

Ohlédnutí a perspektivy současné hematologie

M. Penka

Oddělení klinické hematologie FN Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Souhrn: Hematologie je relativně mladý obor vznikající na začátku minulého století jako nástavbový obor vnitřního lékařství. Od počátku je charakterizován velmi úzkým sepetím klinické a laboratorní stránky. Dalším charakteristickým rysem hematologie je její velmi hluboké soustředění do výzkumných aktivit a poznávání podstaty chorob na buněčné, subcelulární a molekulární úrovni a bezprostřední uplatnění těchto poznatků v praktické medicíně. Významnými vědeckými poznatky proniká hematologie navíc i do dalších oborů. Tento průnik je dán ale také výrazně interdisciplinárním charakterem zaměření oboru, jakož i významem hematologických komplikací u akutních stavů. Hematologie zaznamenává velmi významný pokrok v péči o nemocné s velmi rozšířenými chorobami, jako jsou např. anémie, s chorobami velmi závažnými, jako jsou např. leukemie a hematologické malignity vůbec, a problematickými, jako jsou např. krvácivé stavy. Dosavadní vývoj dává předvídat pokračování trendu prudkého rozvoje oboru včetně využití nejmodernějších směrů výzkumu jak po stránce odborné, tak i technického zabezpečení.

Klíčová slova: hematologie – klinika – laboratoř – anémie – leukemie – koagulopatie – DIK

Retrospectives and perspectives of current haematology

Summary: Haematology is relatively new branch that has been established as an advanced branch of internal medicine in the beginning of the last century. From the beginning it is characterised by very narrow relationship between clinical and laboratory aspects. Further characteristic feature of haematology is its very deep concentration on research activities and cognition of disease fundamentals in cellular, subcellular and molecular levels and immediate use of these pieces of knowledge in practical medicine. Haematology infiltrates even other branches through important research findings. However this penetration is given by markedly interdisciplinary character of branch polarisation also, as well as by the significance of haematological complications in acute conditions. Haematology achieves highly significant progress in care of patients with wide-spread diseases, such as anaemia, with highly serious diseases, such as leukaemia and haematological malignancies at all, and problematical ones, such as haemorrhagic disorders. Present development anticipates a continuation of tendency of branch rapid expansion including utilisation of the most up-to-date research trends, both in the scientific aspect and technical resources.

Key words: haematology – clinic – laboratory – anaemia – leukaemia – coagulopathy – DIC

Hematologie – nauka o krvi a krve-tvorných orgánech je součástí vnitřního lékařství a jako svébytný obor se vyvíjí v našich zemích od 1. poloviny minulého století [7].

I když by bylo možné jmenovat v souvislosti s hematologií řadu jmen velikánů mezinárodního věhlasu i tuzemského významu, pak za všechny je možné připomenout Rudolfa Virchowa, německého buněčného patologa, z jehož odkazu zůstává stále používaný název leukemie, či stále platné a používané geniální tzv. Virchowovo trias vystihující podstatu vzniku trombózy. Za zakladatele naší hematologie je považován

profesor Miloš Netoušek a jeho stěžejní dílo *Nauka o krvi* vydané v roce 1949 [23].

Ve svých počátcích se hematologie potýkala s celou řadou problémů, jako byla klinická nepřízeň velmi omezených možností dosažení lepších výsledků léčby u závažnějších i méně závažných hematologických chorob, nedostatečné zázemí laboratorní diagnostiky, na niž byla hematologie od svého počátku velmi významně odkázána [10]. Asi žádný jiný obor nevykazoval od počátku tak úzké sepetí laboratoře a kliniky jako hematologie, což je, jak se potvrzuje, mimořádným fenoménem tohoto

oboru. Nelehké počáteční kroky a spíše neúspěchy vedly i k nevelkému zájmu o obor.

