



Adekvatna evaluacija trombocitopenija kao preduslov uspešnog lečenja kardioloških bolesnika

Nebojša Antonijević^{1,2}, Ivana Živković¹, Ljubica Jovanović¹, Rajko Milošević³, Jovan Peruničić^{1,2}, Nebojša Radovanović^{1,2}, Goran Koraćević⁴, Slobodan Obradović⁵, Vladimir Kanjuh^{2,6}

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, ³Institut za hematologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, ⁴Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš, ⁵Klinika za urgentnu internu medicinu, Vojnomedicinska akademija, ⁶Odbor za kardiovaskularnu patologiju, Srpska akademija nauka i umetnosti

Sažetak

Poznavanje osnovnih patogenetskih mehanizama nastanka trombocitopenije je preduslov adekvatnog tretmana kompleksnih kardioloških bolesnika. Uvođenje perkutanih koronarnih intervencija uz primenu standardnih i novijih antitrombocitnih i antikoagulantnih lekova značajno je unapredilo prognozu bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, no i dodatno povećalo rizik od nastanka novih tipova trombocitopenije, etiološki potpuno divergentnih, ali i sa zajedničkim imeniteljem da značajno utiču na nastanak novih komplikacija i povećanje mortaliteta. Trombocitopenije koje se javljaju kao posledica perkutanih koronarnih intervencija najčešće su uzrokovane primenom heparina, GP IIb/IIIa inhibitora i jodnim kontrastnim sredstvima.

Pored dobro poznate činjenice da znatan broj trombocitopenija potencijalno vodi nastanku hemoragijskog sindroma, mora se imati u vidu da postoji grupa oboljenja koja se manifestuju nalazom trombocitopenije, a predstavljaju faktor rizika za nastanak predominantno tromboznog procesa, među kojima se naročiti klinički značaj pridaje pojavi antifosfolipidnog sindroma, heparinom indukovanoj trombocitopeniji tipa II i tromboznoj trombocitopenijskoj purpuri.

Usled mogućnosti brzog nastanka komplikacija, obaveza je lekara da adekvatnim laboratorijskim monitoringom na vreme registruje ovo oboljenje, a s obzirom na kliničku kompleksnost ovih bolesnika, definiše uzrok i primeni odgovarajuće mere sa akcentom na individualizaciji terapijskog postupka.

Ključne reči

trombocitopenija, inhibitori GP IIb/IIIa, tienopiridini, heparin, antifosfolipidni sindrom

Adekvatan tretman kardioloških bolesnika nije moguć bez poznavanja osnovnih patogenetskih mehanizama nastanka trombocitopenije. Mada se uvođenjem perkutanih koronarnih intervencija, uz primenu standardnih i novijih antitrombocitnih (antagonista fibrinogenih receptora – inhibitori GP IIb/IIIa, ADP antagonista – tienopiridini) i antikoagulantnih lekova prognoza bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom značajno poboljšala, suočeni smo i sa dodatnim rizikom od nastanka novih tipova trombocitopenije, etiološki potpuno divergentnih, ali i sa zajedničkim imeniteljem da značajno utiču na nastanak dodatnih komplikacija i povećanje mortaliteta kod inače kompleksnih bolesnika.¹ Nalaz trombocitopenije kod bolesnika hospitalizovanih u kardiološkim odeljenjima do skora je predstavljao alarm da treba samo ukinuti standardno primenjene antikoagulantne i antitrombocitne lekove zbog opasnosti nastanka hemoragijskih komplikacija.

Utvrđivanje da li trombocitopenija patogenetski pripada grupi oboljenja koja se predominantno manifestuju hemoragijskim sindromom ili trombotskim manifestacijama presudno će uticati na odluku da li antitrombinsku

terapiju treba ukinuti ili modifikovati uvođenjem odgovarajućih antikoagulantnih i/ili antitrombocitnih lekova.

Među najpoznatija oboljenja koja se ispoljavaju kao trombocitopenija praćena prevashodno trombotskim manifestacijama spadaju: antifosfolipidni sindrom, heparinom indukovana trombocitopenija tipa II (HIT II), hronična forma diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK), trombozna trombocitopenijska purpura (TTP) i još neki oblici o kojima diskutujemo kasnije.^{2,3} TTP se manifestuje znacima tromboze u mikrocirkulaciji, ali se, zavisno od stepena trombocitopenije, mogu razviti i hemoragijske komplikacije.⁴

S obzirom na opasnost od brzog nastanka komplikacija, obaveza je lekara da adekvatnim laboratorijskim monitoringom blagovremeno registruje ovo oboljenje, definiše uzrok i primeni odgovarajuće mere.

Definicija i podela trombocitopenija

Trombocitopenija se tradicionalno definiše kao smanjenje broja trombocita u krvi ispod $150 \times 10^9/L$ (liberalna definicija). Klinički značajno krvarenje se retko javlja ukoliko je broj trombocita iznad $50 \times 10^9/L$, uz napomenu

da se pored broja uvek mora u obzir uzeti i funkcija trombocita.^{3,5} Restriktivna definicija trombocitopenije karakterisana brojem trombocita manjim od $100 \times 10^9/L$ definisana je u Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) i studijama koje ispituju trombocitopeniju nastalu primenom GPIIb/IIIa antagonista, kao i nekim drugim istraživanjima trombocitopenija u antifosfolipidnom sindromu.^{6,7,8}

Blaga trombocitopenija se definiše brojem trombocita $100-150 \times 10^9/L$, umerena $50-100 \times 10^9/L$, teška $20-50 \times 10^9/L$, a izražena brojem manjim od $20 \times 10^9/L$.^{6,7}

U utvrđivanju uzroka trombocitopenije, naročito kod dijagnostikovanja HIT tip II, koji se dijagnostikuje na osnovu relativnog pada broja trombocita za 30–50 % u odnosu na početni broj, prednost nad definicijom trombocitopenije kao apsolutnog broja trombocita ima dinamička definicija trombocitopenije.⁹ Takav pristup omogućuje brzo reagovanje na samom početku patogenetskog procesa koje rezultira prevencijom nastanka težih komplikacija spašavajući život bolesnika.

Registrovanje čak i blagog stepena trombocitopenije prati dvostruko povećanje mortaliteta.⁶ Stečena trombocitopenija detektuje se u približno 1 od 14 bolesnika lečenih antitrombinskim i antitrombocitnim lekovima i jako koreliše sa nastanakom ishemijskih i hemoragijskih komplikacija.⁶ Upotrebljavajući restriktivniju definiciju trombocitopenije ($<100 \times 10^9/L$), u GRACE registru trombocitopenije su utvrđene u 1,4–1,6 %, dok se u CRUSADE registru, koji liberalnije definiše trombocitopeniju ($<150 \times 10^9/L$), nove trombocitopenije javljaju u 13 % slučajeva.⁷ Bez obzira na patogenetsku heterogenost trombocitopenije, poznata je činjenica da se u bolesnika sa trombocitopenijama i akutnim koronarnim sindromom beleži povećana incidenca infarkta miokarda i ponovnih revaskularizacija.⁶ Ističemo da je krvarenje jači prediktor mortaliteta od periproceduralnog infarkta miokarda posle perkutane koronarne intervencije.⁶

Značaj trombocitopenije procenjujemo prema: 1) vremenu nastanka, tj. da li je trombocitopenija postojala pre ili za vreme nastanka kardiološkog događaja; 2) da li je

Tabela 1. Podela stečenih trombocitopenija^{3,7,10,11,12,13}

LAŽNA TROMBOCITOPENIJA (Pseudotrombocitopenija)		
DILUCIONA TROMBOCITOPENIJA		
Administracija velikih količina produkata krvi bez trombocita i i.v. tečnosti		
DISTRIBUCIONA TROMBOCITOPENIJA		
Sekvestracija u slezini – hipersplenizam (ciroza sa kongestivnom splenomegalijom, Gaucherova bolest, mijelofibroza sa mijeloidnom metaplazijom itd.)		
POJAČANA DESTRUKCIJA TROMBOCITA		
NEIMUNOLOŠKI UZROCI	IMUNOLOŠKI POSREDOVANA / ostali uzroci	IMUNOLOŠKI POSREDOVANA / lekovi
<ul style="list-style-type: none"> – DIK – TTP, HUS – HELLP, eklampsija – Sepsa i neke sistemske infekcije (hepatitis, infekcija EBV ili CMV, Parvo virus) – Infekcije rikecijama i parazitima (malaria) – Gubitak trombocita na arteficalnim površinama (CABG, intravaskularni kateteri, IABP, vaskularne proteze) – Urođene i stečene valvularne mane, kardiomiopatije, embolija pluća 	<ul style="list-style-type: none"> – ITP – Bolesti vezivnog tkiva (SLE, vaskulitisi) – Postranzfuziona purpura (PTP) – Antifosfolipidni sindrom – Limfoproliferativne bolesti – Hemofagocitni sindrom – Neonatalna aloimuna trombocitopenija – Gestaciona trombocitopenija – Neke infekcije – HIV, rubela, virusni hepatitis, CMV, Lajmska bolest, H. pylori – Autoimuni poremećaji (tiroiditis, kolitis, sarkoidoza) 	<ul style="list-style-type: none"> TTP, HELLP, HIT tip II Kardiološki lekovi – heparin, digoksin, kinidin, lidokain, amiodaron, kaptopril, alpha-metildopa, furosemid, tiazidni diuretici, tiklopidin, spironolakton i dr. lekovi koji sadrže antimon, retinoidi, jodni kontrast, morfin, antimikrobni i antiinflamatorni lekovi, benzodiazepini, kokain, heroin, antidepresivi, aniepileptici, antihistaminici, H2-antagonisti, derivati sulfonilureje i dr.
SMANJENA PRODUKCIJA TROMBOCITA		
Supresija kostne srži – nutritivni deficiti (vitamin B12, folna kiselina, Fe), mijelosupresivni lekovi (hemoterapija, hidroksiurea, INF alfa-2b, tiazidi, preparati estrogena), toksini (kokain, heroin, alkohol), virusne infekcije (Rubella, CMV, EBV, HIV, Parvo B19), infiltracija kostne srži (leukemija, limfomi, metastaze), aplazija kostne srži, insuficijencija bubrega, abnormalnosti kostne srži (mijelodisplazije) i ćelija koje čine stromu kostne srži (osteopetroza, mijelofibroza), PNH		
DRUGI UZROCI		
ARDS, masna embolija, pankreatitis, opekotine, hipotermija, hipotiroidizam		

