

## Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

## Οξεία Θρομβοπενία Μετά από Χορήγηση Αμψιξιμάμπης Κατά τη Διάρκεια Πρωτογενούς Αγγειοπλαστικής

ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΖΙΑΚΑΣ, ANNA ΠΑΡΙΣΙΑΔΟΥ, ΣΤΑΥΡΟΣ ΓΑΒΡΙΗΛΙΔΗΣ

Α' Καρδιολογική Πανεπιστημιακή κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Λέξεις ευρετηρίου:  
Αμψιξιμάμπη,  
πρωτογενής  
αγγειοπλαστική,  
οξεία θρομβοπενία.

Η οξεία θρομβοπενία από αμψιξιμάμπη είναι μία σοβαρή κατάσταση και η υπόνοιά της θα πρέπει να τίθεται, όταν παρατηρείται θρομβοπενία μετά τη χορήγησή της. Η θεραπεία της περιλαμβάνει τη διακοπή του φαρμάκου, εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων γίνει μικρότερος του 100.000/μL και τη μετάγγιση αιμοπεταλίων, εάν ο αριθμός τους γίνει μικρότερος του 50.000/μL. Το παρόν περιστατικό αφορά ασθενή, η οποία εισήχθη στο νοσοκομείο με οξύ έμφραγμα κατωτέρου τοιχώματος και υποβλήθηκε σε πρωτογενή αγγειοπλαστική. Στην ασθενή χορηγήθηκε αμψιξιμάμπη και αργότερα εμφάνισε αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό με σημαντική πτώση της αιμοσφαιρίνης, αλλά και του αριθμού των αιμοπεταλίων (αριθμός αιμοπεταλίων 24.000/μL). Η ασθενής σταθεροποιήθηκε μετά τη διακοπή της αμψιξιμάμπης και τη μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών και αιμοπεταλίων.

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
14 Μαρτίου 2006  
Ημερ. αποδοχής:  
23 Οκτωβρίου 2006

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Αντώνιος Ζιάκας

Στ. Κυριακίδη 1,  
546 36 Θεσσαλονίκη,  
e-mail:  
[aziakas@med.auth.gr](mailto:aziakas@med.auth.gr)

**Η** χρήση του αναστολέα της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων IIβ/IIIα αμψιξιμάμπης (abciximab, ReoPro, Eli Lilly και Centocor) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις ισχαιμικές επιπλοκές μετά από διαδερμική ενδοαυλική στεφανιαία επαναγγείωση-αγγειοπλαστική.<sup>1-6</sup> Παρά ταύτα, έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία περιπτώσεις οξείας θρομβοπενίας μετά από χορήγηση αμψιξιμάμπης.<sup>7-11</sup> Στη συνέχεια περιγράφεται η περίπτωση ασθενούς που εμφάνισε σοβαρή συμπτωματική θρομβοπενία μετά από χορήγηση αμψιξιμάμπης κατά τη διενέργεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής.

### Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής 76 ετών με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, υπό αγωγή με δισκία, και χωρίς άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου κατωτέρου

τοιχώματος. Παρουσίαζε οπισθοστερνικό άλγος από 1 ώρα και στο ΗΚΓ ανάρπασμα του ST στις απαγωγές II, III, AVF. Κατά τη διάρκεια της παραμονής της στα εξωτερικά ιατρεία η ασθενής εμφάνισε ασυστολία. Ακολούθησε εργώδης καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση για περίπου 6 λεπτά και η καρδιακή λειτουργία επανήλθε. Η ασθενής μεταφέρθηκε διασωληνωμένη στη στεφανιαία μονάδα, όπου τέθηκε σε αγωγή με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, ενοξαπαρίνη και νιτρώδη. Η εργώδης καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση θεωρήθηκε σχετική αντένδειξη για χορήγηση θρομβόλυσης και η ασθενής μεταφέρθηκε στο αιμοδυναμικό εργαστήριο. Ο στεφανιογραφικός έλεγχος ανέδειξε σοβαρού βαθμού νόσο ενός αγγείου - πλήρης απόφραξη στο 3<sup>ο</sup> τριτημόριο της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας. Ακολούθησε αγγειοπλαστική, στην οποία έγινε διάνοιξη της απόφραξης με οδηγό σύρμα. Επειδή διαπιστώθηκε σημαντική ποσότητα θρόμ-