Významnou roli v koncepci oboru sehrála problematika transfuze krve. Ta však nakonec šla postupně více a více svou cestou a, i když zůstává v úzké návaznosti, je nyní samostatným oborem transfuzního lékařství.

Jak již bylo naznačeno, od počátku se velmi významně projevilo sepetí klinické a laboratorní problematiky. Vyžadovaly si to nové poznatky v oblasti studia krve, krve-tvorných orgánů a krve-tvorby a praktický požadavek nutnosti zlepšování péče o široké spektrum chorob a patologických

stavů [24]. Jednalo se zejména o choroby se značným rozšířením, jako jsou anémie, o choroby s vysokou závažností, jako jsou leukemie, anebo o choroby se zvláštním zaměřením a ev. i socioekonomickým dopadem, jako jsou hemofilie či jiná krvácení [33]. Ve spojitosti s tímto trendem se začaly objevovat stále významnější objevy na úrovni buněčné, subcelulární i molekulární, a to především v souvislosti s rozvojem nových a moderních diagnostických laboratorních metod a možností jejich využití. K tomu je třeba přiřadit i pokroky v automatizaci laboratorního provozu, jeho sofistikované technologické zlepšení, vypracovávání kontroly kvality práce a dosahování přesnějších výsledků, které bylo možno bezprostředně převádět do rutinní praxe i vědeckého výzkumu. Na explozivně se zdokonalující diagnostiku a laboratorní poznatky [32] nasedala neméně bouřlivě se vyvíjející odezva léčebných možností [13]. Rozrůstá se spektrum medikamentózních, ale i biologických léčebných postupů, vytvářejí se zcela nové algoritmy a jejich kombinace a diametrálně se liší dosahované výsledky léčby [19]. Lze tedy říci, že z hlediska rozvoje hematologie se dá za charakteristické označit, že se kombinuje narůstající požadavek nalezení řešení celé řady zásadních závažných problémů na straně klinické a nabídka adekvátně se prohlubujících možností laboratorní diagnostiky na straně druhé. Je pochopitelné, že se obě strany ve zmíněném procesu navzájem podněcovaly, a ukázalo se, že právě tato souhra a její úspěšné využití charakterizuje dosavadní vývoj hematologie akcentovaný zvláště v posledních desetiletích. Je tedy třeba znovu zopakovat, že mimořádně úzké sepjetí a souhra laboratorní a klinické problematiky je základním rysem moderní hematologie a tento fenomén se podařilo nakonec využít nejen v rozvoji oboru samotného, ale také v možnosti vzniku nových smě-

rů, a rozšířilo možnosti i v oborech dalších.

Pokud hematologii charakterizujeme v celém jejím rozsahu, pak dalším rysem vyplývajícím ze samotné podstaty hematologie je její multidisciplinární a interdisciplinární zaměření. Tak jako krev sama proniká celým organismem, tak proniká i věda o ní do všech dalších předmětů medicíny.

Souběžným a na první pohled paradoxním jevem bylo, že jak se hematologie snažila soustředit svoje vyšetřovací možnosti k řešení různých klinických aspektů, docela přirozeně z tohoto procesu vyplývalo stále podrobnější rozčlenění jednotlivých oblastí hematologie samotné. Jak se tedy na jedné straně snažila hematologie soustředit jednotlivé aspekty své činnosti v jednotný celek, tak se na straně druhé rozbíhala v celou řadu dílčích subspecializací [18].

V souvislosti se zmíněnými trendy je možno v poslední době pozorovat narůstající zájem o obor samotný i o jeho jednotlivé součásti, intenzivní hematologickou péčí počínaje a laboratorní experimentální prací konče.

Na tomto místě je třeba se zastavit u jednotlivých aspektů zasluhujících zvláštní pozornost.