DIK – diseminovana intravaskularna koagulopatija, TTP – trombotična trombocitopenijska purpura, HUS – hemolitičko uremijski sindrom, EBV – Epstein-Barr virus, CMV – cytomegalovirus, CABG – koronarni arterijski bajpas graft, IABP – intraaortna balon pumpa, HIT – heparinom indukovana trombocitopenija, HELLP – hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets-varijanta teškog oblika preeklampsije, koji se nekada može komplikovati plućnim edemom, šokom, ARDS-om, cerebrovaskularnim akcidentom, akutnom bubrežnom insuficijencijom, DIK-om, abrupcijom placente, ITP – idiopatska trombocitopenijska purpura, SLE – sistemski lupus eritematosus, HIV – human immunodeficiency virus, PNH – paroksizmalna noćna hemoglobinurija.

NAPOMENA: Autori napominju da je kategorizacija trombocitopenija kompleksan problem, da su pojedini entiteti trombocitopenije multifaktorijske geneze, ali su zbog obima i preglednosti tabele svrstani samo u jednu kategoriju, dok su, nasuprot tome, neki entiteti zbog heterogenosti u patogenezi svrstani u više kategorija.

usledila kao posledica lekova korišćenih u terapiji; 3) da li je posledica pridruženih oboljenja ili komplikacija koje su se javile u toku lečenja; 4) da li pretežno vode nastanku hemoragijskih komplikacija ili uzrokuju trombozne komplikacije. Veliki broj kardioloških oboljenja predstavljaju dinamička stanja u čijem lečenju je važno brzo primeniti adekvatnu terapiju, pa je samim tim bitno sprovesti primerenu dijagnostiku, pri čemu se vreme ne sme gubiti na vremenski zametne metode, već je potrebno iskoristiti mogućnost primene brzih testova. Očigledno, reč je o kontroverznom pitanju, gde eksperti moraju unapred imati pripremljene dijagnostičke algoritme koji bi potom upućivali na primenu adekvatne terapije u skladu sa postojećim preporukama. Kašnjenje u dijagnostici, ili neshvatanje etiologije nastanka trombocitopenije može voditi kobnom ishodu u lečenju bolesnika.

Uobičajeni algoritam ispitivanja trombocitopenije treba ispoštovati, uz neophodnost sagledavanja dinamike i opasnosti samog osnovnog oboljenja, kao i specifičnim zahtevima svakog pojedinog bolesnika. Anamnezom i ispitivanjem ranije dokumentacije treba precizirati određene podatke, na primer: da li u kliničkoj slici dominiraju hemoragijske ili trombotske komplikacije, da li su se iste komplikacije i ranije javljale, kada i koliko dugo je bolesnik prethodno primao heparinske ili druge antikoagulanse, odnosno antitrombocitne lekove, koji antikoagulansi su primenjivani i na koji način, koje lekove je do sada koristio i reakcije na njih.

Incidenca nastanka trombocitopenija nakon primene drugih lekova, isključujući antagoniste GPIIb/IIIa receptora i heparin, niska je, uglavnom manja od 1/10000.³ Uz neospornu činjenicu da noviji lekovi tipa GP IIb/IIIa antagonista i heparin takoreći 10–100 puta češće izazivaju trombocitopeniju, ne sme se prevideti opasnost da mnogi drugi medikamenti mogu izazvati **lekovima indukovanu trombocitopeniju (LIT)**. Obično se LIT pojavljuje posle upotrebe leka i povlači nekoliko dana posle obustavljanja leka, mada usporena eliminacija leka ili dejstvo lek-nezavisnih trombocitnih antitela mogu produžiti ovaj period. Veći broj **lekova iz kardiološke palete** može biti uzrok trombocitopenije, među kojima prednjači kinidin (simptomi sa hemoragijama obično počinju prvih 24 h nakon primene kinina ili kinidina konzumiranog kao lek, koktel, aperitiv ili osvežavajuće piće). Među druge uzročnike ubrajaju se: tiazidni diuretici, digitoksin, metildopa, tiklopidin, klopogrel, vrlo retko acetilsalicilna kiselina, statini, neki od lekova iz grupe ACE inhibitora, amiodaron, prokainamid, lidokain, minoksidil, furosemid, spironolakton, nitroprusid, anegdotalno i nitroglicerol. Duže poznati izazivači trombocitopenija iz grupa lekova nekardiološke palete su i neki **antibiotici**, naročito sulfonamidske grupe (sulfametoksazol i trimetoprim kao komponente baktrima), penicilini, vankomicin, gentamicin, cefalosporini, rifampicin, kao i **drugi lekovi** poput hlorpropamida, glibenklamida, karbamezapina, citostatika, acetaminofena ili paracetamola, ranitidina itd.^{2,3,5,14,15} U lečenju nekih formi LIT-a u određenim slučajevima kao korisne su se pokazale velike doze intravenskog imunoglobulina (1g/kg) u infuzijama 6–8 h tokom dva uzastopna dana, za razliku od kortikosteroida za koje se ispostavilo da su relativno neefikasni. U slučaju krvarenja primenjuju se i transfuzije

trombocita. Profilaktička transfuzija trombocita se preporučuje ukoliko je broj trombocita $<10 \times 10^9/L$ ili postoje komorbiditeti koji uvećavaju rizik od ozbiljnog krvarenja.³

U **anamnezi** bolesnika neophodno je ispitati da li je primao transfuzije kako bi se eliminisala mogućnost postojanja **posttransfuzione** purpura. Značajno je utvrditi eventualno prisustvo pratećih opštih i posebnih simptoma i znakova mogućih osnovnih ili koegzistirajućih oboljenja. Potrebno je proveriti da li su bolesniku implantirani **veštački zalisci**, da li je eventualno izložen **toksičnim** noksama, da li prekomerno konzumira alkoholna pića, postoji li deficit u ishrani, a kod žena dodatno obratiti pažnju da li je bilo spontanog abortusa. Treba uočiti da li su postojale ili postoje promene u krvnoj slici, u eritrocitnoj lozi (notirati postojanje i vrstu anemije, posebno obratiti pažnju na eventualnost neimunološke Coombs negativne hemolizne anemije), odnosno u granulocitnoj i trombocitnoj lozi.

Fizikalnim pregledom bolesnika potrebno je utvrditi postojanje limfadenopatije, **splenomegalije** i hepatomegalije (uz dodatnu ultrazvučnu ili dijagnostiku kompjuterizovanom tomografijom), zapaziti eventualno prisustvo promena po koži, infekcije ili tumora radi isključenja **sekundarnih trombocitopenija** (posebno onih nastalih usled hematoloških ili metastatskih tumora, sepse, vaskulitisa ili sistemskih oboljenja).

Mikroskopskim pregledom razmaza periferne krvi naročito je važno utvrditi eventualno postojanje šizocita (radi **isključenja DIK-a, trombotičke mikroangiopatije** – TTP i HUS), oblik eritrocita, kao i promene u beloj krvnoj lozi. Osim broja trombocita, treba odrediti i njihovu veličinu, postojanje mikro i makrotrombocita (hereditarne trombocitopenije). Prioritetan je brz nalaz vrednosti **rutinskih testova hemostaze**, kao što su aPTT (aktivirano parcijalno trombotičko vreme), PT (protrombinsko vreme), vrednost INR ako je bolesnik na antikoagulantnoj peroralnoj terapiji, svakako vrednost fibrinogena i D-dimera. Ukoliko postoji potreba može se izvršiti **ispitivanje kostne srži** aspiracionom punkcijom ili trepanobiopsijom kako bi se isključila primarna hematološka oboljenja, idiopatska trombocitopenija itd). Važne su **imunološke analize** i testiranja (posebno ispitivanje antinuklearnih antitela, antikardiolipinskih antitela, lupus antikoagulansa, anti β_2 glikoprotein-I antitela, glikoprotein-specifična trombocitna antitela, ispitivanje lek zavisnog vezivanja IgG za trombocite, i dodatne pretrage po potrebi), **virusološke analize** (u novije vreme posebno analiza na HIV), specifični testovi (funkcionalni i antigenski testovi za detekciju heparinom indukovane trombocitopenije), itd.^{2,3,5}

