

# Heparinem indukovaná trombocytopenie – editorial

## Editorial: Hirmerová J. Heparinem indukovaná trombocytopenie u pacientky se stenózou kmene. Vnitř Lék 2005; 51(2): 231–237.

J. Novotný

*Transfuzní oddělení a krevní banka FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prim. MUDr. Eva Slavičková*

Dr. Hirmerová se svou kazuistikou dotkla velmi aktuální i složité problematiky syndromu heparinem indukované trombocytopenie (HIT). Klinická medicína rozeznává 2 formy HIT – HIT I a HIT II. U HIT I jde nejspíše o přímý proagregační efekt heparinů, který je nejvýrazněji patrný u jeho vysokomolekulárních frakcí. Trombocytopenie u HIT I je většinou mírná, množství destiček zpravidla neklesá pod 100 G/l, lze ji detekovat od 1. dne aplikace zvláště nefrakcionovaných heparinů (dále UH), v dalším průběhu se počet trombocytů spontánně upravuje. Klinický význam HIT I není zcela jasný, dle některých autorů může HIT I predisponovat pacienty pro rozvoj HIT II [15]. HIT I není spojena s hyperkoagulací. Syndrom HIT I lze detekovat až u 30 % pacientů léčených UH.

Heparinem indukovaná trombocytopenie II. typu představuje velmi komplexní syndrom jak po stránce klinické, tak i laboratorní. Dle různých autorů ji lze nalézt u cca 0,5 až 5 % pacientů léčených hepariny [12, 14, 15, 29]. Údaje v literatuře se liší pravděpodobně proto, že jde o různé typy studií (retrospektivní vs. prospektivní), navíc u různých populací pacientů léčených rozdílnými typy heparinů, pokles počtu trombocytů je rovněž definován rozdílně. U pacientů s vysokými iniciálními hodnotami počtu destiček nemusí dojít k poklesu pod 150, eventuálně 100 G/l,

stačí snížení o 30–50 % výchozí hodnoty. Vzácně může HIT II provázet i trombocytóza (!), zvláště v případech systémové reakce na podaný heparin [10, 13].

Na rozdíl od HIT I jde o imunologickou reakci s tvorbou protilátek nejčastěji proti komplexům heparin/destičkový faktor 4 (H/PF4). U nesenzibilizovaných pacientů lze HIT II detekovat zpravidla od 5. dne nasazení terapie heparinem, u senzibilizovaných pacientů, zvláště pokud jsou pozitivní laboratorní testy na HIT, se může HIT II objevit několik hodin po aplikaci i malých množství heparinu (stačí i proplach kanyly nebo dokonce heparinem potažené kanyly) [19].

U řady pacientů se vytvoří HIT protilátky bez další klinické konsekvence, u cca 30–60 % nemocných provází vytvoření těchto protilátek hyperkoagulace s množností manifestace kdekoli, jak v arteriálním, tak i v venózním řečišti – hovoříme o syndromu HIT asociovaném s trombózou (HITT). Hyperkoagulace probíhá pod obrazem tvorby nových trombóz nebo jde o zhoršení stávající trombózy, někdy imponující jako rezistence na heparin. Nejčastějšími trombotickými projevy HITT jsou venózní tromboembolie, následované periferními arteriálními ischemiemi, které mohou vyústit ve ztráty končetin. Méně často lze u pacientů s HITT pozorovat venózní cerebrální

trombózu, venózní nekrózu akrálních částí končetin (zde nejčastěji v kombinaci s léčbou kumariny) [33], apoplexii nadledvin, syndrom DIC [12]. Vzácně se u syndromu HITT vyskytují heparinové nekrózy v místě aplikace heparinu. Zajímavé je zjištění, že se heparinová nekróza může vyvinout i na místech, která jsou od místa vpichu heparinu vzdálena [6]. Proč je možno u řady pacientů detekovat HIT protilátky bez dalšího rozvoje hyperkoagulace (non-HITT pacienti), lze jen spekulovat a konstatovat, že zatím neexistují spolehlivá kritéria HITT rizika u pacientů s pozitivním laboratorním nálezem. S větším rizikem rozvoje HITT je však spojena pozitivita laboratoře ve funkčních testech, reaktivita trombocytů se zdá být do jisté míry ovlivněna polymorfizmem arginin<sup>131</sup>histidin destičkových Fc gamma receptorů (Fc gamma R, CD 32) [9].