Z hlediska diagnostického se začal vytvářet směr morfologické diagnostiky, kde se těžiště zájmu soustředilo na vyšetření krevních elementů, jejich kvantitativních i kvalitativních změn [27]. Další směr byl určen studiem tekuté fáze krve a zaměřil se na plazmu a její komponenty, především z pohledu krevního srážení [6]. Toto rozčlenění, ale nikoliv odtržení zmíněných dvou proudů hematologické problematiky, bylo nutné pro další vývoj studovaných problémů. Zároveň však nezpochybnitelná vzájemná závislost buněčných i humorálních procesů krve vyžadovala zachování soudržnosti obou základních směrů vývoje.

S ohledem na zaměření tohoto textu na neonkologickou hematologii nebude další pozornost věnována hematookologii s transplantačním programem kmenových buněk krvetvorby, i když právě v této sféře bylo v rámci hematologie dosaženo asi těch nejpozoruhodnějších a nejvýznamnějších pokroků a přínosu pro medicínu [1]. Vždyť poznání povahy a vlastností kmenových buněk, manipulace s nimi, jejich uchování a transplantace vedly nejen v hematologii k převratným změnám diagnostických a léčebných postupů a k převratnému zlepšení výsledků celkové péče o nemocné. Nakonec to nebyly pouze hematologické malignity, ale i benigní a dokonce i nehematologické choroby v dosti širokém spektru diagnóz [19,33]. Jako příklad lze jmenovat odhalení reciproční translokace mezi chromozomy 9 a 22 nebo jeho biologicky molekulárního korelátu hybridního genu *bcr/abl* jako identifikačního znaku chronické myeloidní leukemie (CML). Tento objev měl zprvu vlastně „pouze“ diagnostický význam. Další posun znamenalo objevení translokace chromozomů 15, 17 (či *PML/RARα* genu) jako pro většinu případů choroby typické změny u akutní promyelocytární leukemie. Toto odhalení nakonec umožnilo léčbu transretinovou kyselinou, která měla jako první v případě akutních leukemií diferenciací, resp. kurativní účinek [34]. Učinila tak z onemocnění s původně nejhorší prognózou onemocnění s prognózou, při srovnání s ostatními leukemiemi, dobrou a s možností dosažení i uzdravení. Podobný osud na sebe pak nedal dlouho čekat ani u CML v případě možnosti použití inhibitorů tyrozin-kinázy (*imatinib*), což bezprostředně navazuje také na původní objev chromozomální aberace.

Na základě objevení, možnosti vyšetření a patřičné interpretace chromozomálních či molekulárně biologických změn a v souvislosti s vypracováním nesmírně širokého spektra

nutných opatření, mohl být postaven program transplantace kmenových buněk krvetvorby, který umožnil docela zásadní přelom v léčbě leukemií, přinesl významné možnosti v léčbě maligních lymfomů a myelomu, poskytuje možnosti v léčbě aplastické anémie, některých závažných systémových či vrozených chorob. Celý proces vývoje i realizace mnohonásobně přerostl rámec hematologie, její rozhodující vklad a úlohu jí ale nelze upřít [21].

Podobně, jako byly vyjmenovány pouze v náčrtu významné vklady do problematiky hematologických malignit, lze hodnotit přínos výzkumu a jeho aplikace do neonkologické hematologie – tedy především do studia anémií, do studia leukocytárních a trombocytárních poruch a problematiky krevního srážení [27].

V souvislosti s chudokrevností, která je obecně jednou z nejvýznamnějších chorob současného světa, se podařilo ozřejmit podklad vrozených anémií, hemoglobinopatií, jejich souvislosti s řadou jiných nemocí. U nemocných s genetickými odchylkami hemoglobinu, k jejichž detekci přispěla rovněž i naše pracoviště – jmenovitě Olomouc a Hradec Králové – se nepodařilo bohužel zabezpečit taková opatření u nemocných, která by mohla vést k podobnému efektu, jako např. u leukemií. Zde jsme stále odkázáni především na symptomatická nebo náhradní opatření. Na druhou stranu se ale významně zdokonalily možnosti hemoterapie, resp. její posun do oblasti rekombinantních či syntetických produktů a možností jejich vymezeného a přesného použití [11].

