

# Sodobni pristop za diagnosticiranje prirojenih motenj delovanja trombocitov

## Modern approach to diagnosis of inherited platelet function disorders

Majda Benedik Dolničar,<sup>1</sup> Tina Benedejčič,<sup>2</sup> Lidija Kitanovski,<sup>1</sup> Janez Jazbec,<sup>1</sup> Alenka Trampuš Bakija<sup>3</sup>

### Izvelek

Prirojene motnje delovanja trombocitov (PMDT) oz. trombocitopatije so zelo raznolika skupina bolezni. Ker pri marsikaterem bolniku s čezmernimi kožnimi in sluzničnimi krvavitvami motnja ni opredeljena, je njihova pogostnost verjetno podcenjena. Tu predstavljamo priporočila, ki temeljijo na sistematičnem pregledu znanstvene in strokovne literature in opisujejo vlogo trombocitov v procesu strjevanja ter najpogostejše prirojene motnje delovanja trombocitov. Podan je diagnostični algoritem za klinično in stopenjsko laboratorijsko obravnavo bolnikov s PMDT.

### Abstract

Inherited platelet function disorders (IPFD) comprise a heterogeneous group of diseases. Their real frequency is probably underestimated as in many patients with excessive subcutaneous and mucosal bleedings the disorder has not been recognized. The presented diagnostic recommendations are based on a systematic review of the scientific literature and describe the role of platelets in the clotting process and the most common congenital disorders of platelet function. A diagnostic algorithm for clinical and laboratory stepwise management of patients with IPFD is presented.

<sup>1</sup> Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

<sup>2</sup> Lekarna UKC Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana

<sup>3</sup> Služba za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

### Korespondenca/ Correspondence:

Alenka Trampuš Bakija  
e: alenka.trampus@  
guest.arnes.si

### Ključne besede:

trombociti; prirojene motnje delovanja trombocitov; diagnosticiranje; priporočila

### Key words:

platelets; inherited disorders; diagnostics; recommendations

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2016;  
85: 553–65

Prispelo: 19. avg. 2015,  
Sprejeto: 4. nov. 2016

### Uvod

Motnje v primarni hemostazi vodijo do prepočasnega strjevanja krvi in s tem do krvavitev. Primerno število normalno delujočih trombocitov je poleg von Willebrandovega faktorja (vWF) in žilne stene ključno za normalno primarno hemostazo.

Trombociti so citoplazemski delci megakariocitov. Nimajo svoje DNK, temveč le informacijsko mRNA (ta izhaja iz megakariocitov) in translacijski aparat, kar omogoča tvorbo proteinov. Neaktivirani trombociti so diskoidne oblike in merijo 2–3 µm. Kljub preprostem videzu v krvnem razmazu ima trombocit kom-

pleksno strukturo, ki vsebuje 4 področja: periferno, sol-gel, organelno in notranje membransko. Zunanje membrane periferne področja trombocitov so bogate s površinskimi glikoproteinskimi (GP) receptorji, ki se med aktivacijo konformacijsko spremenijo in povezujejo z ligandi (Tabela 1). Področje sol-gel vsebuje citoskelet, ki se krči ob sproščanju kalcija iz notranjih membranskih sistemov endoplazmatskega retikuluma. V organelnem področju najdemo zrnca alfa in gosta zrnca (delta), ki shranjujejo snovi, pomembne za delovanje trombocitov (1).

**Tabela 1:** Glavne skupine membranskih receptorjev trombocitov in njihova vloga.

Glikoproteinski (GP) receptor	CD oznaka	Funkcija/ligand
GPIIb/IIIa	CD 41/61	receptor za fibrinogen, VWF, fibronektin, vitronektin in trombospondin
GP1a/IIa	-	receptor za kolagen
GPIb/IX/V	CD 42a-d	receptor za netopni VWF
GPVI	-	receptor za kolagen

V fizioloških okoliščinah trombociti krožijo v krvi. Ob poškodbi žilne stene ali ob spremembi strižnih sil v toku krvi se trombociti aktivirajo, kar privede do tvorbe strdka. Proces od pretvorbe neaktivnih trombocitov do nastanka trombocitnega strdka poteka preko več faz: adhezija trombocitov, agregacija trombocitov in izločanje substanc iz trombocitnih zrn. Tako je omogočena nadaljnja mobilizacija trombocitov in izločanje snovi, ki spodbudijo obnovo endotela in žilne stene ter zagotovljena površina za procese sekundarne hemostaze.

Motnje delovanja trombocitov so boleznj strjevanja krvi, pri katerih se zmanjša funkcija trombocitov, čeprav je njihovo število lahko normalno. Motnja enake vrste je lahko različno močno izražena. *Prevalenca* prirojenih motenj delovanja trombocitov ni znana (2). Najpogostejše so motnje prenosa signalov v trombocitih in izločanja substanc iz trombocitov (3,4). Klinično se te motnje lahko izrazijo tudi kot obilna menstruacijska krvavitev. Von Willebrandova bolezen (VWB), ki je v populaciji zastopana v približno 1 %, je vzrok menoragiji v 9–20 % (5-7). Za nastanek menoragije pa je v enakem ali še večjem odstotku, vzrok PMDT (6,8-11).

