVIII-vWF (ne-neutralizující inhibitory). Klinické projevy jsou častěji krvácivé, nicméně popsány jsou i vzácné případy pacientů s trombotickou diatézou, spíše se manifestující v arteriálním řečišti. V léčbě se užívají desmopresin, krevní deriváty s obsahem vWF spolu s intravenózním imunoglobulinem, použity byly i velkobjemová plazmaferéza a extrakorporální imunoadsorpcí (12).

Inhibitory FXII

Řada takto popsaných případů byla spojena s výskytem inhibitoru lupus antikoagulans s jasným průkazem dvou různých typů protilátky (12). V některých případech šlo o inhibitor vedoucí ke snížení funkční aktivity, v jiných případech byl snížen i antigen. Přechodný inhibitor FXII byl dokumentován i u dětských pacientů po adenovirové infekci, v tomto případě v naprosté většině případů bez klinické manifestace. Tyto stavy obvykle nevyžadují žádný terapeutický zásah, avšak jsou důležitě v rámci diferenciální diagnostiky izolovaně prodlouženého aPTT.

Inhibitory ostatních prokoagulačních faktorů

Výskyt protilátek byl ojediněle popsán i proti dalším plazmatickým faktorům krevního srážení – FIX, FX, FXI, FXIII, tkáňový faktor, jde však o velmi vzácné nálezy (12).

Dlouho je znám a relativně často popisován i nálezy protilátek proti fibrinogenu, zvláště však alloprotilátek vznikajících u nemocných po substituční léčbě, skutečně autoprotilátky jsou vzácné. Jejich nízká hladina není spojena s žádnou patologií, byla opakovaně zaznamenána jak u zcela zdravých jedinců, tak i u zdravých těhotných žen. Vyšší hladiny mohou být asociovány s anamnézou podávání fibrinogenu, či s výskytem jiných onemocnění – autoimunitních, po infekcích, u jaterních chorob. U vyšších hladin byla popsána i klinická manifestace, a to jak ve formě hemoragické diatézy, tak i ve spojení s trombotickými projevy v jiných případech.

Diagnostika

Diagnóza těchto stavů je poměrně obtížná. V případě neutralizujícího inhibitoru zjišťujeme prodloužení příslušného skupinového testu (aPTT a/nebo PT, případně i trombinový čas), které se nedá korigovat normální plazmou. K potvrzení specifického inhibitoru je pak nutné prokázat deficit specifického koagulačního faktoru a titrací zjistit přítomnost a sílu jeho inhibitoru.

B) PROTILÁTKY PROTI PŘIROZENÝM INHIBITORŮM KREVNÍHO SRÁŽENÍ

Z přirozených inhibitorů krevního srážení je cílem autoimunitního zásahu organismu nejčastěji protein S. Byly opakovaně popsány přímé inhibitory proteinu S (jak třídy IgG, tak i IgM) vedoucí k dramatickému snížení proteinu S včetně nulových hodnot (12, 16). Vznikají u autoimunitních onemocnění, při syndromu získaného imunodeficitu, v těhotenství, ale zejména u dětí v souvislosti s probíhající varicellovou infekcí, méně často s jiným typem infekce – *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus α -haemolyticus*. Většina těchto stavů je spojena se závažnou trombotickou diatézou až po fatální průběh či obraz purpura fulminans, případně rozvoj syndromu diseminované intravaskulární koagulace. Tyto inhibitory jsou naštěstí přechodné. V léčbě se obvykle užívá heparin, intravenózní imunoglobuliny a imunosupresivní léčba.

Ve skupině trombofilních pacientů je možno nalézt i pacienty se získaným inhibitorem proteinu C resp. byly popsány i protilátky proti endotelálnímu receptoru pro protein C. O incidenci výskytu těchto inhibitorů je dosud málo zpráv, neboť diagnostika je zvláště u krátce působících inhibitorů proteinu S velmi náročná.

Léčba inhibitorů krevního srážení

Léčba těchto stavů je indikována tam, kde jsou projevy klinické manifestace, specifické postupy byly nastíně-

ny dříve. Vždy je nutno pátrat po základním onemocnění, které mohlo tvorbu protilátek indukovat. V některých případech je nutno pacienta z tohoto pohledu dlouhodobě (řadu let) sledovat, neboť vznik autoprotilátky může předcházet vzniku jiného – autoimunitního nebo nádorového onemocnění. Vlastní léčba imunitně podmíněné poruchy hemostázy sleduje dva cíle. Na prvním místě je snaha zamezit klinickým projevům. V tomto ohledu se pak liší stavy, u nichž dochází ke vzniku tromboembolie – použitá léčba je antitrombotická, antikoagulační, antiagregační event. reologická – od stavů s krvácivými projevy.

V tomto druhém případě se většinou snažíme použít velké dávky chybějícího faktoru k vysycení inhibitoru, jeho odchýlnou strukturu (porcinní faktor VIII, destičkový faktor V apod.) nebo prokoagulační aktivitu, která faktor, proti němuž je vytvořen inhibitor, „obchází“ (aktivované faktory protrombinového komplexu, rekombinantní faktor FVIIa). Dalším cílem je snaha o odstranění inhibitoru – je používána široká škála imunomodulačních postupů – kortikoidy, cyklosporin A, imunosupresiva, cytostatika, vysokodávkovaný imunoglobulin, dále plazmaferéza či specifická mimotělní imunoabsorpce. Tato terapie je

v naprosté většině případů i ekonomicky velmi náročná a přes veškerou snahu může být zvláště u autoimunitních procesů až ve 20–30 % neúspěšná. Pro náročnou diagnostiku, i v souhru spíše vzácnější výskyt a potřebu komplexních terapeutických přístupů by měla být péče o tyto nemocné svěřena vysoce specializovanému centru pro poruchu hemostázy.