βου χορηγήθηκε αμψιξιμάμπη (0,25mg/kg bolus και έγχυση για 12 ώρες με ρυθμό 0,125mg/kg/min) και έγινε απευθείας τοποθέτηση stent (direct stenting) στο σημείο της απόφραξης. Η ασθενής μεταφέρθηκε στη στεφανιαία μονάδα, αιμοδυναμικά σταθερή, και αποσωληνώθηκε μετά από 8 ώρες.

Τέσσερις ώρες αργότερα, η ασθενής εμφάνισε αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό (πολλαπλούς καφεοειδείς εμέτους) με σημαντική πτώση της αιμοσφαιρίνης (από 13,2 σε 8,9 mg/dL), αλλά και του αριθμού των αιμοπεταλίων (από 138.000 σε 85.000/μL ή mm<sup>3</sup>). Έγινε διακοπή όλων των χορηγούμενων αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών φαρμάκων και η ασθενής μεταγγίστηκε με συμπυκνωμένα ερυθρά. Εντούτοις, η ασθενής συνέχιζε να αιμορραγεί με παράλληλα συνεχιζόμενη πτώση του αιματοκρίτη και του αριθμού των αιμοπεταλίων και φυσιολογικά D-διμερή. Τέθηκε η υπόνοια της οξείας θρομβοπενίας από αμψιξιμάμπη και η ασθενής μεταγγίστηκε με συμπυκνωμένα ερυθρά, πλάσμα (fresh frozen plasma, FFP) και μονάδες αιμοπεταλίων. Το ναδίρ της τιμής των αιμοπεταλίων (24.000/μL) εμφανίστηκε περίπου 30 ώρες μετά την πρώτη χορήγηση της αμψιξιμάμπης. Η ασθενής μεταγγίστηκε συνολικά με 7 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών, 6 πλάσματα (FFP) και 4 μονάδες αιμοπεταλίων και σταθεροποιήθηκε μόνο 48 ώρες αργότερα. Η περαιτέρω πορεία της ασθενούς υπήρξε ομαλή. Στον εργαστηριακό έλεγχο που διενεργήθηκε το περιφερικό πλακάκι, το INR, τα D-διμερή και το τεστ για ανίχνευση αντισωμάτων κατά της ηπαρίνης ήταν φυσιολογικά, ενώ ο υπέρηχος άνω κοιλίας (προς αποκλεισμό σπληνομεγαλίας) δεν παρουσίαζε παθολογικά ευρήματα. Επίσης, στην ασθενή διενεργήθηκε αρχικά γαστροσκόπηση που έδειξε αιμορραγική γαστρίτιδα, ενώ πριν την έξοδο της από το νοσοκομείο έγινε νέα γαστροσκόπηση που έδειξε ερυθρότητα βλενογόνου σώματος-άντρου. Με αυτά τα ευρήματα από τη γαστροσκόπηση και αφού η τιμή των αιμοπεταλίων είχε επανέλθει άνω του 100.000/μL, άρχισε ξανά η χορήγηση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης.

Η ασθενής εξήλθε σε καλή κλινική κατάσταση, με τιμή αιμοπεταλίων 300.000/μL. Κατά τον επανέλεγχο, 1 μήνα αργότερα ήταν ασυμπτωματική με φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων.

## Συζήτηση

Η αμψιξιμάμπη αποτελεί το Fab κλάσμα του χιμαϊρικού μονοκλωνικού αντισώματος 7E3.<sup>2,3</sup> Καθώς συνδέεται στον υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa των αιμοπεταλίων αναστέλλει τη συσσώρευση