V Sloveniji je v Nacionalni register prirojenih motenj strjevanja krvi, ki obsega celotno populacijo bolnikov ne glede na starost, vključenih 21 oseb (7 z

Glanzmannovo trombastenijo, 2 s trombocitopatijo Hermansky-Pudlak, 2 z avtosomno dominantno trombocitopenijo s pridruženo motnjo delovanja trombocitov, 10 pa s trombocitno disfunkcijo, ki ni jasneje opredeljena).

Laboratorijsko prepoznavanje PMDT je kompleksno, slabo standardizirano in časovno zahtevno. Ker so klinični znaki pri teh boleznih zelo raznoliki, nekatere od teh boleznj pa izjemno redke, je njihova opredelitev pogosto težavna. PMDT je lahko tudi del sindroma. Nove presejalne in potrditvene laboratorijske tehnike so dostopne le v specializiranih laboratorijih v terciarnih ustanovah in zahtevajo posebna znanja. Rezultate je potrebno interpretirati v skladu s kliničnimi informacijami o bolniku. Opredelitev motnje je pomembna za zdravljenje teh bolnikov.

## Prirojene motnje delovanja trombocitov

### 1. PMDT z normalnim številom trombocitov

V to skupino uvrščamo Glanzmannovo trombastenijo (12,13), nenormalnosti receptorja (P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>) za ADP (14,15), aspirinu podobne motnje (*angl.* Aspirin-like defects) (16), motnje skladiščenja substanc (*angl.* "storage-pool" disease) v gostih trombocitnih zrnih (sindrom

Hermansky-Pudlak (17,18), sindrom Chediak-Higashi (17,19-21), in Grisellijev sindrom (17)), motnje skladiščenja substanc v zrnih alfa (sindrom ARC (*angl.* arthrogryposis, renal tubular acidosis, cholestasis) (17,22)) in motnje izločanja substanc iz zrn trombocitov. Slednje predstavljajo največjo heterogeno skupino PMDT. Natančen mehanizem pri posameznih motnjah izločanja še ni znan. Ti bolniki imajo krvavitve lahke stopnje (23).

## 2. PMDT z nižanim ali variabilnim številom trombocitov

V to skupino uvrščamo sindrom Bernard-Soulier (24-26), trombocitni tip von Willebrandove bolezni (27,28), na kromosom X vezano mikrotrombocitopenijo s sindromom Wiscott-Aldrich (29,30), na kromosom X vezano makrotrombocitopenijo (31), avtosomno dominantno trombocitopenijo z normalno velikostjo trombocitov, povezano z mutacijo v *MYH9* (*angl.* myosin heavy chain) genu (32,33), trombocitopenijo z obojestransko odsotno koželjnico in/ali podlahtnico, strukturnimi nepravilnostmi srca in okvarami ledvic (sindrom TAR) (34), družinsko motnjo trombocitov z nagnjenostjo k razvoju mieloidne maligne bolezni (35) ter nekatere druge.

## Obravnavanje bolnika s sumom na motnjo strjevanja krvi

### 1. Anamneza in klinična slika

Skrbna osebna in družinska anamneza o pojavljanju krvavitev je pomemben del obravnave bolnika z možno PMDT. Pri diferencialni diagnozi je potrebno pomisliti na druge motnje strjevanja krvi, predvsem na von Willebrandovo bolezen lahke stopnje.

V anamnezi se moramo vedno pozanimati tudi o pojavljanju ekcema, okužb, o družinskih primerih mielodisplazije ali akutne mieloidne levkemije. Ob kliničnem pregledu pa je potrebno poleg ocene krvavitev preveriti tudi možne znake sindromov, kot so motnje sluha, dismorfizem srca, obraza ali kosti, prizadetost oči, duševno zaostalost in motnje pigmentacije kože ter las.

Pri otrocih je anamnestična obravnavna glede pojavljanja krvavitev še toliko težja, ker otroci pogosto še nimajo dovolj izzivov za mehanizem strjevanja krvi, da bi se motnja klinično izrazila. Dodatno težavo pri obravnavi predstavlja tudi prekrivanje simptomov krvavitev pri zdravih osebah s simptomi pri osebah, ki imajo lahko stopnjo motnje strjevanja krvi. V veliko pomoč za dobro anamnezo predvsem še neizkušenim zdravnikom so vprašalniki za odkrivanje motenj strjevanja krvi. V Sloveniji je bil za otroke leta 2014 predstavljen in objavljen dvostopenjski vprašalnik (36).

Za opredelitev prirojene motnje strjevanja krvi priporoča Mednarodno združenje za trombozo in hemostazo (The International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) uporabo točkovanega vprašalnika ISTH – bleeding assessment tool, dostopnega na medmrežju ([https://www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isth-ssc\\_bleeding\\_assessment.pdf](https://www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isth-ssc_bleeding_assessment.pdf)) (37), vendar za odkrivanje prirojenih motenj delovanja trombocitov ta še ni bil v zadostni meri ovrednoten (38). Skrajšani obliki ovrednotenega vprašalnika za VWB tip 1 za odrasle in otroke (dostopno na <http://www.path.queensu.ca/labs/lillicrap/bq.htm>) je objavil Bowman s sodelavci (39,40). Vprašalniki se nanašajo na 14 simptomov, ki se točkujejo od -1 do 4 oz. od 0 do 4 glede na njihovo stopnjo. Opisana so tudi minimalna merila, ki opredelijo krvavitve kot motnjo strjevanja krvi.