MUDr. Alena Bulíková, Ph.D.
Oddělení klinické hematologie FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: abulik@fnbrno.cz

Literatura

1. Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor FVIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 899–909.
2. Ajzner E, Balogh I, Haramura G, et al. Anti-factor V auto-antibody in the plasma and platelets of a patient with repeated gastrointestinal bleeding. *J Thromb Haemost* 2002; 1: 943–949.
3. Carroll JF, Moskowitz KA, Rdwards NM, Hickley TJ. Immunologic assessment of patients treated with Bovine fibrin as a hemostatic agent. *Thromb Haemost* 1996; 76: 925–931.
4. Collins PW, Hirsh S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Hemophilia Centre Doctor's Organisation. *Blood* 2007; 109: 1870–1877.
5. Collins PW. Treatment of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 893–900.
6. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003; 121: 21–35.
7. Franchini M, Veneri D, Lippi G, Stenner R. The efficacy of rituximab in the treatment of inhibitor-associated hemostatic disorders. *Thromb Haemost* 2006; 96: 119–125.
8. Giangrande P. Acquired hemophilia. In *Treatment of hemophilia* 2005, 38; www.wfh.org.
9. Hay CHRM, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation *Br J Haematol* 2006; 133: 591–605.
10. de Larranga G, Forastiero R, Carreras LO, et al. Acquired hypoprothrombinemia a related to high titres of anti-protein-phospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1999; 81: 317–318.

11. Lillicrap D, Nair SC, Srivastava A, et al. Laboratory issues in bleeding disorders. *Hemophilia* 2006; 12 (Suppl. 3): 68–75.
12. Lollar P. Pathogenetic antibodies to coagulation factors. Part II. Fibrinogen, prothrombin, thrombin, factor V, factor XI, factor XII, factor XIII, protein C system and von Willebrand factor. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1385–1391.
13. Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand disease. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 181–187.
14. Ma AD, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2006; 432–437.
15. Nemes L, Pitlik E. New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica* 2000; 85: 64–78.
16. Renault V, Boehlen F, Ozsahin H, et al. Anti-protein S antibodies following a variacella infection: detection, characterisation and influence on thrombin generation. *J Tromb Haemost* 2005; 3: 1243–1249.
17. Triplett DA. Use of the dilute Russell viper venom time (dRVVT): Its importance and pitfalls. *J Autoimmunity* 2000; 15: 173–180.
18. Wiwanitit V. Spectrum of bleeding in acquired factor V inhibitor. A summary of 22 cases. *Clin Appl Thromb/Hemost* 2006; 12: 485–488.
19. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, et al. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö protocol: documentation of an in vivo immunomodulation concept. *Blood* 2005; 105: 2287–2293.

PALIATIVNA MEDICÍNA A LIEČBA BOLESTI

Vážení čtenáři, představujeme Vám nový odborný časopis **PALIATIVNA MEDICÍNA A LIEČBA BOLESTI**. Tento recenzovaný časopis se věnuje terapii nevléčitelně a těžce nemocných pacientů včetně psychologické podpory, výživy a ošetrovatelství. Samostatnou kapitolu tvoří nepaliativní léčba bolesti a zprávy z podobně zaměřených odborných akcí.

Časopis je určen pro lékaře se zaměřením na paliativní medicínu, onkology, algeziology, psychology, neurology, geriatry, revmatology, internisty a další zájemce z jiných oborů včetně zdravotních sester. Vycházet bude 3× ročně.

VÝBĚR Z EDIČNÍHO PLÁNU NA ROK 2008

- ▶ Syndróm komplexnej regionálnej bolesti
- ▶ Prelomová bolesť pri nádorových ochoreniach
- ▶ Nové terapeutické systémy v liečbe bolesti
- ▶ Parenterálna výživa pri nádorovom ochorení
- ▶ Problémy komunikácie s rodinou a smrteľne chorým dieťaťom
- ▶ Špecifiká paliatívnej farmakoterapie
- ▶ Prevencia a liečba nežiaducich účinkov liekov na bolesť
- ▶ Etická dilemata v paliatívnej medicíne
- ▶ Gastrointestinálne symptómy pri liečbe bolesti
- ▶ Špecifiká spánku u paliatívnych pacientov
- ▶ Doplnkové terapie bolestivých stavov
- ▶ Hospicová starostlivosť z pohľadu psychológa

Máte-li zájem nový časopis odebrat **(v roce 2008 je ZDARMA)**, objednejte si jej buď níže uvedenou objednávkou na adresu Solen, s. r. o. Lazecká 297/51 779 00 Olomouc, e-mailem na adresu predplatne@solen.cz, telefonicky 585 209 207 nebo faxem 582 396 099.

Objednávám časopis PALIATIVNA MEDICÍNA A LIEČBA BOLESTI ročník 2008

Titul, jméno, příjmení

Instituce specializace.....

Adresa (včetně PSČ).....

Telefon..... IČO, DIČ

e-mail.....



v roce 2008 ZDARMA