Pseudotrombocitopenija

Prvi korak pri registrovanju trombocitopenije u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bi trebalo da bude razlikovanje trombocitopenije od *in vitro* fenomena pseudotrombocitopenije. Nalaz pseudotrombocitopenije često može voditi necelishodnom ukidanju potrebnih medikamenata ili odlaganju invazivnih i operativnih zahvata. Ovaj fenomen se sreće u 1:1000–1:10000 uzoraka krvi ispitivanih sa EDTA kao antikogulansom¹¹ ili 0,09–0,21

% po drugim istraživačima.¹⁶ Niska spoljna temperatura i produženo vreme od momenta uzimanja krvi do analize povećavaju frekvenciju javljanja pseudotrombocitopenije. Pseudotrombocitopenije tipično se javljaju pri upotrebi EDTA kao antikoagulansa, ali se izuzetno retko beleže i anegdotalne pseudotrombocitopenije pri upotrebi citrata kao antikoagulansa koji je slabiji helator kalcijuma, katkad čak i pri upotrebi d-fenilalanin-prolin-arginin-hlorometil ketona i heparina. Pseudotrombocitopenija se rutinski utvrđuje nalazom normalnog broja trombocita sa uzorkom krvi u epruveti sa citratom ili heparinom. U nekim slučajevima se savetuje analiza sa amonijum oksalatom uz ručno brojanje trombocita i analiza obojenog razmaza krvi na pločici.^{2,5,11,16} Na razmazu krvi se uočavaju gomilice trombocita.¹⁷

Pseudotrombocitopenija najčešće nastaje usled aglutinacije trombocita aktiviranim IgG i IgM aglutininima, naročito u osoba koje imaju hipergamaglobulinemije u sistemskim oboljenjima.⁵ U jednoj seriji od 88 osoba sa EDTA zavisnom pseudotrombocitopenijom u 56 ispitivanih nađena su antikardiolipinska antitela,¹⁶ dok druge serije u pseudotrombocitopeniji detektuju pozitivna heparin TF4 (heparin-trombocitni faktor 4) antitela u 25 % slučajeva.¹⁸ Autoantitela, IgG, IgM, ređe IgA klase prepoznaju skrivene trombocitne epitope koji se ekspimiraju *in vitro* i reaguju sa prethodno skrivenim antigenima, najčešće glikoproteinom IIb ili fosfolipidima. Bitno je razlikovati nalaz agregata trombocita pri normalnoj temperaturi tela od promena nastalih usled hladnih aglutinina, mada ti fenomeni mogu i koegzistirati. Ređi uzrok trombocitopenije je fenomen adhezije trombocita za leukocite ili monocite (trombocitni satelitizam). Nekada je i nalaz džinovskih trombocita uzrok da automatski brojači krvnih ćelija trombocite ne prikažu kao takve. Grupice trombocita mogu se pri brojanju automatskim brojačima krvnih ćelija pojaviti u leukocitnom histogramu i prikazati se kao mali limfociti, uzrokujući da se registruje lažna leukocitoza.^{2,11,16} Registrovanje trombocitopenije automatskim brojačima krvnih ćelija zahteva ponovno brojanje sa promenjenim antikoagulansom i pravljenje krvnog razmaza na kojem se uočavaju trombociti u grupicama. Čest uzrok pseudotrombocitopenije su greške u preanalitičkoj fazi, pri vađenju krvi: produžena staza krvi kojom se aktivira tkivni tromboplastin koji dovodi do aglutinacije trombocita,^{5,16} prepunjenost epruvete ili postojanje koagulacije u epruveti.¹⁷ Klinički je bitan podatak da čak jedna trećina trombocitopenija uzrokovanih abciximabom spada u grupu pseudotrombocitopenija.⁷

Stečena trombofilna stanja sa trombocitopenijama

Trombocitopenija se često registruje u navedenim **stečenim trombofilnim stanjima**: 1) primarni i sekundarni antifosfolipidni sindrom, 2) maligniteti, 3) pridruženim bolestima kao što su diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK), akutna ili hronična, 4) trombotičke mikroangiopatije, tj. trombozna trombocitopenijska purpura (TTP) i hemolizno uremijski sindrom (HUS), 5) nebakterijski trombotički endokarditis, 6) prethodnim tretmanom uzrokovane trombocitopenije kao što su one nastale dejstvom he-

mioterapeutika tipa L-asparaginaze, mitomicina, 7) primenom estrogena kao kontraceptiva ili postmenopausalno, 8) heparinom indukovana trombocitopenija tipa II (HIT II) i 9) paroksizmalna noćna hemoglobinurija.¹⁹

Antifosfolipidni sindrom

Među trombocitopenijama koje se prevashodno manifestuju pojavom tromboza posebno se izdvaja primarni i sekundarni **antifosfolipidni sindrom** (AFS) kao najčešća stečena trombofilija. Antifosfolipidni sindrom se definiše pojavom jedne ili više arterijskih i venskih tromboza, spontanih abortusa, odnosno drugih opisanih komplikacija trudnoće kao glavnih kriterijuma, kao i nalazom trombocitopenije u određenom procentu slučajeva koja može biti i intermitentna. Vrednost povišenih srednjih ili visokih titrova antikardiolipinskih i/ili anti-β₂-glikoproteina I IgG i/ili IgM antitela i/ili pozitivan lupus antikoagulans potvrđen u dva uzorka u periodu od najmanje 12 sedmica predstavlja pozitivan laboratorijski kriterijum za potvrdu AFS.⁸ Trombocitopenija se javlja u 30–50 % bolesnika sa pozitivnim lupus antikoagulansom ili antikardiolipinskim antitelima i to kao tipično blaga i intermitentna.³ U antifosfolipidnom sindromu trombocitopenija je uglavnom blaga i broj trombocita retko pada ispod 50x10⁹/L. Antifosfolipidna antitela se nalaze kod 40–80 % bolesnika sa trombocitopenijom u sistemskom eritemskom lupusu i kod 30 % bolesnika sa autoimunom idiopatskom trombocitopenijom. Trombocitopenija se u sistemskom eritemskom lupusu može javiti i kod 10 % bolesnika koji nemaju antifosfolipidna antitela u serumu. Trombocitopenija u antifosfolipidnom sindromu uglavnom je povezana sa razvojem tromboza (tromboze dubokih vena ekstremiteta, mezenterijalnih, renalnih i drugih abdominalnih vena, cerebralnih vena), ali može koegzistirati sa valvularnim promenama, neateromatoznom arterijskom trombozom, naročito trombotskim šlogom u bolesnika mlađih od 50 godina, akutnom multiorganskom disfunkcijom udruženom sa DIK-om i/ili raširenim trombozama mikrovaskulature (katastrofični antifosfolipidni sindrom definisan pojavom tromboza u više od 3 organa ili tkiva, histopatološkom potvrdom okluzije malih krvnih sudova koji se javljaju u vremenskom periodu manjem od 7 dana), dok se retko može javiti i hemoragijski sindrom.^{3,20,21} Principe terapije trombocitopenija udruženih sa antifosfolipidnim sindromom determiniše klinička slika i vrsta AFS, što podrazumeva primenu određenog režima antikoagulantne terapije, nekada u kombinaciji sa odmerenom antitrombocitnom terapijom u određenim indikacijama i lečenje osnovnog oboljenja u sekundarnim oblicima. U praksi se često primenjuju kortikosteroidi, imunosupresivni agensi, androgeni, a u posebnim okolnostima, na primer, predstojeće hitne operacije i pulsne doze intravenskih imunoglobulina, plazmafereza itd.^{21,22,23}

Heparinom indukovana trombocitopenija tipa II

Među trombocitopenijama koje se manifestuju prevashodno tromboznim manifestacijama, a čije prepoznavanje i primena odgovarajućih terapijskih mera može

imati ključnu ulogu u daljoj prognozi bolesnika je heparinom indukovana trombocitopenija tipa II (HIT II). Heparin je standardni antikoagulantni lek koji se primenjuje u terapiji akutnog koronarnog sindroma. HIT II se javlja u približno 1–5 % postoperativnih bolesnika i 0,5–1 % bolesnika koji su primali heparin svinjskog porekla 7–14 dana, a procenat je još veći pri primeni goveđeg nefrakcionisanog heparina. Niskomolekularni heparini znatno ređe izazivaju HIT II, u oko 0,2–0,6 %, ali je pri ponovljenoj upotrebi incidenca veća. Imajući u vidu potrebu kliničara da brzo diferenciraju pojavu HIT II i drugim lekovima (kinidin, trimetoprim-sulfametoksazol, itd.) izazvane trombocitopenije (LIT), ističemo da je učestalost trombocitopenija neuporedivo veća u bolesnika sa heparinskom terapijom (incidenca HIT II oko 1/100) u odnosu na bolesnika sa LIT (oko 1/10000–1/100000).^{3,9,24,25} Ističemo da su tromboze glavne manifestacije HIT II, dok je hemoragija pak glavna manifestacija LIT; takođe, važnost pozitivnih funkcionalnih i antigenskih esejaja na prisustvo heparinskih antitela u HIT II, kao i pojavu lek zavisnih trombocitnih antitela u LIT-u.²⁴ Prema najpoznatijem 4T algoritmu, HIT II se dijagnostikuje na osnovu kliničkih kriterijuma (uz pojavu tipičnih tromboznih manifestacija, retromboze, kožnih promena ili *akutne sistemske reakcije*), tipičnog pada trombocita, obično od 20 do $100 \times 10^9/L$, 5–10 (14) dana od početka heparinske terapije (izuzeci su HIT II brzog početka kod ranije senzibilizacije heparinom i HIT II zakasnelog početka) uz isključenje drugih uzroka trombocitopenije.^{3,24,25} Pored najčešće **klasične forme** HIT-a koja se karakteriše tipičnim padom broja trombocita uobičajeno između 5 i 14 dana, jednako je važno prepoznati **ranu formu** HIT-a koja se može javiti i posle prve bolus injekcije heparina u bolesnika koji su heparin dobijali u prethodnih 100 dana, kao i **zakasnelu formu** HIT-a koja može nastati i do 40 dana po prekidu heparinske terapije.²⁶ U 10 % bolesnika sa HIT-om tip II, apsolutni broj trombocita je normalan ($>150 \times 10^9$), pa se dijagnoza uspostavlja dinamičkom definicijom, tj. padom broja trombocita >50 % od preheparinskog broja.^{3,27} To je naročito bitno kod bolesnika koji imaju postoperativnu trombocitozu i kod kojih broj trombocita retko pada $>150 \times 10^9/L$.