Pri PMDT se pojavljajo značilni simptomi krvavitve: modrice brez jasnega vzroka ali zelo obsežne modrice, epistaksa (predvsem, če traja več kot 10 minut in povzroča slabokrvnost ali terja sprejem v bolnišnico), menoragija, krvavitve v ustni votlini, čezmerna krvavitve ob porodu, po invazivnih postopkih in po izdrtju stalnega zoba.

Pri težki PMDT se krvavitve pojavljajo že od otroške dobe naprej, pogosto že v obdobju novorojenčka. PMDT lahke stopnje se izrazijo šele kasneje v življenju, ob in po operaciji, po poškodbi ali izdrtju zoba (41).

## 2. Laboratorijske preiskave

Če po klinični oceni obstaja jasna verjetnost, da ima preiskovana oseba motnjo strjevanja krvi, je potrebno najprej narediti naslednje teste (42-44):

- Hemogram in ocena velikosti ter oblike trombocitov v razmazu periferne krvi.
- Presejalni testi strjevanja krvi: aktiviran parcialni tromboplastinski čas (APTČ), protrombinski čas (PČ), trombinski čas (TČ), fibrinogen. *Kadar je podaljšan le APTČ, naredimo še presejalni test za izključitev inhibitorjev. APTČ določimo v mešanici z normalno plazmo v razmerju 1:1 takoj in čez 2 uri. Pri podaljšanem PČ določamo aktivnosti faktorjev strjevanja krvi ekstrinzičnega sistema.*
- Presejalni test delovanja trombocitov in VWF: zapiralni čas – kol/ADP, kol/EPI (45). *Pri trombocitopatijah in VWB lahke stopnje je rezultat zapiralnega časa lahko normalen. Ob značilnih kožnih in sluzničnih krvavitvah naredimo že ob prvem testiranju teste za odkrivanje VWB.*
- Presejalni testi za VWB: VWF:antigen, VWF:aktivnost, FVIII:aktivnost.

*Za opredelitev tipa VWB se naredijo še testi: sposobnost vezave VWF na kolagen (VWF:CB), multimerična sestava VWF, RIPA (angl. ristocetin platelet agglutination) test, pretočna citometrija (za tip 2B) in test vezave FVIII na VWF (za tip 2N).*

Če so rezultati zgoraj navedenih testov v normalnem območju, nadaljujemo diagnosticiranje za odkrivanje PMDT v treh stopnjah (46,47).

### I. Testi prve stopnje:

- Ocena števila, velikosti in morfologije trombocitov v razmazu periferne krvi ter sprememb v drugih krvnih celicah, kot so npr. stomatociti in vključki v nevtrofilcih.
- Pretočna citometrija na mirujočih trombocitih s protitelesi proti antigenu CD41 (GP IIb/IIIa) in CD61 (GPIIIa) za odkrivanje bolnikov z Glanzmannovo trombastenijo ter protiteles proti antigenu CD42b (GPIb) in CD42a (GPIX) za odkrivanje bolnikov sindroma Bernard-Soulier in trombocitnega tipa vWB. *Trombocitopenija preiskave ne moti.*
- Testi agregometrije (48-51) *Z njimi ocenjujemo in vitro aktivacijo trombocitov kot posledico odgovora na različne agoniste.*

Priporočila za odvzem in transport krvi za teste agregacije trombocitov so opisana v Tabeli 2. Ker je možna tudi pridobljena motnja delovanja trombocitov zaradi uživanja zdravil in pripravkov iz rastlin (Priloga 1), je anamneza o prejetem kakršnih koli učinkovin v zadnjih dneh pred ocenjevanjem funkcije trombocitov izredno pomembna. Bolnik tudi ne sme jemati nesteroidnih protivnetnih zdravil 10 do 14 dni pred odvzemanjem krvi za oceno delovanja trombocitov. Teste je smiselno ponoviti najprej po enem me-

**Tabela 2:** Agregometrija, lumiagregometrija in RIPA test: priporočila za odvzem in transport krvi (42,48).

Preiskovanec	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preiskovanec mora biti tešč, spočit oz. umirjen.</li> <li>• Na dan odvzema ne sme kaditi ali piti kave.</li> <li>• Potrebno je odvzeti anamnezo o jemanju zdravil (glej Prilogo 1).</li> </ul>
Odvzem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odvzem krvi mora izvesti oseba z izkušnjami, na standardiziran način brez poškodbe, iz vene v komolčni jami (minimalno zažemanje vene).</li> <li>• Uporabimo iglo debeline 19–21G z vakuumskim sistemom ali s plastično brizgalko (metuljčki so primerni, če kri prosto teče).</li> <li>• Vrsta epruvete: z dodatkom citrata (Na-citrat 0,11M, svetlo moder zamašek).</li> <li>• <i>Odvzem mora biti narejen pred jemanjem krvi v epruvete druge vrste (druge barve zamaški) oz. se pri odvzemih vedno najprej odvzame kri za (lumi)agregometrijo.</i></li> <li>• Pred odvzemom krvi za agregometrijo je potrebno 3–5 ml krvi zavreči ali pa uporabiti za druge teste hemostaze, pri katerih je odvzem krvi z Na-citratom.</li> <li>• Minimalna količina krvi za agregometrijo je 4,5 ml (testov v tem primeru ni možno ponoviti z višjimi koncentracijami agonistov), optimalna količina pa je v vseh starostih <i>2-krat 4,5 ml</i>; epruveta mora biti napolnjena optimalno do oznake.</li> </ul>
Rokovanje z vzorcem in transport	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Po odvzemu je potrebno epruveto 6-krat obrniti, da se prepreči nastanek strdkov krvi (če se strdki v epruveti pojavijo, jo je potrebno zavreči).</li> <li>• Vzorci krvi morajo biti med transportom na sobni temperaturi (20–25 °C); epruvet se kasneje ne sme stresati, obračati.</li> <li>• Priporočeni čas od odvzema krvi, transporta in do začetka analize je 30 minut do 2 uri, ne sme pa biti daljši od 4 ur.</li> </ul>

secu. Več bolnikov s PMDT ima lahko znižano število trombocitov, zato zmer-no znižano število trombocitov ne sme izključiti nadaljnega testiranja.