Nejčastějším cílovým antigenem HIT protilátek jsou komplexy destičkový faktor 4/heparin (PF4/H), asi u 10 % pacientů jde o komplexy heparinu s jinými makromolekulami – uvádí se např. interleukin 8, beta-tromboglobulin, neutrophil-activating peptide 2 (NAP-2) [3].

Mechanismus indukce hyperkoagulace HIT protilátkami spočívá nejpravděpodobněji v aktivaci trombocytů vazbou imunitních komplexů IgG/heparin/PF4 na jejich Fc receptory, tytéž imunitní komplexy rov-

něž přeladují endotel do prokoagulační fáze. Důsledkem aktivace trombocytů i endotelu je hyperagregace a zvýšená generace trombinu s následnou tvorbou trombů. Co se týká inhibice antikoagulačního účinku heparinu, zmíněné autorkou příspěvku, zdá se, že HIT protilátky neinhibují antikoagulační aktivitu heparinu přímo (nezabraňují vazbě heparinu na antitrombin), ale nepřímo – zvýšenou generací trombinu a dalším uvolňováním heparin-inhibujícího destičkového PF4 [15].

Krvácivé komplikace HIT jsou vzácné, nejsou však vyloučeny a mohou být i závažné. Nejčastěji je vidáme u pacientů s preexistujícími poruchami hemostázy, s těžšími poruchami funkce jater a/nebo ledvin nebo u nemocných po kardiochirurgických výkonech [15].

Diagnóza syndromu HIT II může být velmi obtížná, neboť hepariny často podáváme pacientům s jinými příčinami trombocytopenie (např. sepse, velké operační zákroky, kardiochirurgické výkony), je však velmi důležitá, jelikož prolongace terapie hepariny v případě HIT II je spojena s vysokým rizikem hyperkoagulace s možností i fatálního vyústění. Opíráme se zde jak o klinický obraz, tak o laboratorní testy. Je však třeba konstatovat, že laboratorní testy nejsou všeobecně dostupné, ve velké většině případů nejsou rychle k dispozici ani v zařízeních, v nichž je laboratoř provádí. Navíc negativita těchto testů v žádném případě nevylučuje klinickou diagnózu HIT II in vivo [24].

Laboratoř se opírá o sérologické a funkční testy HIT. Sérologicky prokazujeme HIT protilátky nejčastěji ELISA testy, ve kterých je cílovým antigenem v reakci komplex H/PF4. Sérologické testy vykazují ve většině studií nevyšší senzitivitu, avšak nejnížší specifitu pro HIT. Mohou být však negativní i u jednoznačných HIT v důsledku tvorby HIT protilátek proti jiným komplexům heparinu s bílkovinami.

Nověji lze využít k diagnostice HIT protilátek v séru nebo plazmě pacienta gelového testu, kdy polystyrénové částice, potažené komplexy PF4/H v přítomnosti HIT protilátek aglutinují a vytvářejí v gelu zřetelný zákal. Byla prokázána více než 80 % korelace tohoto testu s ELISA stanovením. Výraznou výhodou je rychlost tohoto testu (do 20 minut), nevýhodou je subjektivita odečítání výsledků, což může činit obtíže v hraničních případech [2,22].