U nemocných s poruchou primární hemostázy dochází ke změnám v počtech nebo funkci krevních destiček a zde se diagnostika velmi významně zdokonalila o funkční testy, imunocytologickou a molekulárně biologickou diagnostiku [26]. Co překvapuje na této úrovni péče, je, že se nepodařilo dosáhnout standardi-

zace a spolehlivé možnosti monitorování protidestičkové léčby, která představuje jeden z nejčastějších způsobů léčby či prevence, kde je navíc v současné době zaváděna řada nových léků a postupů, a to především ve vnitřním lékařství. Nezanedbatelné není ani rozšiřování spektra nemocných, jimž je tato léčba ordinována.

Řešení problematiky poruch krevního srážení přineslo nejen celou řadu nových poznatků o patofyziologických souvislostech [8], přineslo i nové možnosti laboratorní diagnostiky, její interpretace a umožnilo vznik účinných léčebných, ale především i profylaktických a preventivních opatření. To se týká nemocných jak s krvácivými projevy [3,15], tak především v souvislosti s trombotickou diatézou [35]. Je stále více v povědomí odborné veřejnosti, že trombotické stavy či trombofilní dispozice mohou mít, podobně jako krvácivé stavy, které poutaly pozornost svou dramaticitostí a bezprostředním ohrožením nemocných na životě, svou systémovou příčinu také přímo v jednotlivých defektech systémů krevního srážení. V tomto směru byly učiněny významné kroky k depistáži a dispenzarizaci jednotlivých defektů a chorob a vyčlenění skupiny osob, u nichž je třeba po trombofilii pátrat [18].

Na základě dosavadních poznatků se začal rozvíjet velmi významný výzkum na molekulární a nakonec i submolekulární úrovni a hematologie se dostala ke svým současným možnostem.

Jaké jsou tedy nejvýznamnější události současné hematologie?

Dá se říci, že se jedná o následující okamžiky:

- odhalení a interpretace **genetických odchylek** (např. Ph1 chromozom a další);
- **definice a identifikace kmenové buňky**;
- manipulace a uchovávání kmenových buněk;

- **možnost transplantace** kmenových buněk;
- možnost **ovlivnění důsledků** genetických změn;
- dostupnost **účinných prostředků k léčbě závažných krvácení** – koncentráty faktorů krevního srážení, resp. jejich rekombinantní analogy;
- **rozšíření spektra antitrombotik** a jejich **využití k léčbě či prevenci** trombózy v takřka všech oborech medicíny včetně možnosti použití koncentrátů inhibitorů koagulace;
- vybudování a rozvoj **sofistikovaných a bezpečnějších systémů a postupů v transfuzním lékařství** – separační techniky, způsob zpracování, ošetření a uchování transfuzních přípravků.

Z nejvýznamnějších léčebných úspěchů lze uvést použití následujících látek:

- **diferenciační látky** (transretinoová kyselina a další);
- **inhibitory tyrozinázy** (imatinib a další);
- **nízkomolekulární hepariny** (low molecular weight heparins – LMWH) a jejich analogy;
- **koncentráty faktorů a inhibitorů** zejména v jejich rekombinantní podobě (rFVIIa; koncentrát proteinu C);
- **nové antitrombocytární látky** (ADP destičkoví antagonisté, inhibitory GP IIb/IIIa), specifický tromboreduktivní přípravek (anagrelid);
- **imunomodulancia** – interferon, IVIG, monoklonální protilátky (rituximab, campath, abciximab a další).

Za jeden z největších klinických úspěchů hematologie lze považovat popsání a řešení diseminované intravaskulární koagulace (DIC) Hardawayem a McKayem v roce 1959 [28].