HIT se potvrđuje funkcionalnim esejima kao što su heparin agregacioni test, imunološkom analizom najčešće heparin-trombocitni faktor-4 antitela ELISA ili brzim čestičnim gel imunoesejom, odnosno ¹⁴C serotoninским radioizotopskim testom.^{3,24,25} Imunološki esejaji nekada registruju i nepatogena antitela, tako da je HIT potrebno potvrditi funkcionalnim esejima.²⁸ Lažno pozitivna nepatogena anti TF4 antitela mogu se detektovati u bolesnika sa antifosfolipidnim sindromom i sistemskim lupusom eritematodesom.^{29,30} **Potrebno je imati u vidu da vreme izgubljeno na čekanju laboratorijske potvrde HIT-a izlaže bolesnika riziku da se razviju potencijalno opasne tromboze, kao i da se dijagnoza HIT-a uspostavlja prevashodno klinički.**²⁸ Tromboze se javljaju u oko 50 % bolesnika sa HIT II (bolesnika sa takozvanom izolovanom trombocitopenijom kao entitetom HIT-a).⁹ Kliničari bi trebalo da imaju na umu da inflamatorni milje, trauma, lezija endotela i staza krvi pospešuje nastanak HIT sa trombozom.^{29,30} Veći procenat HIT u bolesnika posle velikih ortopedskih intervencija, velikih trauma nego ma-

njih trauma, duža upotreba turniqueta pri operacijama kolena, kao i značajan procenat tromboza vena gornjih ekstremita na strani na kojoj je plasiran centralni venski kateter jasno ukazuju na navedenu tvrdnju.^{9,29,30} S obzirom da se HIT II može ispoljiti i relativnom trombocitopenijom, tj. smanjenjem broja trombocita za više od 50 % u odnosu na početni broj, svako pogoršanje stanja i pojava komplikacija kod bolesnika sa heparinskom terapijom zahteva da se razmotri primena dodatnih dijagnostičkih procedura. Nakon što se javi sumnja da je došlo do nastanka HIT II, odmah se prekida svaka dalja primena heparina, bilo nefrakcionisanog ili niskomolekularnog, čak i upotreba heparinom obloženih katetera, a po uspostavljanju dijagnoze primenjuju se alternativni neheparinski antikoagulansi (danaparoid natrijum, lepirudin, argatroban). U poslednje vreme u nekim zemljama se u terapiji primenjuje fondaparinux, mada on nema zvaničnu indikaciju za lečenje HIT-a,^{9,29,30} mada postoje kontroverzni anegdotalni slučajevi o nastanku ili potenciranju HIT-a u bolesnika koji su primali fondaparinux.^{9,29,30} Nagoveštena je moguća primena desirudina, dabigatrana, rivaroxabana i apixabana u terapiji HIT.^{9,29,30,31} U određenim situacijama mogu se primeniti intravenski imunoglobulini, antitrombocitni lekovi, plazmafereza, tromboembolektmija i trombolička terapija. Zbog postojanja opasnosti da se ovo oboljenje razvije potrebno je primeniti adekvatne preventivne mere, imajući u vidu da su kardiovaskularni bolesnici zajedno sa ortopedskim svrstani u grupu visokog rizika za nastanak HIT II, pa se u osoba sa heparinskom terapijom preporučuje praćenje broja trombocita najmanje svakog drugog dana.^{3,25}

Trombocitopenije indukovane primenom inhibitora GP IIb/IIIa

Inhibitori GP IIb/IIIa receptora (abciximab, eptifibatid, tirofiban) izazivaju tri tipa trombocitopenija: 1) naglu trombocitopeniju, brzonastajuću, tokom prvih nekoliko časova od primene leka (0,4–2 % bolesnika). Incidencija ovog tipa trombocitopenija raste sa ponovnom primenom GPIIb/IIIa inhibitora. Ovaj tip trombocitopenije karakteriše se: 1) naglim padom broja trombocita (i do $5 \times 10^9/L$) i znacima minornog ili vitalno ugrožavajućeg hemoragijskog sindroma (fatalne hemoragije su zabeležene u oko 5 % slučajeva); 2) naglim nastankom pseudotrombocitopenije (u 1–2 % bolesnika); 3) trombocitopenijom kasnog početka koja nastaje 5–7 dana posle primene leka i retko se registruje.

Reverzibilni inhibitori trombocita tirofiban i eptifibatid zadržavaju se u cirkulaciji nekoliko sati posle prekida infuzije, pa je očekivano trajanje trombocitopenije nastale kao posledica njihove primene kratko, za razliku od abciximaba (ireverzibilni inhibitor trombocita), koji inhibira trombocitnu funkciju i do sedam dana, tako da ove trombocitopenije perzistiraju i do osam dana.^{28,35} Učestalost nastanka trombocitopenije pri upotrebi abciximaba je 0,4–5,5 %, tirofibana 0,3–1,5 % i eptifibatida 1,2 %.³³ Po određenim autorima, trombocitopenija nastaje u oko 1–2 % bolesnika lečenih abciximabom, ali se incidenca trombocitopenije povećava na 4–12 % nakon ponavljane upotrebe i često može biti

praćena jasnim anafilaktičkim simptomima, febrilnošću, dispnejom i hipotenzijom.³² Smatra se da je primena tirofibanu i eptifibatida bezbedna kod bolesnika koji su prethodno imali trombocitopeniju nakon upotrebe abciksimaba.^{15,33} Nezavisni faktori rizika za nastanak trombocitopenije pri primeni GPIIb/IIIa inhibitora su starost preko 65 godina, nizak BMI i nizak inicijalni broj trombocita ($<180 \times 10^9$), dok rizik od krvarenja, pored toga, koreliše i sa padom vrednosti klirensa kreatinina, pripadnošću ženskom polu i produženim trajanjem perkutane koronarne intervencije (>100 minuta).³⁴ U cilju pravovremenog otkrivanja trombocitopenije uzrokovane primenom GPIIb/IIIa inhibitora i sprečavanja potencijalno opasnih komplikacija, savetuje se kontrola krvne slike sa brojem trombocita 2, 6, 12 i 24 sata posle zapolinjanja lečenja ovim lekovima.³⁴

Klasičan tip ove trombocitopenije je uzrokovan pojavom IgG, moguće i IgM antitela koja se vezuju za neoepitope na IIb/IIIa glikoproteinskom kompleksu, a koja su generisana ovim lekovima ili njihovim metabolitima. U oko 5 % ljudi postoje prirodna IgG antitela koja se vezuju za GP IIb/IIIa receptore u prisustvu leka i patogenetski objašnjavaju mehanizam naglo nastale trombocitopenije. Lek zavisna antitela se, takođe, mogu razvijati i nedeljama posle kratkotrajne intravenske upotrebe. Ali ova antitela su usmerena na precizne delove neoepitopa i odlikuju se različitim stepenom ukrštene reaktivnosti sa raznim GP IIb/IIIa antagonistima. Taj podatak ostavlja mogućnost da ponovljena upotreba ovih lekova ne mora uvek dovesti do trombocitopenije. Neka prirodno nastala antitela na GPIIb/IIIa vezuju se samo u prisustvu niskih koncentracija kalcijuma, što objašnjava nastanak pseudotrombocitopenije, odnosno lažno niskog broja trombocita usled „in vitro“ agregacije trombocita, obično sa EDTA kao antikoagulantom. Retki tip trombocitopenije kasnog početka posle kratkog izlaganja ovim lekovima može nastati usled visokog titra GP IIb/IIIa reaktivnih antitela koja se mogu vezivati čak i u odsustvu leka. Ova antitela se mogu dokazati odgovarajućim metodama „protočne citometrije“ i ELISA imunološkim testovima. Zbog mogućnosti da se prirodno nastala GP IIb/IIIa antitela dijagnostikuju moguće je u elektivnim slučajevima predvideti mogućnost nastanka brzonastajuće trombocitopenije.³

Glikoproteinskim inhibitorima uzrokovane trombocitopenije mogu izazvati različite stepene hemoragijskog sindroma koji se manifestuju samo sa nekoliko petehija, ali i sa intrakranijalnom hemoragijom.³ Važno je naglasiti da je rizik od krvarenja u ovom tipu trombocitopenija potenciran konkomitantnim smanjenjem funkcije trombocita uzrokovanim primenom GP IIb/IIIa inhibitora.³⁴