Funkční testy detekují aktivaci trombocytů (jde o trombocyty zdravých osob, ne o trombocyty HIT pacienta) HIT protilátkami v přítomnosti konkrétního heparinu, který je podáván pacientovi. Detekce aktivace je zprostředkována buď agregačním testem, nebo jde o uvolnění radioaktivně značeného serotoninu z destiček – serotonin release assay (SRA). SRA představuje dle většiny autorů „golden standard“ funkční diagnostiky HIT II. Nevýhodou je nízká dostupnost SRA – lze ji provádět pouze ve specializovaných centrech. Agregační testy jsou vcelku dostupné, avšak mají nejnižší senzitivitu ze všech prováděných testů – pod 50 %.

Walenga et al publikovali multicentrickou studii výtěžnosti laboratorních testů u 304 pacientů se syndromem HIT II nebo HIT. Syndrom HIT II byl definován jako pokles počtu destiček pod 100 G/l a/nebo o 50 % a více bez jiné příčiny trombocytopenie, přihlíželo se i k prokázanému výskytu HIT protilátek v minulosti. Syndrom HIT byl definován stejně jako HIT II, navíc byla objektivně prokázána trombóza. U 160 pacientů šlo o HIT II, u 144 o HIT. Medián počtu trombocytů byl u HIT II 82 G/l a u HIT 66 G/l. Autoři potvrdili nejvyšší senzitivitu u ELISA stanovení (64 %), s klinikou HIT nejvíce korelovalo agregační vyšetření, které však vykazovalo nejnižší senzitivitu (pouze 26 %). Autoři uzavřeli, že nejspolehlivější je užití panelu tří testů (ELISA, agregace, SRA), kte-

ré ve sledovaném souboru zvýšilo senzitivitu na 83 %, nejspolehlivějším laboratorním průkazem HIT II je vzestup počtu destiček po vysazení heparinu. I klinicky jasný syndrom HIT mohl být spojen s negativitou všech laboratorních testů na HIT imunoglobuliny [31]. Hlavní příčinou nižší senzitivity funkčních testů je rozdílná reaktivita užitých trombocytů na HIT protilátky, která je vázána na polymorfismus arg131his Fc gamma R [9]. Je proto nutné používat buď dobře reaktivní trombocyty nebo pracovat se směsnou suspenzí destiček od více dárců (nejlépe od čtyř).

V jiných studiích byly HIT protilátky prokázány ELISA testy u více než 50 % pacientů po kardiochirurgických výkonech v mimotělním oběhu [7,30], výskyt HIT byl velmi nízký, pravděpodobně proto, že heparin nebyl v pooperačním období podáván [7].

Amiral et al ve studii z roku 1996 prokázali přítomnost IgM, IgA nebo IgG ELISA protilátky u 24 % z 76 pacientů léčených nefrakcionovanými i nízkomolekulárními hepariny v různých indikacích více než 12 dní (!), u žádného pacienta nebyla pozorována trombocytopenie [4]. Klinický význam IgM a IgA HIT protilátek je méně jasný, jelikož destičky obsahují pouze Fc receptory pro IgG. Amiral et al však v jiné studii pozorovali HIT i u pacientů s pozitivitou pouze IgM a/nebo IgA HIT protilátek. Mechanismus tvorby trombů v těchto případech spočívá nejspíše ve vazbě IgM/IgA protilátek přímo na PF4/H komplex na povrchu trombocytů, dále v aktivaci granulocytů, monocytů/makrofágů i lymfocytů přes jejich Fc receptory pro IgA/IgM, eventuálně v přeladění endotelu do hyperkoagulační fáze interakcí protilátek s komplexy PF4/H na jejich povrchu [5].

Ve stadiu experimentálním jsou studie nových laboratorních testů na HIT II – například cytoflowmetrická

detekce aktivace trombocytů HIT protilátkami, ADP „priming“ trombocytů v agregačních studiích, užití prokazatelně reaktivních a promytých dárcovských trombocytů v agregometrii, lumiagregometrie (detekce uvolnění ATP z destiček) aj [17,27,28,31].