Priporočajo, da laboratoriji izdelajo lastne referenčne vrednosti za teste PMDT in da kontrolirajo vsako novo se-rijo reagenta (52).

*Test svetlobne agregometrije* v plazmi, bogati s trombociti. Ocenijo se odgovori na adrenalin (epinefrin), ADP, kolagen, arahidonsko kislino in ristocetin v raz-ličnih koncentracijah (RIPA) (48).

Z dodajanjem agonista aktiviramo trombocite, kar povzroči, da se ti med seboj povežejo v agregate. Primarnemu (reverzibilnemu) valu agregacije sledi sproščanje nukleotidov in sekundar-ni (ireverzibilni) val agregacije. Pri tem merimo količino svetlobe, ki preseva skozi plazmo. Prepustnost za svetlo-bo se postopno zveča. Preiskava je ne-zanesljiva pri številu trombocitov pod  $140 \times 10^9/L$  (42). V primerih, ko je iz-

vedba kljub trombocitopeniji nujna, se je potrebno z laboratorijem dogovoriti za prilagojeno izvedbo testa z normalno kontrolo. Za otroke, mlajše od 1 leta, ni izdelanih referenčnih vrednosti.

*Test lumiagregometrije* trombocitov v plazmi, bogati s trombociti. Ocenijo se motnje skladiščenja substanc in izloča-nja ATP iz gostih granul. Ob sumu, da ima preiskovanec zelo verjetno motnjo delovanja trombocitov, ki pa še ni opre-deljena, odredimo še lumiagregometri-jo (49).

Pri lumiagregometriji dodamo plaz-mi s trombociti še luciferin luciferazo. Ko po aktivaciji z agonistom pride do ireverzibilne faze agregacije, se iz gostih zrn sprost ATP. Pri reakciji se tvori ke-miluminiscenca, ki jo merimo hkrati z optično agregacijo trombocitov. Poleg prej omenjenih agonistov uporabimo tudi trombin, ki je močan agonist in povzroči popolno izločanje substanc iz zrn. Kadar je sproščanje ATP s trom-



**Tabela 3:** Agregacija trombocitov in sproščanja ATP z metodo merjenja luminiscence pri nekaterih prirojenih in pridobljenih motnjah delovanja trombocitov. Opisani so značilni odzivi, ki pa se med bolniki z isto boleznijo lahko nekoliko razlikujejo (42).

Agonisti	Agregacija trombocitov						Sproščanje ATP iz trombocitov				
	ADP (primarni val)	ADP (sekund. val)	A.K.	Epinefrin (Adrenalin)	Kolagen	Ristocetin	ADP	A.K.	Epinefrin (Adrenalin)	Kolagen	Trombin
<b>Prirojene motnje</b>											
Glanzmannova trombastenija	Z/O	Z/O	Z/O	Z/O	Z/O	N	O	Z	O	Z	Z
Bernard-Soulierjev sindrom (enako pri VWB tip 1)	N	N	N	N	N	Z/O	N	N	N	N	N
Motnje skladiščenja ali izločanja iz zrnca	N/Z	Z	N	N/Z	N/Z	N	Z/O	Z/O	Z/O	Z/O	Z/O
Motnje kolagenskega receptorja (GPVI)	N	N	N	N	O	N	-	-	-	-	-
Motnje receptorja ADP (P2Y12)	N/Z	O	N	N	N	N	-	-	-	-	-
Trombocitni tip VWB in vWB tip 2B	N	N	N	N	N	ZV*	-	-	-	-	-
<b>Pridobljene motnje</b>											
Uremija	N	Z	N/Z	Z	N/Z	N	-	-	-	-	-
Aspirin #	N	Z	Z/O	Z	Z/O	N	Z/O	O	O	Z	N

(A.K. – arahidonska kislina, N – normalno, Z – zmanjšano, O – odsotno, ZV – zvečano; \* – pri nizki koncentraciji ristocetina; # – enak odziv je pri prirojenih, aspirinu podobnih motnjah, »-« – ni podatka).

binom normalno, odsotno pa s šibkimi agonisti, lahko izključimo motnjo skladiščenja in sklepamo na prisotno motnjo izločanja.

Pri agregometriji podamo rezultat kot odstotek maksimalne agregacije za posamezno koncentracijo agonista. Odstopanja od normalnega delovanja se izražajo kot znižanje agregacije oz. kot spremembe agregacijske krivulje. Količino sproščenega ATP iz trombocitov podamo v nanomolih za posamezen agonist. Rezultate primerjamo glede na orientacijske referenčne intervale zdravih preiskovancev. Značilni odzivi pri trombocitopatijah so opisani v Tabeli 3. S testi prve stopnje lahko odkrijemo do 40 % PMDT (46).