Lečenje trombocitopenija izazvanih GPIIb/IIIa inhibitorima usklađuje se prema težini trombocitopenije, stepenu/obimu krvarenja i kliničkoj slici. Ako je broj trombocita umereno snižen $50\text{--}100 \times 10^9$, može se razmotriti prekid terapije GPIIb/IIIa naročito u slučaju kada bolesniku prethodi pojava hemoragijskog sindroma. Ukoliko je broj trombocita manji od 50×10^9 ili postoji konkomitantno krvarenje, terapija GPIIb/IIIa inhibitorima i heparinom se prekida. Aspirin i klopidogrel, odnosno drugi antitrombocitni agensi, po nekim autorima se isključuju kada je

broj trombocita manji od 10×10^9 (a po nekim autorima $10\text{--}20 \times 10^9/L$) ili kada postoji konkomitantno teško krvarenje.^{28,34} Ako postoji krvarenje ili izražena trombocitopenija (manje od $10 \times 10^9/L$), indikovane su transfuzije trombocita, čak i ukoliko ne postoji krvarenje.²⁸ Bolesnicima sa teškom trombocitopenijom i izraženom purpurom korisno je dati transfuziju trombocita s obzirom da imaju visok rizik od intrakranijalnih hemoragija.¹⁵ Hemodijalize ili plazmafereze mogu biti korisne u slučaju krvarenja uzrokovanih tirofibanom u manjem stepenu i eptifibatidom, dok ove metode nisu efikasne u trombocitopenijama uzrokovanim abciksimabom jer se ovaj lek vezuje ekstremno jako za GPIIb/IIIa receptor. Primena intravenskih gama globulina nije se pokazala korisnom.^{28,34}

Trombocitopenije posle perkutane koronarne intervencije

Uvođenje perkutane koronarne intervencije (PKI) kao standarda u lečenju akutnog koronarnog sindroma, odnosno infarkta miokarda, nameće pred kliničare problem trombocitopenije nastale posle PKI, uzrokovane upotrebom najmanje tri medikamenta i to heparinom, GP IIb/IIIa inhibitorima i jodnim kontrastnim sredstvima. Izdvajaju se četiri tipa trombocitopenija koji razvijaju trombocitopeniju u toku nekoliko minuta ili nekoliko časova nakon PKI: 1) HIT II brzog početka u onih sa preegzistirajućim HIT antitelima, obično nastao u prvih 100 dana po prethodnoj senzibilizaciji heparinom. Ova vrsta trombocitopenije je mnogo ređa od one uzrokovane GP IIb/IIIa inhibitorima; 2) GP IIb/IIIa inhibitorima indukovana pseudotrombocitopenija bez znakova krvarenja, sa trombocitnim agregatima na razmazu krvi, koja ne zahteva nikakav tretman; 3) GP IIb/IIIa inhibitorima indukovana trombocitopenija sa naglim padom trombocita tipično oko $5\text{--}20 \times 10^9/L$, i znacima minornog ili vitalno ugrožavajućeg hemoragijskog sindroma. Ovaj tip trombocitopenije se leči prekidanjem dalje upotrebe antitrombocitnih i antikoagulantnih lekova, kao i transfuzijama trombocita ukoliko postoje znaci krvarenja. Transfuzije trombocita treba razmotriti i u slučaju kada su trombociti ispod $10 \times 10^9/L$. Moguće je testiranje na lek zavisna antitela; 4) jodnim radiokontrastom indukovana trombocitopenijska purpura je vrlo retka, a manifestuje se naglim padom broja trombocita i nastaje u onih koji su ranije primali jodne radiokontrastne agense. Ova trombocitopenija može biti teškog stepena, a leči se trombocitnim transfuzijama sa upotrebom ili bez upotrebe visokih doza intravenskih imunoglobulina.³

Trombozna trombocitopenijska purpura

TTP je potencijalno životno ugrožavajuća bolest koja se prevashodno karakteriše mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom i potrošnom trombocitopenijom koja dovodi do stvaranja trombocitnih agregata, odnosno diseminovanih mikrovaskularnih tromboza u terminalnim arteriolama i kapilarima i posledičnih ishemijskih nekroza organa.^{35,36} Kompletna klasična pentada simptoma TTP (mikroangiopatska Coombs negativna hemolitička anemija, trombocitopenija, neurološki simptomi, renalna

Tabela 2. Poređenje karakteristika DIC, TTP-HUS i HELLP sindroma¹⁰

Varijable	DIC	TTP-HUS	HELLP
Trombociti	Niski	Ekstremno niski	Niski do ekstremno niski
Anemija	MAHA (moguća)	MAHA	MAHA
Šizociti	Uobičajno	Uvek	Uvek
INR/PT	Normalno ili produženo	Normalno	Normalno
aPTT	Normalno ili produženo	Normalno	Normalno
Thrombin time	Produženo	Normalno	Normalno
Fibrinogen	Nizak	Normalan	Normalan
FDP	Povišeni	Normalni	Normalni
Enzimi jetre	Normalni ili lako povišeni	Normalni	Povišeni
Osnovna bolest	Sepsa, malignitet Akušerske komplikacije	Obično idiopatski Retko trudnoća Lekovi	Uvek trudnoća ili postpartum
LDH	Povišen	Značajno povišen	Povišen
Telesna temperatura	Normalna, može biti povišena	Umereno povišena	Varijabilna
Pridružene karakteristike*	-	Dijareja, bubrežna slabost, neurološka simptomatologija	Preoteinurija, hipertenzija

FDP – fibrin/fibrinogen degradation product; *ne moraju biti prisutne, MAHA – mikroangiopatska hemolitička anemija

disfunkcija i febrilnost) prisutna je u samo 40 % bolesnika, dok se 75 % prezentuje triadom, tj. mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom (MAHA), neurološkim simptomima i trombocitopenijom. Zbog postojanja podataka o visokoj efikasnosti rane terapije, ali i ogromne stope mortaliteta TTP u bolesnika bez terapije (oko 90 %), savetuje se primena plazmafereze u svakog bolesnika sa trombocitopenijom i hemolitičkom anemijom mikroangiopatskog porekla bez jasnog drugog uzroka. MAHA koja nastaje zbog fragmentacije eritrocita u mikrovaskulaturi predstavlja *sine qua non* TTP i odlikuje se nalazom šizocita u razmazu periferne krvi, retikulocitozom i povišenim nivoima laktične dehidrogenaze u serumu bolesnika. Spektr neuroloških simptoma varira od minorne glavobolje, konfuzije, somnolencije, do epileptičkih napada, afazije i kome i posledica je stvaranja mikrotromba u moždanoj mikrocirkulaciji. Bubrežni poremećaji se mogu manifestovati hematurijom, proteinurijom, nalazom cilindra u urinu i azotemijom različitog stepena (od blage do one teškog stepena koja zahteva hemodijalizu). Kod približno 90 % bolesnika nastaju mukokutana krvarenja. Protrombinsko vreme, parcijalno tromboplastinsko vreme i fibrinogen su u referentnim granicama, ili blago izmenjeni, dok je nivo produkata degradacije fibrinogena povišen u oko 50 %.

U patogenezi nastanka TTP-a važnu ulogu igra nastanak antitela na ADAMTS 13 i deficita ADAMTS 13, metaloproteaze koja razgrađuje džinovske multimerne Von Willebrandovog faktora, odnosno posledičnog nagomilavanja multimerne vWF i agregacije trombocita.^{35,36} U nekih bolesnika sa TTP indukovanim tienopiridinima su nađena antitela protiv ADAMTS 13. Plazmaferezama se uklanja IgG inhibitor ADAMTS 13 „cleaving“ proteaze vWF i vrši simultana supstitucija deficitarnih proteina. Lek na koji se sumnja da je mogući izazivač trombocitopenije treba hitno ukinuti. Teški deficit ADAMTS 13 (<5 %) je konzistentan sa dijagnozom TTP, mada ovaj parametar sam po sebi nije dovoljan da se uspostavi dijagno-

za. Slično tome, TTP se ne može isključiti kada se registruje normalan ili umereno snižen nivo ADAMTS 13.⁴ Teški deficit ADAMTS 13 aktivnosti (<10 %) povezan je sa češćim relapsom (odds ratio 3,1 %; 95 % interval poverenja, 1,4–7,3; p=0,006).³⁷ Antitela na ADAMTS 13 se registruju u više od 90 % stečenih TTP udruženih sa niskom ADAMTS 13 aktivnosti manjom od 5 %.³⁸ Izvesni autori senzitivnost ADAMTS 13 deficita za dijagnozu TTP-a definišu u opsegu od 89 do 100 %, a specifičnost >91 %.³⁹ Visok nivo anti-ADAMTS 13 antitela pri prezentaciji udružen sa perzistentno nedetektabilnim ADAMTS 13 u remisiji je prediktivan za nastanak relapsa bolesti, što kliničaru može sugerisati da razmotri lečenje imunosupresivnom terapijom.^{38,39} U nekih bolesnika TTP se može razviti i pored normalnih vrednosti cirkulišućih ADAMTS 13, dok se kod nekih sa deficitom ADAMTS 13 TTP ne mora nužno javiti.⁴ Teški deficit ADAMTS 13 može biti i posledica sepse i insuficijencije jetre, dok se umereni deficit ADAMTS 13 sreće u renalnoj insuficijenciji, trudnoći, sistemskim bolestima vezivnog tkiva, kao i raznim inflamatornim stanjima.⁴ Sekundarni oblici TTP-a javljaju se u sistemskim bolestima vezivnog tkiva i vaskulitisima, malignitetima, trudnoći, infekciji, ali i pri upotrebi nekih lekova (kinidin, tiklopidin, klopidogrel).⁴⁰