Jedná se o stav nepřiměřené aktivity a aktivity krevního srážení, které vedou k tvorbě nitrocévních trombů s následkem poruchy prokrvení dané oblasti, se vznikem fokálních

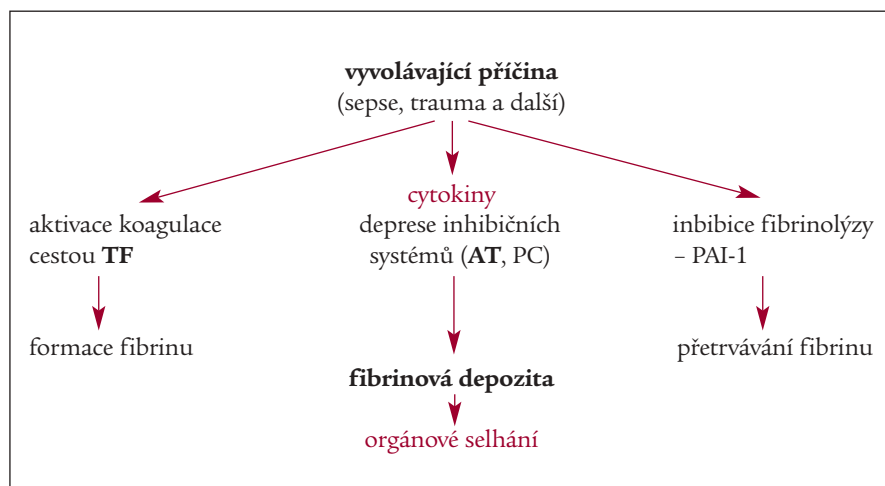


Schéma 1. Etiopatogeneze DIC.

Tab. 1. Diagnostika DIC [30].

	overt DIC	non-overt DIC
PT, aPTT	většinou prodloužené	normální
krvní destičky	většinou snižené	normální/lehce snižené
fibrinogen	většinou snižený/ale i normální	většinou normální
FM	pozitivní/negativní	pozitivní
FDP	pozitivní (> 40 mg/ml)	pozitivní (< 40mg/ml)
D-dimery	pozitivní	pozitivní
antitrombin	snížený	normální/snížený
TT	normální/prodloužený	většinou N
koagulační faktor	snížení F V,VIII	normální F V,VIII

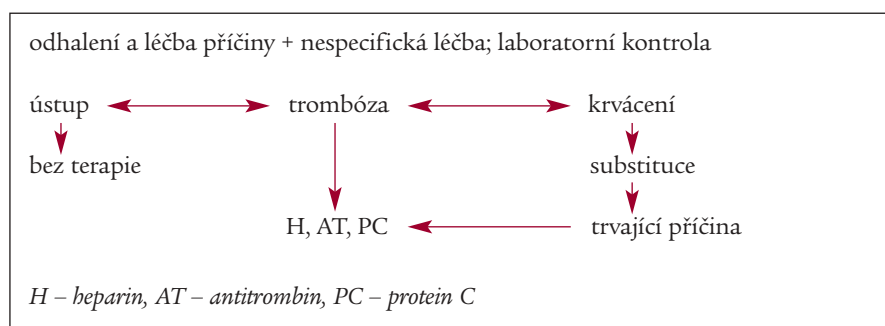


Schéma 2. Zásady teraie DIC.

nekróz s poškozením tkání či orgánů a selháváním jejich funkce [4].

Současným důsledkem zvýšené aktivity koagulace je konzumpce koagulačních komponent a vyčerpání potenciálu systémů krevního srážení a jejich insuficience.