Existuje určitá analogie mezi HIT II a antifosfolipidovým syndromem (dále APS). Jak u HIT II, tak u APS jde o imunoglobuliny podmíněnou hyperkoagulaci, jde o reakci imunitního systému, namířenou proti komplexním antigenům, navíc mechanismus hyperkoagulace není zcela jednoznačně objasněn. U obou syndromů je trombocytopenie spojena s hyperkoagulací a krvácivé komplikace jsou vzácné. Jak HIT II, tak i antifosfolipidové protilátky mohou být detekovány u pacientů bez hyperkoagulačních komplikací, oba syndromy vykazují vysoce variabilní klinický i laboratorní průběh s nutností mezioborové spolupráce řady specializací. Prevence, diagnostika i léčba obou syndromů jsou daleko od ideálního stavu.

V oblasti významu výskytu HIT Ig u různých skupin pacientů publikovali velmi zajímavou studii Warkentin et al, cituje ji i autorka příspěvku. Jde o prospektivní studii 744 pacientů, kterým byl podáván UH jako prevence VTE v ortopedii (n = 205), LMWH ve stejné indikaci (n = 439), dále šlo o 100 pacientů s kardiochirurgickými výkony, krytými UH. Syndrom HIT byl definován poklesem počtu trombocytů o 50 % a více od 5. pooperačního dne. Laboratorně byly HIT protilátky detekovány pomocí SRA a ELISA testu. U kardiochirurgických pacientů byly ELISA testem prokázány protilátky u 50 % vyšetřených, SRA byl pozitivní u 20 %. HITT byl prokázán pouze u 1 % pacientů s kardiochirurgickými výkony (!). U ortopedických pacientů bylo ELISA a SRA stanovení pozitivní pouze u 14 a 9 %, výskyt HITT byl však 5 % a týkal se 52 % pacientů se SRA pozitivitou a 34,5 % pacientů

s ELISA pozitivitou (pouze 5 % a 2 % kardiochirurgických pacientů se SRA a ELISA pozitivitou vykazovalo známky HITT). Autoři uzavírají, že klinický význam positivity laboratorních testů na HIT protilátky je různý u různých skupin pacientů (například u ortopedických výkonů je pozitivita laboratoře spojena s cca 20krát vyšším rizikem rozvoje HITT oproti kardiochirurgii). S HITT je navíc spojena vysoká reaktivita v biologických testech (SRA nad 90 %). Dalším závěrem je zjištění, že neexistuje ideální laboratorní diagnostický test, je nutno se opírat o klinický obraz [35].

Na tomto místě si dovoluji znovu zdůraznit, že laboratorní testy na HIT II mají význam konfirmační a jejich negativita možnost HIT II nevylučuje (!). V případě silného klinického podezření na HIT II je tedy nutno hepariny vysadit i při negativě laboratorních testů, potvrzení HIT II v těchto případech představuje vzestup počtu destiček a regrese hyperkoagulace při alternativní antitrombotické léčbě [24].

V oblasti terapie HITT je nutno v prvé řadě vysadit heparin, nízkomolekulární hepariny mohou vykazovat až 100% zkříženou reaktivitu s UH, a jsou proto považovány za absolutně kontraindikované. V našich podmínkách nízké dostupnosti přímých inhibitorů trombinu a jiných alternativních antitrombotik však nezbude než někdy z vitální indikace LMWH nasadit, jde však o velmi riskantní postup a je nutno LMWH podávat pokud možno krátce s denní kontrolou počtu trombocytů, při nepřítomnosti zkřížené reaktivity se hodnoty zpravidla rychle upravují. Alternativním lékem může být reodextran, jde však o poměrně slabé antitrombotikum, navíc s možností vyvolání i závažných alergických reakcí, není zcela vyloučena ani zkřížená reakce [18,24].