Posebno je potrebno istaknuti podatak da se trombotičke mikroangiopatije (trombozna trombocitopenijska purpura, hemolizno uremijski sindrom) ubrajaju u stečena hiperkoagulabilna stanja.¹⁹ Akutni infarkt miokarda (non STEM I u 64 %, STEMI u 36 %) dijagnostikovano je u 18 %–30 % bolesnika sa trombotičkim mikroangiopatijama.^{41,42} TTP je identifikovani faktor rizika za nastanak infarkta miokarda, dok je u klasičnom hemolizno uremijskom sindromu incidencija nastanka infarkta miokarda niska.⁴¹ Plazma bolesnika sa TTP-om sadrži povećane koncentracije trombomodulina, P-selektina, PAI-1, uzrokuje povećanje agregacije trombocita; cirkulišuće trombocitne i endotelne mikropartikule vezuju Von Willerbrand faktor i agregiraju trombocite, oštećuju en-

dotel i dovode do aktivacije koagulacionog sistema, a kod jednog broja bolesnika dolazi do stečenog deficita proteina C i S, TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*), kao i prostaciklina.⁴ Povećani stepen aktivacije trombocita je karakteristika TTP, a masivna agregacija trombocita smatra se jednim od ključnih uzroka infarkta miokarda u TTP.⁴¹ Usled smanjene aktivnosti metaloproteinaze ADAMTS13 (usled deficita ili prisutnih inhibirajućih antitela na ADAMTS13) u TTP dolazi do akumulacije velikih multimerovon Willebrandovog faktora koji agregiraju trombocite preko glikoproteina Ib/IX/V i IIb/IIIa, čak i u odsustvu fibrinogena.⁴³ Formiranje ovih tromba u TTP se najvećim delom odvija u arteriolama, pa rasprostanjena okluzija arteriola može dovesti do masivne nekroze miokarda.⁴³ Usporenje protoka krvi kroz miokard usled okludirane mikrocirkulacije može rezultirati nastankom kardiogenog šoka.⁴³ Pored tipičnih hijalinih mikrovaskularnih tromba u miokardu u TTP se registruju i značajne okluzije glavnih koronarnih arterija.⁴³ U TTP mikrotrombi se karakterišu velikim količinama von Willebrandovog faktora i trombocita, a manjom količinom fibrina, dok se trombi u HUS karakterišu većim količinama fibrina.^{4,41}

Posebni monitoring neophodan je u bolesnika sa TTP, povećanim vrednostima LDH iznad 1000 U/L i troponinom povećanim iznad 0,20 ng/mL, koji se izdvajaju u grupu većeg rizika za nastanak infarkta miokarda.⁴¹ Zbog sprečavanja nastanka potencijalno opasnih aritmija, ovi bolesnici moraju biti na ekg monitoru i po potrebi dobijati adekvatnu antiaritmičku terapiju.⁴²

U ranoj fazi TTP obično postoji nizak broj trombocita, pa je samim tim povećan rizik od krvarenja pri uvođenju u terapiju standardnih antitrombotičnih lekova.⁴¹ Navodi se moguća prednost primene antagonista glikoproteina IIb/IIIa tirofibana i eptifibatida u akutnoj fazi zbog kraćeg T1/2 od drugih antitrombotičnih agenasa i potencijalna prednost oporavka funkcije trombocita kroz nekoliko sati po obustavljanju infuzija.⁴¹ Rana invazivna strategija sa hitnom koronarnom angiografijom se posebno preporučuje u onih bez ili sa minornim znacima krvarenja (kojima mogu biti ordinirani antikoagulansi tipa heparina i antitrombotični agensi), sa ehokardiografski registrovanim poremećajima regionalne kontraktilnosti, ili kontinuiranim porastom troponina, ako se ta analiza može izvesti brzo i bez gubitka dragocenog vremena.⁴¹ Podgrupa bolesnika sa TTP i makrovaskularnom koronarnom bolesti imaće više koristi od perkutane koronarne intervencije nego grupa sa difuznom mikrovaskularnom bolesti.⁴¹ Pri praćenju bolesnika sa TTP-om uvek je važno imati na umu da su rekurentni oblici TTP česti (prema nekim studijama i češći od 50 %) i da je poželjno što pre uočiti prve znake bolesti kako bi se primenilo adekvatno lečenje.⁴⁴

Na značaj plazmafereze u terapiji TTP-a jasno ukazuje podatak da je pre uvođenja plazmafereze u terapiju TTP mortalitet bio >90 %.⁴⁴ Pored plazmafereze, u preporukama za lečenje TTP definisano je mesto terapije infuzijama zamrznute sveže plazme, kriosupernatanta, kortikosteroida, splenektomije u refraktarnim slučajevima, rituksimaba (antiCD20 monoklonsko antitelo), ciklosporina, vinkristina i drugih imunosupresiva, intravenskih imunoglobulina, kao i malih doza acetilsalicilne

kiseline i dipiridamola u prevenciji relapsa bolesti kod bolesnika kod kojih je došlo do poboljšanja broja trombocita (iznad $50 \times 10^9/L$). Primena trombocitnih transfuzija je kontraindikovana u TTP, jer može potencirati širenje mikrotromboza i pogoršanje kliničkog stanja.^{4,45} U podgrupi bolesnika sa TTP i malignim, metastatskim oboljenjima treba primeniti sve mere za lečenje primarne bolesti, smanjenje tumorske mase, kao i tehniku imunoapsorpcionih kolona sa *Stafilokokom aureusom* (Prosorba) u kombinaciji sa izmenama plazme i imunosupresivima, jer takvi slabije reaguju na standardne gore navedene procedure lečenja.^{19,46}

Treba voditi računa i o svim mogućim precipitirajućim faktorima TTP i merama koje po tom pitanju treba preduzeti. Kao precipitirajući faktori navode se bakterijske i virusne infekcije (pored ostalog HIV i *Bartonella bacili*, enterohemoragijske bakterije – naročito *Escherichia coli* O157:H7 koja se najčešće povezuje sa stečenom formom HUS), mogućem postojanju imunoloških oboljenja, na prvom mestu sistemskog lupusa eritematodesa, antifosfolipidnog sindroma, eventualno limfoma ili drugih maligniteta, primeni nekih lekova čija se upotreba povezuje sa oštećenjem endotela i nastankom TTP, posebno citostatika mitomicina C, daunorubicina, bleomicina, tamoksifena i deoksiformicina.⁴⁶ Potrebno je pomenuti trudnoću kao eventualni precipitirajući faktor, ali i stanja posle transplantacije organa. U patogenezi nastanka TTP posle transplantacije organa neki autori posebno ističu ulogu ciklosporina A i njegovo citotoksično dejstvo.^{4,46} S obzirom na specifičnost teksta posebno smo istakli mesto gore spomenutih tienopiridina u indukciji TTP. Retko se sa TTP povezuje upotreba kinidina ili osvežavajućih napitaka (tonika) sa kininom, sirolimusa, takrolimusa, gemcitabina, cisplatina, pentaostatina, pa čak i simvastatina.⁴⁷ Da spisak mogućih precipitirajućih podataka ovim nije konačan govori i podatak da se u literaturi sreću podaci o udruženosti primene čak 50-ak lekova i nastanka TTP.⁴

Trombocitopenije usled primene tienopiridina i trombozna trombocitopenijska purpura

Tiklopidin i klopidogrel su dva leka koja najčešće uzrokuju TTP.⁴⁸ Procenjuje se da tiklopidin izaziva TTP u 1:600–1:5000 lečenih ovim lekom, dok se učestalost TTP u novijeg leka iste tienopiridinske grupe – klopidogrela procenjuje od 1:8500–26000 do 4:100000.^{4,49} TTP uzrokovan tiklopidinom očekivano se javlja 2–12 nedelja od početka terapije, dok se TTP uzrokovan klopidogrelom registruje u prve dve nedelje posle uvođenja leka, što su dragoceni podaci pri monitoringu terapije ovih lekova.^{48,50} Kao izrazito zanimljivi, u praksi su zabeleženi i paradoksalni slučajevi povećanja aktivacije i agregacije trombocita u okviru klopidogrelom indukovnog TTP-a sa posledičnom subakutnom trombozom stenta.^{48,51} TTP indukovani klopidogrelom karakterišu se blažim stepenom trombocitopenije, težim stepenom renalne insuficijencije, produženom terapijom plazmaferezama, često i u trajanju od nekoliko nedelja.⁴⁸