Historie DIC sahá až do roku 1834, kdy Dupuy sledoval účinek nitrožilně aplikované mozkové tkáně experimentálním zvířatům. První

již cílenou zmínku nelze upřít Seegersovi, který v roce 1950 popsal případ DIC s názvem Faktory v kontrole krvácení. Následně lze pozorovat explozi prací a jako významné okamžiky lze vyzvednout uvedení termínu trombohemoragické poruchy H. Selyem v roce 1966 a konzumpční trombohemoragické choroby Marderem 1987. Nelehké a o to záslušnější bylo objasnění základ-

ních etiopatogenetických mechanismů vzniku syndromu DIC, které velmi přehledně schematicky postuluje Levi (1999) [20] (schéma 1).

Výskyt DIC není jednoznačně určen, ale u těch nejvýznamnějších chorob je asi následující:

- těžké trauma 50–70 %
- porodnické komplikace 50 %
- G-seps 30–50 %
- solidní nádory 15–20 %
- obrovský hemangiom 25 %
- aneuryzma břišní aorty 1 %

Klinický průběh je dán tím, zda se jedná o akutní nebo chronický stav.

Akutní (dekompensovaný, high grade, overt form):

- prudký průběh;
- bohatá symptomatologie;
- závažný výchozí stav;
- problematická odpověď na terapii;
- vysoká mortalita.

Chronická (kompenzovaná, low grade, non-overt form)

- pozvolný průběh;
- asymptomatická komplikace;
- chronické onemocnění;
- terapie mnohdy není nutná;
- zhoršuje další projevy.

Diagnostika je typickým klinicko-laboratorním [31] procesem (tab. 1).

Terapie se opírá o prvořadě ovlivnění základního onemocnění a další pravidla z tohoto aspektu vyplývají. Schematicky ji lze znázornit podle schématu 2.

Samotné principy léčby jsou dány následujícími možnostmi:

1. **čerstvě zmražená plazma** – 15 až 40 ml/kg tělesné hmotnosti à 24 hodin
2. **protitrombinový komplex** – 20 až 30 ml/kg tělesné hmotnosti à 24 hodin;
3. **heparin** (UF či LMWH) při známkách hyperkoagulace v dávce profylaktické;
3. **AT** při hodnotách < 55 %: **500 až 2000 j.** za 24 hod. ve 4–24hodinových intervalech;
- protein C** (aktivovaný či plazmatiký koncentrát) ponecháván pře-

devším pro případy DIC provázející (meningokokové) sepsy;

4. **destičky** – při hodnotách $< 10 \text{ až } 20 \times 10^9/\text{l}$ nebo vyšších a krvácivých projevech či tendenci k dalšímu poklesu. Dávka: 1 TU zvýší hodnotu o $10 \times 10^9/\text{l}$;
5. **fibrinogen** při poklesu $< 0,8 \text{ g/l}$, max. do 2 g/24 hod ;
6. **antifibrinolytika** – pouze při excesivní fibrinolýze;
7. **rFVIIa** – při krvácení bez odezvy na předchozí terapii [22].

V souvislosti s DIC a poruchami koagulace vůbec lze vyzvednout jejich užší propojení se závažnými – akutními, či chronickými patologickými stavy a z nich je možné zdůraznit především vztah k malignitám [12], systémovým chorobám pojiva, k porodnickým komplikacím [17] apod.

Co lze na základě dosavadního vývoje oboru klinické hematologie očekávat?

Krom mikročipů a zmapování genomu [5] by v rámci neonkologické hematologie bylo možné na základě bližšího posouzení genetických změn u nemocných s geneticky podmíněnými chorobami od anémií, přes poruchy primární hemostázy až po hemofilii a další krvácivé či trombotické stavy umět reparovat chromozomální aberace, ev. zabránit jejich penetraci či realizaci. V dalším by genetická terapie umožnila při přetrvávajícím výskytu chorob léčit nemocné o stupeň výše, než je jen korekce důsledků genetického defektu.

V léčbě poruch krevního srážení lze očekávat možnost použití selektivních účinnějších a bezpečnějších antitrombotik [30]. V rámci hemoterapie se nabízí možnost využití rekombinantních derivátů, případně syntetických a perorálních přípravků [9,10]. Zatím se však spokojujeme se zdokonalováním metod purifikace krevních derivátů a řady účinných organizačních opatření.