## II. Testi druge stopnje

Če s testi prve stopnje PMDT ne opredelimo, se priporoča še izvedba testov druge stopnje:

- Svetlobna agregometrija z dodatnimi agonisti (23), pretočna citometrija z dodatnimi protitelesi, test retrakcije strdka, merjenje serumskega tromboskansa B2 in elektronska transmisijska mikroskopija (46).
- Če je test agregacije pokazal povečano odzivnost na nizke koncentracije ristocetina, naredimo še teste z mešanjem plazme za ločitev VWB tipa 2B od trombocitnega tipa.

Testi druge stopnje odkrijejo dodatnih 7 % PMDT ter upravičijo sum na motnjo še v nadaljnjih 40 % (46).

## III. Testi tretje stopnje

Kadar je močan sum na PMDT, ki pa s testi prve in druge stopnje še ni opredeljena, v nekaterih specializiranih centrih naredijo še dodatne teste, kot so: biokemične študije, metode vezave na različne receptorje in molekularnogenetske

preiskave (46). Genotipizacija z uporabo metode sekvencioniranja nove generacije lahko postane diagnostični pristop prve izbire (53).

## Zaključek

Odkrivanje motenj delovanja trombocitov pri bolnikih s podkožnimi in sluzničnimi krvavitvami je težavno. Zato je ključnega pomena dobra anamneza, pri čemer so nam lahko v pomoč dobro izbrani vprašalniki. Labora-

torijsko diagnosticiranje, ki ga izvajajo specializirani hematološki laboratoriji, naj bo stopenjsko. Pri odvzemu je potrebno upoštevati navodila za optimalno izvedbo testov in skrbno preveriti pri preiskovancih morebitno jemanje zdravil in drugih substanc, ki vplivajo na delovanje trombocitov. Uporaba algoritmov omogoča boljše opredeljevanje tipa trombocitopatije. Preprečevanje in zdravljenje krvavitev je potrebno predvsem pri težjih oblikah prirojenih trombocitopatij.

**Priloga 1:** Zdravila, učinkovine ter hrana in zelišča, ki lahko motijo delovanje trombocitov (1,42,43).

Skupina/podskupina	Učinkovina	Način predpisovanja	Ime zdravila
Ireverzibilni zaviralci ciklooksigenaze 1 (COX-1)	acetilsalicilna kislina	H	Aspegic
		Rp	Asasantin, Aspirin protect, Cardiopirin, Concorasa
		BRp	Aspirin (500, Complex, Direkt, Migran, Plus C, Zipp)
Reverzibilni neselektivni zaviralci ciklooksigenaze 1 in 2 (COX-1 in COX-2)	ibuprofen	Rp	Brufen, Ibuprofen Belupo
		H	Pedea
		BRp	Brufen, Diverin, Ibacut, Ibubel
	indometacin	Rp, Uvoz	Indometacin Belupo, Liometacen**
	naproksen	Rp	Nalgesin forte, Naprosyn
		BRp	Nalgesin S
mefenaminska kislina*			
Zaviralci trombocitnih receptorjev	abciksimab	H	Reopro
	tirofiban	H	Trombopriv**
	eptifibatid	H	Integrilin
	tiklopidin	Rp	Tagren
	klopidogrel	Rp	Klopidogrel Actavis, Plavix, Pontius, Zyllt, Clopez
	prasugrel	Rp	Efient
	ticagrelor	Rp	Brilique
Zaviralci fosfodiesteraze	dipiridamol	Rp, H	Asasantin, Persantin
	cilostazil*		
	teofilin	Rp	Teotard

Skupina/podskupina	Učinkovina	Način predpisovanja	Ime zdravila
Ostali zaviralci agregacije trombocitov	epoprostenol	H, Rp	Epoprostenol Intsel, Flolan**
	iloprost	H, Rp	Ilomedin, Ventavis
	treprostinil	H, Rp	Remodulin
<b>Antikoagulanti</b>			
heparinska skupina	heparin	H, Uvoz	Heparin (Braun, Sodium)
	enoksaparin	H, Rp	Clexane
	reviparin	H, Rp	Clivarin**
	dalteparin	H, Rp	Fragmin
	nadroparin	H, Rp	Fraxiparin
	antitrombin	H	Kybernin P
	bemiparin	H, Rp	Zibor**
antagonisti vitamina K	varfarin	Rp	Marevan
	acenokumarol	Rp	Sintrom
neposredni zaviralci trombina	bivalirudin	H	Angiox
	argatroban	Uvoz	Argatra
	dabigatraneteksilat	Rp	Pradaxa
neposredni zaviralci faktorja Xa	apiksaban	Rp	Eliquis
	rivaroksaban	Rp	Xarelto
<b>Zdravila za bolezni srca in ožilja</b>			
zaviralci adrenergičnih receptorjev beta	propranolol	Rp	Propranolol
vazodilatatorji	gliceriltrinitrat	Rp, H	Angised, Nitro-Dur, Nitroderm TTS, Nitrolingual, Nitronal, Nitro Carino
	nitroprusid	Uvoz	Nitriate, Nitroprussiat Fides
diuretiki	furosemid	Rp, H	Edemid, Lasix
zaviralci kalcijevih kanalčkov	amlodipin	Rp	Amlodipin (Actavis, Alkaloid, Vitabalans), Amlopin, Norvasc, Tenox
	nifedipin	Rp	Adalat, Adalat OROS, Cordipin retard, Cordipin XL
	lacidipin	Rp	Lacidipin Teva, Lacipil
	lerkanidipin	Rp	Lecalpin, Lerkapress
	nimodipin	Rp, H	Nimodipin Bayer, Nimotop
	nitrendipin	Rp	Unipres**
	verapamil	Rp, Uvoz	Lekoptin, Isoptin, Verapamil Ratiopharm
	diltiazem	Rp	Aldizem
	bisoprolol, amlodipin	Rp	Bisoprolol/amlodipin HCS