Tabela 3. Kriterijumi za dijagnozu DIK^{52,53,54}

	„Overt“ nekompenzovani DIK kriterijumi (ISTH)	„Non-overt“ kompenzovani DIK kriterijumi (ISTH)	DIK kriterijumi (JMHLW)	DIK kriterijumi (JAAM)	
Osnovna bolest	-	Postojanje nekih od predisponirajućih stanja navedenih u tekstu – 2 poena	1 poen	-	
Klinički simptomi	-	-	krvarenje - 1 poen oštećenje organa - 1 poen	SIRS skor ≥ 3 – 1 poen	
Broj trombocita ($\times 10^9/L$)	>100 – 0 poena >50 i <100 - 1 poen <50 – 2 poena	>100 – 0 poena <100 – 1 poen	\uparrow = -1 poen stabilan=0 poena \downarrow =1 poen	>80 i <120 – 1 poen >50 i <80 – 2 poena <50 - 3 poena	>80 i <120 ili pad $>30\%$ – 1 poen <80 ili pad $>50\%$ – 3 poena
Markeri degradacije fibrina	FDP, D-dimer, solubilni fibrin, umereno povećanje – 2 poena; značajno povećanje – 3 poena	FDP/solubilni fibrin normalan – 0 poena, povećan – 1 poen	\uparrow = -1 poen stabilan=0 poena \downarrow =1 poen	FDP ($\mu g/mL$) >10 i <20 – 1 poen >20 i <40 – 2 poena >40 – 3 poena	FDP ($\mu g/mL$) >10 i <25 – 1 poen >25 – 3 poena
Fibrinogen (g/L)	<1 – 1 poen			>1 i $<1,5$ – 1 poen <1 – 2 poena	-
Produženje PV	Produženo PV (s) >3 i <6 – 1 poen >6 – 2 poena	$<3s$ – 0 poena $>3s$ – 1 poen	\uparrow = 1 poen stabilan=0 poena \downarrow =-1 poen	Odnos protrombinskog vremena $>1,25$ i $<1,67$ – 1 poen $>1,67$ – 2 poena	Odnos protrombinskog vremena $>1,2$ – 1 poen
Specifični kriterijumi		Antitrombin normalan=-1 poen Protein C=-1 poen TAT kompleksi: normalan –1 poen, visok 1 poen			
Dijagnoza DIK	≥ 5 poena	≥ 5 poena	≥ 7 poena	≥ 4 poena	

ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis; JMHLW – Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare; JAAM – Japanese Association for Acute Medicine; SIRS skor (pozitivan za bar dva od navedenog: tel. temperatura >38 ili <36 ; fr. $>90/min.$; leukociti >1 ili <4 ; br. respiracija $>20/min.$ ili $pCO_2 <32mmHg$); FDP – fibrin/fibrinogen degradation product; PV – protrombinsko vreme

Nefarmakološki uzroci trombocitopenija

U bolesnika sa kardiohirurškim by-pass operacijama trombocitopenija i prolazna trombocitna disfunkcija su uobičajne promene i nastaju kao rezultat hemodilucije, krvarenja i potrošnje na ekstrakorporalnim perfuzionim aparatima. Trombocitopenije mogu nastati i tokom primene **intra-aornih balon pumpi (IABP)**. Po implantaciji IABP, broj trombocita pada na minimum oko trećeg dana, potom se zadržava relativno stabilan, da bi se nakon dva do tri dana nakon vađenja pumpe vratio na normalu. Ukoliko broj trombocita dalje nastavi da pada i posle trećeg/četvrtog dana od implantacije IABP, potrebno je posebno razmotriti HIT. Trombocitopenija uglavnom blagog stepena (prema liberalnoj definiciji) registruje se u 43–58 % bolesnika sa IABP, mada se broj trombocita $<50 \times 10^9/L$ javlja u 10 % slučajeva. Trombocitopenije mogu nastati usled smanjenja veka trombocita u nekim teškim **cijanogenim manama** praćenim eritrocitozom. U **valvularnim srčanim manama**, naročito aortnoj stenozu, trombocitopenije mogu biti udružene sa redukcijom visokomolekuskog multimeru Von Willebrandovog faktora, dok su u nekim slučajevima pak udružene sa nastankom intrakardijalnih tromboza (potrošna trombocitopenija) i plućne hipertenzije.³

Trombocitopenije mogu uzrokovati **imunološke i sistemske bolesti** (sistemski lupus eritematodes, vaskulitisi i sl.), **alkoholizam, osvežavajući napici** sa kininom (*tonic, bitter lemon*), tahini, *Lupinus termis* pasulj, Jui biljni čaj, masivna transfuzija i uobičajene doze **transfuzija** u okviru posttransfuzione trombocitopenije, opekotine, hipotermija, hipotiroidizam, hipersplenizam, mijelodisplastičke bolesti, nutritivni deficiti kao infektivna stanja. Trombocitopenija uzrokovana infekcijom se javlja u 50–75 % bolesnika sa bakterijemijom ili fungemijom i u približno svih bolesnika sa septičkim šokom ili DIK-om,³ kao i bolesnika sa HIV-om.³³ Poznato je da septičke embolije, infektivni endokarditis ili aneurizmalne tromboze, mogu dovoditi do trombocitopenije ili ishemije ekstremiteta ili drugih organa. Mikrovaskularne tromboze u bolesnika sa sepsom se uz deficit prirodnih antikoagulanasa (protein C/S, antitrombin), DIK manifestuju ishemijama i nekrozama.^{6,25} **Maligne bolesti** se često komplikuju trombocitopenijama koje mogu biti uzrokovane infiltracijom kostne srži, imunim mehanizmom preko trombocitnih glikoproteinskih antitela, antineoplastičkim lekovima, DIK-om i trombotičkim mikroangiopatijama TTP i HUS.³

Diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK)

Predisponirajuća stanja koja dovode do nastanka DIK-a su bakterijske i virusne infekcije, sepsa, ginekološko-akuserske komplikacije (masna jetra u trudnoći, abrupcija placente, embolija amnionskom tečnošću, abortusi, intrauterina smrt ploda), maligniteti, traume, toplotni udar, aneurizma aorte, hemangiomi (*Kasabach-Meritt* sindrom), uznapredovala bolest jetre, kao i *LeVeen* šant.⁵² Hronični DIK se češće manifestuje trombotskim i drugim mikrovaskularnim komplikacijama, dok se akutni i subakutni DIK češće manifestuju krvarenjima. Velike aneurizme aorte mogu biti udružene sa značajnim krvarenjima usled utroška trombocita i faktora koagulacije, dok se u slučaju ekstenzije i uvećanja disekantne aneurizme, koje se manifestuju jakim bolom, može javiti trombocitopenija kao posledica DIK-a.⁵² Ključni patogenetski događaj u patogenezi DIK je prekomerna generacija trombina sa relativno redukovanom ekspresijom plazmina koja može rezultovati trombozama velikih krvnih sudova ili depozicijom fibrina u mikrovaskularnoj mreži, kao i padom nivoa antikoagulantnih proteina (antitrombin, protein C), što dovodi do ishemijskih nekroza i disfunkcije organa, kao i do potrošnje faktora koagulacije (fibrinogen, faktor V i faktor VIII) i nastanka krvarenja.⁵² Dijagnozu DIK olakšava postojanje nekoliko bodovnih sistema (Tabela 3).^{52,53,54} Navedene kriterijume za dijagnozu treba tumačiti fleksibilno, imajući u vidu postojeće komorbiditete, realne ili pretpostavljene bazične laboratorijske parametre, a naročito njihovu dinamiku promene.⁵³ Po dijagnostikovanju DIK potrebno je pristupiti lečenju osnovnog oboljenja preduzimajući sve potrebne mere, primeniti adekvatnu supstitucionu terapiju i odrediti optimalne doze heparina.⁵²

Rešavanje konkretnih problema u realnoj kliničkoj praksi zahteva brzo dijagnostiku i primenu laboratorijskih metoda među kojima prioritet imaju one koje nisu vremenski zahtevne. Odluka o vrsti antitrombotske terapije kod bolesnika sa kardiološkim oboljenjima i balansiranju između rizika od tromboze i hemoragije, kliničkoj proceni o tome šta najviše ugrožava bolesnika, rukovodi se ne samo apsolutnim brojem trombocita, već i dinamičkom promenom njihovog broja i evaluacijom njihove funkcije.

Rizik heterogeno kompleksnih kardioloških bolesnika sa trombocitopenijama se u velikoj meri može umanjiti sintetičkim pristupom koji integriše predikciju i prevenciju nastanka komplikacija, brzo dijagnostikovanje putem kliničkih algoritama individualizovanim prema konkretnim zahtevima svakog bolesnika ponaosob, prevashodno zasnovanim na jednostavnim i brzim osnovnim laboratorijskim analizama, po potrebi upotpunjenim i potvrđenim odgovarajućim specijalnim testovima.

Napomena: Ovaj rad je integralni deo projekta: Istraživanje patološko morfoloških lezija: urođenih i stečenih srčanih mana (i njihove plućne cirkulacije), miokarda i koronarnih krvnih sudova, Odeljenja medicinskih nauka Srpske akademije nauka i umetnosti i projekta 173008 od 2011. „Kompleksne bolesti kao model sistem za proučavanje modulacije fenotip-strukturna analiza molekularnih biomarkera“ pod okriljem Ministarstva nauke Republike Srbije.