V rámci nových postupů léčby – imatinib, anagrelid, monoklonální protilátky, protinádorové vakcíny – se vytvářejí databáze nemocných s možností interaktivní komunikace mezi jednotlivými pracovišti a konzultace skrze dokonalejší prostředky informační techniky. A to nejen mezi zdravotníky, ale i mezi zdravotníky a pacienty, kteří jsou do vlastního léčení více a více vtahováni a na péči o sebe samé se spolupodílejí. Právě proto se mezi diagnostickými postupy připravují samosledovací programy s patřičným technickým a informačním vybavením [29]. Objevují se snadno dostupná místa rychlé diagnostiky, rychlé a sofistikované postupy domácího sledování. Nic z toho by nebylo možné, kdyby nebyly k dispozici kontrolní mechanismy, které vytvářejí spolehlivé zázemí pro možnou účast nemocných v péči o své zdraví [14]. Souběžně s těmito tendencemi jde anebo je mnohdy umožňuje plná automatizace a robotizace laboratorního provozu a její řízení výpočetními systémy.

Významný pokrok již virtuálního charakteru může přinést vytvoření programu telehematologie, tedy hematologie na dálku, která by v každé chvíli a v každém směru disponovala celou škálou svých diagnostických i terapeutických možností [2]. Na dálku by umožnila komunikaci s experty v rámci poradenské činnosti, výuky [16] apod. V tomto směru se hematologie stále více blíží ideálu předcházení, brzkého zachytu, brzkých opatření, což je ale touha a směřování nejen hematologie, ale medicíny samotné. Dobrá hematologie by k tomu měla přispět.

Základní aspekty dalšího rozvoje hematologie lze tedy shrnout následujícími body:

- robotizace;
- POCT (point-of-care testing – místa rychlé diagnostiky);
- telehematologie (konzultace lékařů mezi sebou či s pacienty);

- molekulárně biologická diagnostika v mikrosoustavách;
- systémy kontrolní činnosti s dosahováním a akreditací požadované kvality práce;
- léčba rekombinantními přípravky, včetně jejich perorálních přípravků;
- genetická léčba a prevence.

Jaké jsou principy dalšího vývoje?

- medicína založená na důkazech – sběr potřebných a věrohodných údajů, dat a zkušeností, které mají shrnující, nikoliv epizodický charakter. K tomu by měly sloužit:
- multicentrické systematicky proponované a přesně definované studie – jež by naplňovaly předchozí bod a jež by vedly k
- patřičné interpretaci výsledků a možnosti jejich adekvátního uplatňování v praxi.

Poslední je spíše ideálem (a věřím, že tentokrát nejen medicíny): zlevňování péče a zvyšování dostupnosti narůstající kvality.

Literatura

1. Adam Z, Vorlíček J et al. Hematologie II. Přehled maligních hematologických nemocí. Praha: Grada 2001, 21–677.
2. Barbui T, Barosi G, Brossi A et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica 2004; 89: 215–232.
3. Barthles M, Schramm W. Gerinnungsfaktorkonzentrate. Haemostaseologie 2004; 4: 286–297.
4. Bick RL. Disseminated Intravascular Coagulation. A Review of Etiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management: Guidelines for Care. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 2002; 8: 1–31.
5. Brdička R. Lidský genom na rozhraní tisíciletí. Praha: Grada 2001: 7–249.
6. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al. Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles & Clinical Practice. 4th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins 2000: 3–1578.