Skupina/podskupina	Učinkovina	Način predpisovanja	Ime zdravila
zaviralci kalcijevih kanalčkov (nadaljevanje)	atorvastatin, amlodipin	Rp	Caduet
	zaviralci kalcijevih kanalčkov (nadaljevanje)	Rp	Statrium rosuvastatin
	amlodipin	Rp	Rosmela
	ramipril, amlodipin	Rp	Ramelso
	perindopril, amlodipin	Rp	Amlessa, Prestance, Perodilam
	indapamid, amlodipin	Rp	Nadexam
	enalapril, lerkandipin	Rp	Elyrno
	trandolapril, verapamil	Rp	Tarka
	valsartan, amlodipin	Rp	Exforge
	valsartan, amlodipin, hidrokloriazid	Rp	Exforge HTC
	medoksomilolmesartanat, amlodipin	Rp	Olectan
	medoksomilolmesartanat, amlodipin, hidrokloriazid	Rp	Olectan HTC
	telmisartan, amlodipin	Rp	Twynsta
	perindopril, amlodipin, indapamid	Rp	Triplixam, Amlewel
Protimikrobna zdravila			
beta-laktamski antibiotiki – <i>penicilini</i>	ampicilin	Uvoz	Pan-Ampicillin, Gobemicina
	amoksicilin	Rp	Hiconcil, Ospamox
	fenoksimetilpenicilin	Rp	Ospen
	benzatinijev benzilpenicilinat	H	Benzetacil
	benzilpenicilin	Uvoz	Pan-Peni G, Penicillin G, Penilevel
	kloksacilin	Rp, H	Anaclosil, Cloxacilina Normon
	flukloksacilin	Uvoz	Floxapen, Fluclox Stragen, Flukloksacilin Altamedics
	ampicilin, sulbaktam	Uvoz	Ampiplus, Bitammon, Unasyn
	amoksicilin, klavulanska kislina	Rp, H	Amoksiklav, Augmentin, Betaklav**
	piperacilin, tazobaktam	H	Piperacilin/tazobaktam (Actavis, Mylan, Teva), Tazocin
beta-laktamski antibiotiki – cefalosporini	cefazolin	H	Altazolin, Cefamezin, Cefazolin Actavis
	cefadroksil	Rp	Valdiocef
	cefaklor	Rp	Ceclor
	cefuroksim	H, Rp	Cefuroksim (Actavis Alkaloid), Zinacef, Zinnat

Skupina/podskupina	Učinkovina	Način predpisovanja	Ime zdravila
beta-laktamski antibiotiki – cefalosporini (nadaljevanje)	cefprozil	Rp	Cefzil
	cefotaksim	H	Altacef, Cefotaksim (Actavis, Lek), Makrocef
	ceftriakson	H	Altaxon, Ceftriakson (Actavis, Lek), Lendacin**, Olicef
beta-laktamski antibiotiki – cefalosporini (nadaljevanje)	ceftibuten	Ro	Cedax**
	ceftazidim	H	Ceftazidim (Actavis, Kabi, Mylan), Fortum
	cefksim	Rp	Pancef
	cefpodoksim	Rp	Trexodo**
	cefepim	H	Cefepim Kabi, Maxipime
antimikotiki	amfotericin B	H, Uvoz	AmBisome, Fungizone
antimalariki	hidroksiklorokin*	Uvoz	Plaquenil, Hydroxychloroquine sulphate
derivati nitrofurana	nitrofurantoin	Rp	Furadantin**, Macrobid**, Macrochantin**, Nitrofurantoin
Kemoterapevtiki	L-asparaginaza	Uvoz	Asparaginase, Kidrolase
	vinkristin	Uvoz	Vicristine (Hospira, PCH)
	plikamicin*		
Psihotropne substance in anestetiki			
triciklični antidepresivi	imipramin*		
fenotiazini	klorpromazin	Uvoz	Largactil
lokalni in splošni anestetiki	halotan*		
Antitrombotiki, encimi	streptokinaza	Uvoz	Streptase
	urokinaza*		
	alteplaza	H	Actilyse, Actilyse Cathflo
Antifibrinolitiki	traneksaminska kislina	Uvoz, Rp	Azeptil, Cyklokapron**, Ugurol, Transamin, Exacyl, Tranexamic acid
	dezmopresin	Uvoz, Rp	DDAVP/desmopressin, Desmogalen, Minirin, Nocdurna, Octostim, Presinex
Ostalo	klofibrat*		
	dekstrani	H	Soludeks
	gvaifenezin	BRp	Hexpectoral
	<i>kontrasti za radiografske preiskave</i>		
	<i>transfuzija koncentriranih eritrocitov, trombocitov oz. plazme</i>		

Skupina/podskupina	Učinkovina	Način predpisovanja	Ime zdravila
Hrana, zelišča (v velikih koncentracijah)	pijača	alkohol, kava, kofeinski napitki	
	hrana, zelišča, začimbe	kumina, česen, čebula, ribje olje, nageljnovc žbice, kitajska angelika (dong qual), grško seno ali sabljasti triplat (fenum graecum), ingver, ginseng, tamarinda, kurkuma, vrba, kitajska goba (ganoderma lucidum), vitamin C, vitamin E	

BRp – Izdaja zdravila je brez recepta v lekarnah; Rp – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept v lekarnah; H – Zdravilo se uporablja v bolnišnicah ali v zdravstvenih zavodih; Uvoz – Zdravilo je interventno uvoženo za potrebe posameznega bolnika; \* – Nobeno zdravilo s to učinkovino ni registrirano v Sloveniji; \*\* – Zdravilo je registrirano v Sloveniji, motnja v preskrbi zdravila.