Literatura

1. Antonijević N, Peruničić J, Radovanović N, Milošević R, Popović S, Terzić B, et al. Trombocitopenija kao komplikacija terapije u akutnom koronarnom sindromu. *Acta Clinica* 2006; 6(1):310-20.
2. Gawaz M. Drug-induced thrombocytopenia. In: Gawaz M. *Blood Platelets*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2001:85-97.
3. Warkentin TE. Thrombocytopenia due to platelet destruction and hypersplenism. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop HE. *Hematology, basic principles and practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009:2113-31.
4. McCrea KR, Sedler JE, Cines DB. Thrombotic thrombocytopenic purpura and thr hemolytic uremic syndrome. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop HE. *Hematology, basic principles and practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009:2099-111.
5. Rolović Z. Poremećaji hemostaze: bolesti trombocitne loze. U: Stefanović S. *Hematologija*. Medicinska knjiga, Beograd, 1989: 1089-136.
6. Caixeta A, Dangas GD, Mehran R, Feit F, Nikolsky E, Lansky AJ, et al. Incidence and clinical consequences of acquired thrombocytopenia after antithrombotic therapies in patients with acute coronary syndromes: results from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *Am Heart J* 2011; 161(2): 298-306.
7. Matthai WH Jr. Evaluation of thrombocytopenia in the acute coronary syndrome. *Curr Opin Hematol* 2010; 17(5): 398-404.
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 2006;4:295-306.
9. Warkentin TE. HITlights: a career perspective on heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2012; 87 Suppl 1: S92-9.
10. Rice TW, Wheeler AP. Coagulopathy in Critically Ill Patients. Part 1: Platelet Disorders. *CHEST* 2009; 136:1622-30.
11. Bussel J, Cines DB. Immune thrombocytopenic purpura, neonatal alloimmune thrombocytopenia and posttransfusion purpura. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop HE. *Hematology, basic principles and practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009:2083-97.
12. Handin RI. Disorders of the platelet and vessel wall. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Companies, 2005: 673-80.
13. Laubach J, Bendell J. Hematologic changes of pregnancy. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop HE. *Hematology, basic principles and practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009: 2385-96.
14. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:153-8.
15. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost* 2009; 7(6):911-8.
16. George JN. Diagnosis and management of thrombocytopenia. U knjizi: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Lipponcot Williams&Wilkins. Philadelphia 2001:1021-9.
17. Zandecki M, Genevieve F, Gerard J, Godon A. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part I: platelets. *Int J Lab Hematol* 2007; 29(1):4-20.
18. Balcik OS, Akdeniz D, Cipil H, Uysal S, Isik A, Kosar A. Heparin platelet factor 4 antibody positivity in pseudothrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18(1):92-5.
19. Bauer KA. Hypercoagulable states. U knjizi: Hoffman R, Benz EJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. *Hematology Basic Principles and Practice*. 4th Edition. Elsevier, Churchill Livingstone, Philadelphia 2005:2197-241.
20. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376(9751):1498-509.
21. Asherson RA, Cervera R, deGroot PG, Erkan D, Boffa MC, Pietter JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international

- consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12:530-34.
22. Feinstein RI. Inhibitors of blood coagulation. U knjizi: Hoffman R, Benz EJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. Hematology Basic Principles and Practice. Fourth Edition. Elsevier, Churchill Livingstone, Philadelphia 2005:2143-67.
 23. Stefanović D, Mitrović D, Pejnović N, Popović M. Antifosfolipidni sindrom – juče, danas, sutra. *Vojnosanitetski Pregl* 1998; 55(suppl):5-12.
 24. Warkentin TE. Recent advancements in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Thrombo Site Newsletter* 1998; 1:1-12.
 25. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention. The seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126(3):311S-37S.
 26. Das P, Ziada K, Steinhubl SR, Moliterno DJ, Hamdalla H, Jozic J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiovascular diseases. *Am Heart J* 2006; 152(1):19-26.
 27. Hach-Wunderle V, Kainer K, Krug B, Müller-Berghaus G, Pötzsch B. Heparin-associated thrombosis despite normal platelet counts. *Lancet* 1994; 344(8920):469-70.
 28. Kilickiran Avci B, Oto A, Ozcebe O. Thrombocytopenia associated with antithrombotic therapy in patients with cardiovascular diseases: diagnosis and treatment. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8(5):327-39.
 29. Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia: present and future. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31(3):353-66.
 30. Cuker A. Recent advances in heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2011; 18:315-22.
 31. Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119(10):2209-18.
 32. Aster RH. Immune thrombocytopenia caused by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Chest* 2005; 127(2 Suppl):53S-59S.
 33. Priziola JL, Smythe MA, Dager WE. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2010; 38(6 Suppl):S145-54.
 34. Said SM, Hahn J, Schleyer E, Müller M, Fiedler GM, Buerke M, Prondzinsky R. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor-induced thrombocytopenia: diagnosis and treatment. *Clin Res Cardiol* 2007; 96(2):61-9.
 35. Peyvandi F, Palla R, Lotta LA, Mackie I, Scully MA, Machin SJ. ADAMTS-13 assays in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2010; 8(4):631-40.
 36. Suvajdzić-Vuković N, Pandurović R, Rajić Z, Milosević R, Bogdanović A, Lazarević V, et al. [Treatment of 36 cases of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61(6):621-7.
 37. Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica* 2008; 93(2):232-9.
 38. Scully M. Inhibitory anti-ADAMTS 13 antibodies: measurement and clinical application. *Blood Rev* 2010; 24(1):11-6.
 39. Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA, et al. Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques de l'Adulte. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 132(1):66-74.
 40. Azarm T, Sohrabi A, Mohajer H, Azarm A. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura associated with Clopidogrel: a case report and review of the literature. *J Res Med Sci* 2011; 16(3):353-7.
 41. Patschan D, Witzke O, Dührsen U, Erbel R, Philipp T, Rosenthal SH. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies-clinical characteristic, risk factor and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1549-54.
 42. McCarthy LJ, Danielson CFM, Skipworth EM, Peters SL, Miralgia CC, Antony AC. Myocardial infarction/Injury is relatively common at presentation of acute thrombotic purpura: The Indiana University experience. *Therapeutic Apheresis* 2001; 6(1):2-4.
 43. Hasper D, Schrage D, Niesporek S, Knollmann F, Barckow D, Oppert M. Extensive coronary thrombosis in thrombotic thrombocytopenic purpura. *International Journal of Cardiology* 2006; 106(3):407-9.
 44. Lotta LA, Mariani M, Consonni D, Mancini I, Palla R, Maino A, et al. Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2010; 151(5):488-94.
 45. George JN, Vesely SK, Rizvi MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura - the hemolytic uremic syndrome. U: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia, 2001:123S-42.
 46. Myers L. Thrombotic Thrombocytopenic purpura - hemolytic uremic syndrome: pathophysiology and management. *Nephrology Nursing J* 2002; 29(2):171-80.
 47. Outschoorn UM, Ferber A. Outcomes in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with splenectomy: a retrospective cohort study. *American Journal of Haematology* 2006; 81:895-900.
 48. Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, et al. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney Int Suppl* 2009; 112:S20-4.
 49. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA* 1999; 281(9):806-10.
 50. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarranto SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2000; 342(24):1773-7.
 51. von Mach MA, Eich A, Weilemann LS, Münzel T. Subacute coronary stent thrombosis in a patient developing clopidogrel associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Heart* 2005; 91(2):e14.
 52. Liebman HA, Weitz IC. Disseminated intravascular coagulation. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop HE. Hematology, basic principles and practice. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009: 1999-2009.
 53. Kaneko T, Wada H. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *J Clin Exp Hematopathol* 2011; 51(2):67-76.
 54. Lee JH, Song J. Diagnosis of non-overt disseminated intravascular coagulation made according to the International Society on Thrombosis and Hemostasis criteria with some modifications. *Korean J Hematol* 2010; 45(4):260-3.

Abstract

Adequate evaluation of thrombocytopenias as a prerequisite to effective cardiac patient treatment

Nebojsa Antonijevic^{1,2}, Ivana Živković¹, Ljubica Jovanović¹, Jovan Perunicic^{1,2}, Nebojsa Radovanovic^{1,2}, Rajko Milosevic³, Goran Koračević⁴, Slobodan Obradović⁵, Vladimir Kanjuh^{2,5}

¹Clinic for cardiology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, ²School of Medicine, University of Belgrade, ³Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, ⁴Clinic for Cardiovascular Diseases, Clinic Center Niš, ⁵Clinic for Emergency Internal Medicine, Military Medical Academy, ⁶Serbian Academy of Science and Arts, Committee on Cardiovascular pathology

Awareness of the basic pathogenetic mechanisms of thrombocytopenia occurrence is a prerequisite to adequate treatment of complex cardiac patients. Introducing percutaneous coronary interventions along with both standard and novel antithrombotic drugs has significantly improved an acute coronary syndrome patients' prognosis, though it has also additionally increased the risk for developing new types of thrombocytopenia, etiologically completely divergent but with the common denominator of substantially affecting new complication development and a rise in mortality. The most common thrombocytopenias occurring in consequence of percutaneous coronary interventions are induced mostly by heparin, GP IIb/IIIa inhibitors and iodinated contrast. Besides a well-known fact that a number of thrombocytopenias potentially lead to haemorrhagic syndrome, physicians must be fully conscious that there is a group of diseases manifested by thrombocytopenia also representing a primarily thrombotic risk factor, with the specific clinical significance being attached to antiphospholipid syndrome, heparin-induced thrombocytopenia type II as well as thrombotic thrombocytopenic purpura.

Due to the possibility of fast development of complications, a physician is obliged to detect this disease in a timely manner using adequate laboratory monitoring, define its cause and take appropriate measures, with particular stress placed on therapeutic treatment individualisation considering the great clinical complexity of these patients.

Key words: *thrombocytopenia, GP IIb/IIIa inhibitors, heparin, antiphospholipid syndrome*