7. Donner L. Klinická hematologie. Praha: Avicenum 1985: 5–448.
8. Esmen CT. The Protein C Pathway. Chest 2003; 124: 26–32.
9. Fareed J, Hoppensteadt DA, Bick RL. Management of Thrombotic and Cardiovascular Disorders in the New Millennium. C Appl Thrombosis/Hemostasis 2003; 9: 101–108.
10. Friedmann B. Hematologie v praxi. Praha: Galén 1994: 1–335.
11. Goodnough LT, Lublin DM, Zhang L et al. Transfusion medicine service policies for recombinant factor VIIa administration. Transfusion 2004; 44: 1325–1331.
12. Hettiarachchi LJ, Prins MH, Bueller HR et al. Undiagnosed Malignancy in Patients with Deep Vein Thrombosis, Incidence, Risk factors, and Diagnosis. Cancer 1998; 83: 180–185.
13. Hirsh J, Fuster V, Ansell J et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin therapy. Circulation 2003; 107: 1692–1711.
14. Hull RD, Pineo GF, Francis Ch et al. Low-Molecular-Weight Heparin Prophylaxis Using Dalteparin Extended Out-of-Hospital vs In-Hospital Warfarin/Out-of-Hospital Placebo in Hip Arthroplasty Patients. Original Investigation. Arch Intern Med 2000; 160: 2208–2215.
15. Hrubíšková K. Poruchy hemostázy a hemokoagulace. Martin: Osveta 1979: 1–208.
16. Kessler P. Léčba orálními antikoagulanty. Praha: Orion-yhtyma Oyj 2002: 1–62.
17. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA. Evaluation of the Association Between Hereditary Thrombophilias and Recurrent Pregnancy Loss. A meta-analysis. Arch Intern Med 2004; 164: 558–563.
18. Kubisz P, Hrubíšková K, Pařízek M et al. Trombocyty a trombocytopenie. Martin: Osveta 1987: 9–297.
19. Kvasnička J. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Praha: Grada 2003: 13–299.
20. Lee GR, Foerster J, Luken JM et al. Wintrobe's Clinical Hematology. vol. 2. 10th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins 1999: 1–2763.
21. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. British Journal of Haematology 2004; 124: 567–576.
22. Mayer J, Starý J et al. Leukemie. Praha: Grada 2002: 1–392.
23. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. Blood 1996; 88: 881–886.
24. Netoušek M. Nauka o krvi. Praha: Společnost lékařů českých 1949: 9–446.
25. Neuwirt J, Nečas E, Kornalík F et al. Patofyziologie krve. Praha: Avicenum 1983: 5–365.
26. Owen ChA jr. A History of Blood Coagulation. Mayo Foundation for Medical Education and Research Rochester 2001: 1–355.
27. Pecka M. Laboratorní hematologie v přehledu. Buňka a krvetvorba. Český Těšín: FINIDR 2002: 5–160.
28. Penka M, Bulíková A, Matýšková M et al. Hematologie I. Neonkologická hematologie. Praha: Grada 2001: 9–201.
29. Penka M, Bulíková A, Matýšková M et al. Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC). Praha: Grada 2003: 9–231.
30. Poller L, Keown M, Chauman N et al. European Concerted Action on Anticoagulation, Correction of displayed international normalized ratio on two point-of-care test whole-blood prothrombin time monitors (CoaguChek Mini and TAS PT-NC) by independent international sensitivity index calibration. Br J Haematol 2003; 122: 944–949.
31. Sander S, White CM. Ximelagatran. Formulary 2004; 39: 398–404.
32. Taylor FB jr, Tob CH, Holte K et al. Towards a definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thrombosis and Haemostasis 2000; 86: 1327–1330.
33. Thomas L. Clinical Laboratory Diagnostics. Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. Frankfurt: TH-Books 1998: 6–1527.
34. Tefferi A. Primary Hematology. New Jersey: Humana Press 2001: 3–472.
35. Widimský J, Malý J et al. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Praha: Triton 2002: 13–303.

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: m.penka@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 11. 4. 2005
Přijato k otištění: 11. 4. 2005

www.kardiologickarevue.cz