Léky volby syndromu HIT II představují přímé inhibitory trombinu

(lepidurin, argatroban), u nás je registrován rekombinantní hirudin lepidurin (Refludan). Nadějnými a v budoucnu snad lépe dostupnými léky jsou pentasacharidy, které nevykazují zkříženou reaktivitu s hepariny a in vitro dokonce inhibují aktivaci destiček HIT protilátkami [1]. Jde o synteticky připravenou specifickou sekvenci 5 cukrů, která představuje vazebné místo glykosaminoglykanů pro antitrombin. Pentasacharidy inhibují pouze faktor Xa, jsou však přesto vysoce účinné jak v prevenci, tak i v léčbě venózní tromboembolie.

V literatuře můžeme dále najít informace o užití trombolitik, inhibitorů destičkových glykoproteinů GP IIb/IIIa, prostanoidů a chirurgických postupů (trombektomie) v různých indikacích léčby trombotických komplikací HIT, jde o individuální postupy s nutností zvážení rizika závažných krvácivých komplikací, které jsou však kupodivu i zde vzácné [16,23,26].

Problém představují HIT II pacienti indikovaní ke kardiochirurgickým výkonům. V případě nutnosti akutního výkonu u pacienta s pozitivními HIT protilátkami (tyto protilátky nepřetrvávají u většiny pacientů více než 100 dní od senzibilizace heparinem) jsou léky volby přímé inhibitory trombinu, dle některých autorů lze i zde podat UH s krytím výkonu derivátem prostacyklinu iloprostem nebo jinými protideštičkovými léky, v pooperační péči je však nutno indikovat neheparinová antitrombotika. U pacientů s negativními testy na HIT protilátky možno podat UH pouze ke krytí výkonu, pooperačně jsou však i zde hepariny kontraindikovány [8,32,36].

Dalšími problematickými skupinami jsou pacienti s HIT protilátkami v chronickém dialyzačním programu, těhotné ženy vyžadující antitrombotickou prevenci a/nebo léčbu, pediatričtí pacienti [11,20,25].

Warfarin je jako samostatný lék u akutního HITT kontraindikován

pro reálnou možnost zhoršení hyperkoagulačního stavu v důsledku iniciálního poklesu proteinu C, lze jej však podat, pokud je pacient kryt jinou alternativní antitrombotickou léčbou, nejlépe v malé iniciální dávce a v okamžiku, kdy počet trombocytů vykazuje hodnoty nad 100 G/l [36].

Diskutována je rovněž možnost terapeutického (několikadenního) nasazení heparinu u pacientů s anamnézou HIT II. Někteří autoři nepozorovali recidivu HIT při indikaci heparinů, pokud byly negativní laboratorní testy na HIT [34]. Počet těchto případů je však zatím spíše anekdotický, neexistuje randomizovaná klinická studie. Je opakovaně popisována HIT reakce od prvního dne nasazení heparinu u pacientů, dříve senzibilizovaných, laboratorní testy in vitro navíc nejsou v detekci HIT imunoglobulinů zcela spolehlivé. Znovuexpozici heparinům u pacientů s anamnézou HIT II lze proto považovat za riskantní [21].

V oblasti výhledu k problematice HIT II v budoucnosti možno spatřovat naději ve standardizaci již zavedených laboratorních testů, v zaváděných nových testech (předaktivace reakčních trombocytů pomocní ADP, cytoflowmetrická diagnostika aktivity destiček HIT Ig, lumiagregometrie), v přesnějším definování rizika HIT u různých populací pacientů, ve zhodnocení nových terapeutických postupů (pentasacharidy, ximelagatran, vysokodávkované intravenózní imunoglobuliny, plazmaferéza aj).