## Literatura

- Sharathkumar AA, Shapiro A. Platelet function disorders. 2nd ed. Indianapolis, USA: World Federation of Hemophilia (WFH); 2008. p. 1–15.
- Israels SJ, El-Ekiaby M, Quiroga T, Mezzano D. Inherited disorders of platelet function and challenges to diagnosis of mucocutaneous bleeding. *Haemoph.* 2010; 16 Suppl 5: 152–9.
- Rao AK. Inherited defects in platelet signaling mechanisms. *J Thromb Haemost.* 2003; 1 (4): 671–81.
- Cattaneo M. Inherited platelet-based bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2003; 1 (7): 1628–36.
- Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *Int J Obstet Gynaecol.* 2004; 111 (7): 734–40.
- Vo KT, Grooms L, Klima J, Holland-Hall C, O'Brien SH. Menstrual bleeding patterns and prevalence of bleeding disorders in a multidisciplinary adolescent haematology clinic. *Haemoph.* 2013; 19 (1): 71–5.
- Ahuja SP, Hertweck SP. Overview of bleeding disorders in adolescent females with menorrhagia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010; 23 (6 Suppl):S15–21.
- Philipp CS, Dille A, Miller CH, Evatt B, Baranwal A, Schwartz R, et al. Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia. *J Thromb Haemost.* 2003; 1 (3): 477–84.
- Miller CH, Philipp CS, Stein SF, Kouides PA, Lukes AS, Heit JA, et al. The spectrum of haemostatic characteristics of women with unexplained menorrhagia. *Haemoph.* 2011; 17 (1):e223–229.
- Díaz R, Dietrich JE, Mahoney D, Yee DL, Srivaths LV. Hemostatic abnormalities in young females with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014; 27 (6): 324–9.
- Amesse LS, French JA, Pfaff-Amesse T. Platelet Function Disorders in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding: Clinical Presentations, Laboratory Testing and Treatment Options. *J Blood Disord Transfus.* 2013; 5 (1): 1–5.
- Benedik Dolničar M, Kralj J. Glanzmannova trombastenija. *Zdrav Vestn.* 1985; 54 (3): 109–12.
- Kannan M, Saxena R. Glanzmann's thrombasthenia: an overview. *Clin Appl Thromb.* 2009; 15 (2): 152–65.
- Lecchi A, Razzari C, Paoletta S, Dupuis A, Nakamura L, Ohlmann P, et al. Identification of a new dysfunctional platelet P2Y12 receptor variant associated with bleeding diathesis. *Blood.* 2015; 125 (6): 1006–13.
- Patel YM, Lordkipanidzé M, Lowe GC, Nisar SP, Garner K, Stockley J, et al. A novel mutation in the P2Y12 receptor and a function-reducing polymorphism in protease-activated receptor 1 in a patient with chronic bleeding. *J Thromb Haemost.* 2014; 12 (5): 716–25.
- Rolf N, Knoeffler R, Bugert P, Gehrisch S, Siegert G, Kuhlisch E, et al. Clinical and laboratory phenotypes associated with the aspirin-like defect: a study in 17 unrelated families. *Br J Haematol.* 2009; 144 (3): 416–24.
- Sandrock K, Zieger B. Current Strategies in Diagnosis of Inherited Storage Pool Defects. *Transfus Med Hemoth.* 2010; 37 (5): 248–58.
- Özdemir N, Çelik E, Başlar Z, Celkan T. A rare cause of thrombocyte dysfunction: Hermansky-Pudlak syndrome. *Türk Pediatri Arş.* 2014; 49 (2): 163–6.
- Nagai K, Ochi F, Terui K, Maeda M, Ohga S, Kanegane H, et al. Clinical characteristics and outcomes of chédiak-Higashi syndrome: a nationwide

- survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60 (10): 1582–6.
20. Lozano ML, Rivera J, Sanchez-Guiu I, Vicente V. Towards the targeted management of Chdiak-Higashi syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 132.
  21. Pavlin T, Mrvič T. Sindrom Chediak-Higashi pri 15-mesečnem dečku. *Zdrav Vestn*. 2004; 73: 905–6.
  22. Orel R, Zapušek J, Nosan G, Sedmak M, Kersnik Levart T. ARC sindrom–klinični primer. *Gastroenterolog*. 2013 (supp. 2): 180–2.
  23. Dawood BB, Lowe GC, Lordkipanidzé M, Bem D, Daly ME, Makris M, et al. Evaluation of participants with suspected heritable platelet function disorders including recommendation and validation of a streamlined agonist panel. *Blood*. 2012; 120 (25): 5041–9.
  24. López JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome. *Blood*. 1998; 91 (12): 4397–418.
  25. Ali S, Shetty S, Ghosh K. A novel mutation in GP-1BA gene leads to mono-allelic Bernard Soulier syndrome form of macrothrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016. In press.
  26. Okoli S, Madan B, Mwirigi A, Moore G, Drew A, Mitchell MJ, et al. A diagnostic dilemma: variant Bernard-Soulier syndrome, a difficult clinical and genetic diagnosis. *Haemoph*. 2015; 21 (6): e510–513.
  27. Giannini S, Cecchetti L, Mezzasoma AM, Gresele P. Diagnosis of platelet-type von Willebrand disease by flow cytometry. *Haematologica*. 2010; 95 (6): 1021–4.
  28. Russell SD, Roth GJ. Pseudo-von Willebrand disease: a mutation in the platelet glycoprotein Ib alpha gene associated with a hyperactive surface receptor. *Blood*. 1993; 81 (7): 1787–91.
  29. Ghosh S, Thrasher AJ, Gaspar HB. Gene therapy for monogenic disorders of the bone marrow. *Br J Haematol*. 2015. In press.
  30. Notarangelo LD, Mazza C, Giliani S, D'Aria C, Gandellini F, Ravelli C, et al. Missense mutations of the WASP gene cause intermittent X-linked thrombocytopenia. *Blood*. 2002; 99 (6): 2268–9.
  31. Mehaffey MG, Newton AL, Gandhi MJ, Crossley M, Drachman JG. X-linked thrombocytopenia caused by a novel mutation of GATA-1. *Blood*. 2001; 98 (9): 2681–8.
  32. Althaus K, Greinacher A. MYH-9 Related Platelet Disorders: Strategies for Management and Diagnosis. *Transfus. Med. Hemotherapy*. 2010; 37 (5): 260–7.
  33. Sirachainan N, Komwilaisak P, Kitamura K, Hongeng S, Sekine T, Kunishima S. The first two cases of MYH9 disorders in Thailand: an international collaborative study. *Ann Hematol*. 2015; 94 (4): 707–9.
  34. D'Andrea G, Chetta M, Margaglione M. Inherited platelet disorders: thrombocytopenias and thrombocytopathies. *Blood Transfus*. 2009; 7 (4): 278–92.
  35. Liew E, Owen C. Familial myelodysplastic syndromes: a review of the literature. *Haematologica*. 2011; 96 (10): 1536–42.
  36. Benedik Dolničar M, Kitanovski L, Faganel Kotnik B. Hemofilija in druge prirojene motnje strjevanja krvi – kaj mora vedeti pediater na primarni in sekundarni ravni. In: Kržišnik C, Battelino T, ur. Izbrani strokovni dosežki slovenske pediatrije. V Ljubljani: Medicinska fakulteta; Katedra za pediatrijo; 2014. (Izbrana poglavja iz pediatrije). p. 75–91.
  37. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010; 8 (9): 2063–5.
  38. Lowe GC, Lordkipanidzé M, Watson SP, UK GAPP study group. Utility of the ISTH bleeding assessment tool in predicting platelet defects in participants with suspected inherited platelet function disorders. *J Thromb Haemost*. 2013; 11 (9): 1663–8.
  39. Bowman M, Mundell G, Grabell J, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, et al. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost*. 2008; 6 (12): 2062–6.
  40. Bowman M, Riddell J, Rand ML, Tosetto A, Silva M, James PD. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost*. 2009; 7 (8): 1418–21.
  41. Bolton-Maggs PHB, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol*. 2006; 135 (5): 603–33.
  42. Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol*. 2011; 155 (1): 30–44.
  43. Kottke-Marchant K, Corcoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126 (2): 133–46.
  44. Favaloro EJ, Lippi G, Franchini M. Contemporary platelet function testing. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48 (5): 579–98.
  45. Benedik Dolničar M, Slavec B. Ocenitev primarne hemostaze z novim analizatorjem trombocitne funkcije. *Med Razgl*. 2009; 39 (S 5): 47–54.
  46. Gresele P, Subcommittee on Platelet Physiology of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015; 13 (2): 314–22.
  47. Gresele P, Harrison P, Bury L, Falcinelli E, Gachet C, Hayward CP, et al. Diagnosis of suspected inherited platelet function disorders: results of a worldwide survey. *J Thromb Haemost*. 2014; 12 (9): 1562–9.
  48. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CPM, Kenny D, Nugent D, et al. Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: A Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH. *J Thromb Haemost*. 2013; 2013 (11): 1183–9.
  49. Hayward CPM, Moffat KA, Pai M, Liu Y, Seeharan J, McKay H, et al. An evaluation of methods for determining reference intervals for light transmission platelet aggregation tests on samples with normal or reduced platelet counts. *Thromb Haemost*. 2008; 100 (1): 134–45.

50. Laffan M, Manning R. Investigation of haemostasis. In: Lewis M, Bain Barbara J, Bates I. Dacie and Lewis Practical Haematology. 10th ed. Elsevier; 2006; p. 427–32.
51. Platelet Function Testing: Light Transmission Aggregometry [LTA] [cited 2013 Aug 12]. Available from: [http://practical-haemostasis.com/Platelets/platelet\\_function\\_testing\\_lta.html](http://practical-haemostasis.com/Platelets/platelet_function_testing_lta.html).
52. Juretič M. Merjenje sproščanja ATP in agregacije trombocitov z lumiagregometrom [Thesis]. Ljubljana. Ljubljana: Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani; 2012.
53. Gresele P, Bury L, Falcinelli E. Inherited Platelet Function Disorders: Algorithms for Phenotypic and Genetic Investigation. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42 (3): 292–305.