Závěrem lze konstatovat, že syndrom HIT II představuje nejzávažnější komplikaci léčby hepariny s velkou klinickou i laboratorní variabilitou, který se týká vzhledem k ubikvitárnímu užití heparinů v prevenci i léčbě hyperkoagulací prakticky všech odvětví klinické medicíny. Jako u všech relativně vzácnějších syndromů je nutno na něj pomyšlet především v diferenciální diagnostice trombocytopenie a hyperkoagulace, dále je nutno od 5. dne aplikace zvláště nefrak-

cionovaných heparinů pravidelně kontrolovat počet destiček. Laboratorní diagnostiku HIT je výhodné vzhledem k řadě problémů soustředit do větších center s náležitou zkušeností, HIT je nutno konfirmovat baterií dvou a více laboratorních testů s vědomím, že negativní testy v žádném případě nevylučují klinickou diagnózu HIT II. Léky volby představují přímé inhibitory trombinu, nadějnými se zdají pentasacharidy. Jedině randomizované multicentrické studie mohou zodpovědět řadu dalších nevyřešených otázek, vzhledem k relativní vzácnosti HIT je však obtížné tyto studie realizovat.

#### Literatura

1. Ahmad S, Jeske WP, Walenga JM et al. Synthetic pentasaccharides do not cause platelet activation by antiheparin-platelet factor 4 antibodies. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5(4): 259–266.
2. Albeiro L, Kimmerle S, Baumann A et al. Rapid determination of anti-heparin/platelet factor 4 antibody titers in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 2003; 114(7): 528–536.
3. Amiral J. Antigens involved in heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1999; 36: 7–11.
4. Amiral J, Peynaud-Debayle E, Wolf M et al. Generation of antibodies to heparin-PF4 complexes without thrombocytopenia in patients treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Am J Hematol* 1996; 52: 90–95.
5. Amiral J, Wolf M, Fischer AM et al. Pathogenicity of IgA and/or IgM antibodies to heparin-PF4 complexes in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Brit J Haematol* 1996; 92: 954–959.
6. Balestra B, Quadri P, Demarmels Biasutti F et al. Low molecular weight heparin-induced thrombocytopenia and skin necrosis distant from injection sites. *Eur J Haematol* 1994; 53: 61–63.
7. Bauer TL, Arepally G, Konkole BA et al. Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation* 1997; 95: 1242–1246.
8. Becker RC. Heparin-based anticoagulant strategies for patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia

undergoing percutaneous coronary interventions and bypass grafting. *J Thromb Thrombolys* 2000; 10(Suppl 1): S59–S68.

9. Burgess JK, Lindeman R, Chesterman CN et al. Single amino acid mutation of Fcγ receptor is associated with the development of heparin-induced thrombocytopenia. *Brit J Haematol* 1995; 91: 761–766.
10. Carroza P, Gabutti L, Gilliet F et al. Heparin-induced systemic inflammatory response syndrome with progressive skin necrosis in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2424–2427.
11. Dager WE, White RH. Pharmacotherapy of heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(6): 19–40.
12. Fabris F, Ahmad S, Cella G et al. Pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia – clinical and diagnostic implications – a review. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1657–1666.
13. Folwaczny EK, Stürmer KM. Atypische heparininduzierte Thrombocytopenie (HIT) – „Heparinallergie“ mit Thrombocytose. *Chirurg* 1999; 70: 588–594.
14. Girolami B, Prandoni P, Stefani PM et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003; 101: 2955–2959.
15. Greinacher A. Antigen generation in heparin-associated thrombocytopenia: the nonimmunologic and the immunologic type are closely linked in their pathogenesis. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21(1): 106–116.
16. Jeske WP, Walenga JM, Szatkowski E et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa antagonists on the HIT serum induced activation of platelets. *Thrombos Res* 1997; 88: 271–281.
17. Kelton JG, Warkentin TE. Diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: still a journey, not yet a destination. *Am J Clin Pathol* 1995; 104(6): 611–613.
18. Kikta MJ, Keller MP, Humphrey PW et al. Can low molecular weight heparins and heparinoids be safely given to patients with heparin-induced thrombocytopenia syndrome? *Surgery* 1993; 114: 705–710.
19. Laster JL, Nicholas K, Silver D. Thrombocytopenia associated with heparin-coated catheters in patients with heparin-associated antiplatelet antibodies. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2285–2287.

20. Lindhoff-Last, E, Bauersachs, R. Heparin induced thrombocytopenia: alternative anticoagulation in pregnancy and lactation. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28(4): 439–446.
21. Lindhoff-Last E, Wenning B, Stein M et al. Risk Factors and Long-term Follow-up of Patients with the Immune Type of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Clin Appl Thrombos Hemost* 2002; 8(4): 347–352.
22. Meyer O, Salama A, Pittet N et al. Rapid detection of heparin-induced platelet antibodies with particle gel immunoassay (ID-HPF4). *Lancet* 1999; 354: 1525–1526.
23. Murphy KD, McCrohan G, DeMarta DA et al. The heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome: treatment with intraarterial urokinase and systemic platelet aggregation inhibitors. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996; 19: 123–127.
24. Novotný J, Konvičková L. Heparinem indukovaná trombocytopenie – přehledný referát. *Vnitř Lék* 1998; 44(5): 282–287.
25. O'Shea SI, Ortel TL, Kovalik EC. Alternative methods of anticoagulation for dialysis-dependent patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Dial* 2003; 16(1): 61–67.
26. Rusconi C, Oneglia C, Sabatini T. Failure of low dosage thrombolytic therapy with streptokinase to treat heparin-induced thrombocytopenia-thrombotic syndrome. *Int J Cardiol* 1997; 62: 87–89.
27. Stewart MW, Etches WS, Boshkov K et al. Heparin-induced thrombocytopenia: an improved method of detection based on lumi-aggregometry. *Brit J Haematol* 1995; 91: 173–177.
28. Tomer A, Masalunga C, Abshire TC. Determination of heparin-induced thrombocytopenia: A rapid flow cytometric assay for direct demonstration of antibody-mediated platelet activation. *Am J Hematol* 1999; 61: 53–61.
29. Verma AK, Levine M, Shalansky SJ et al. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients. *Pharmacotherapy* 2003; 23(6): 745–753.
30. Visentin GP, Malik MK, Cyganiak KA et al. Patients treated with unfractionated heparin during open heart surgery are at high risk to form antibodies reactive with heparin: platelet factor 4 complexes. *J Lab Clin Med* 1996; 128: 376–383.
31. Walenga JM, Jeske WP, Wood JJ et al. Laboratory tests for heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter study. *Semin Hematol* 1999; 36(Suppl 1): 22–28.
32. Walls JT, Curtis JJ, Silver D et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients who undergo open heart surgery. *Surgery* 1990; 108(4): 686–693.
33. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CPM et al. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1997; 127(9): 804–812.
34. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344(17): 1286–1292.
35. Warkentin TE, Sheppard JAI, Horsewood P et al. Impact of the patient population on the risk for heparin induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96: 1703–1708.
36. Warkentin TE. Current agents for the treatment of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Pulmon Med* 2002; 8(5):405–412.

MUDr. Jan Novotný  
www.fnbrno.cz  
e-mail: novotnyj@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 16. 1. 2004

## Sdělení výborů České internistické společnosti a České diabetologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně

Výbory České internistické společnosti a České diabetologické společnosti České lékařské společnosti J.E. Purkyně si Vás dovolují upozornit na konání 7. interdisciplinárního diabetologického celostátního sympozia na téma „*Diabetes a další obory – dermatologie, infekce, pneumologie, pohybové ústrojí a rehabilitace*“, které se bude konat ve dnech 3.–4. června 2005 v Novém Adalbertinu v Hradci Králové. Hlavní koordinátor odborného programu: prim. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D., Diabetologické centrum Kliniky gerontologické a metabolické LF UK a FN Hradec Králové.

### Kontaktní spojení:

Marta Vtípilová, Diabetologické centrum Kliniky gerontologické a metabolické LF UK a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové. Tel. 00420-495832363, fax 00420-495832363, e-mail marta.vtipilova@seznam.cz, www: helios-hk.com