τους και εμποδίζει τη σύνδεση του ινωδογόνου, του παράγοντα von Willebrand και άλλων συγκολλητικών μορίων στα σημεία σύνδεσης των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια.<sup>12</sup> Έχει επίσης μη εκλεκτική σύνδεση και δράση και σε άλλους υποδοχείς των αιμοπεταλίων, του αγγειακού επιθηλίου και των λείων μυϊκών κυττάρων. Σύμφωνα με τις φαρμακοκινητικές της ιδιότητες, η αμψιξιμάμπη σε bolus δόση δεσμεύει  $\geq 80\%$  των υποδοχέων της GP IIb/IIIa και αυτή η δράση διατηρείται με τη στάγδην έγχυση.<sup>2</sup> Η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων ανακάμπτει μέσα σε 48 ώρες από τη διακοπή της χορήγησης (αν και η ουσία παραμένει στην κυκλοφορία σε συνδεδεμένη μορφή για τουλάχιστον 15 μέρες μετά,<sup>3,4</sup> και μπορεί να αποκατασταθεί μετά από μετάγγιση αιμοπεταλίων.

Η χορήγηση αμψιξιμάμπης έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις πρωτογενούς αγγειοπλαστικής με τοποθέτηση stent, γεγονός που αποδίδεται στο ότι η αμψιξιμάμπη πιθανώς αποτρέπει το σχηματισμό θρόμβου μετά την εμφύτευση του stent, εμποδίζει τις περιφερικές εμβολές κατά την έκπτυξη του και ακόμη βελτιώνει την αποκατάσταση της δυσλειτουργίας των μικρών αγγείων.<sup>13</sup> Σε μία πρόσφατη μεταανάλυση 8 τυχαιοποιημένων μελετών στις οποίες χορηγήθηκε αμψιξιμάμπη σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent, παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερο ποσοστό νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου στις 30 ημέρες και θανάτου στις 30 ημέρες και 12 μήνες στην ομάδα της αμψιξιμάμπης.<sup>14</sup> Το όφελος από τη χορήγηση της αμψιξιμάμπης είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Είναι χαρακτηριστικό ότι σε 2 μη τυχαιοποιημένες μελέτες πρωτογενούς αγγειοπλαστικής σε ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία η χορήγηση αμψιξιμάμπης συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση της επιβίωσης των ασθενών.<sup>15,16</sup> Τέλος, τα αποτελέσματα από την πρόσφατη μεταανάλυση δείχνουν ότι μεγάλη σημασία έχει η πρόωμη χορήγηση αμψιξιμάμπης, αφού αυτή συσχετίζεται με καλύτερη ροή TIMI μετά την πρωτογενή αγγειοπλαστική.<sup>17,18</sup>

Η θρομβοπενία αποτελεί μια από τις επιπλοκές της χορήγησης αμψιξιμάμπης.<sup>7-11</sup> Σε τρεις μεγάλες κλινικές έρευνες<sup>19-21</sup> που κατέδειξαν όφελος από τη χορήγηση αμψιξιμάμπης σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και/ή εμφραγμα μυοκαρδίου, η συχνότητα της μετρίου βαθμού θρομβοπενίας (αριθμός αιμοπεταλίων  $\leq 100.000/\mu\text{L}$ ) κυμάνθηκε από 5,0-5,6% σε ασθενείς που έλαβαν αμψιξιμάμπη και ηπαρίνη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν ηπαρίνη και placebo (Πίνακας 1), ενώ η συχνότητα της σοβαρής θρομβοπε-

νίας (αριθμός αιμοπεταλίων  $\leq 50.000/\mu\text{L}$ ) από 1,3-1,7%. Το ναδίρ της τιμής των αιμοπεταλίων παρατηρήθηκε μετά από 2-31 ώρες από την αρχική χορήγηση της αμψιξιμάμπης,<sup>7,19-21</sup> ενώ η τιμή των αιμοπεταλίων αυξήθηκε σε  $100.000/\text{L}$  εντός 12 ημερών σε όλους τους ασθενείς. Στη δική μας περίπτωση, το ναδίρ της τιμής των αιμοπεταλίων παρατηρήθηκε μετά από 30 ώρες από την αρχική χορήγηση της αμψιξιμάμπης και η τιμή των αιμοπεταλίων αυξήθηκε σε  $100.000/\mu\text{L}$  εντός 7 ημερών. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι μπορεί να εμφανισθεί και «καθυστερημένη» θρομβοπενία (5-12 ημέρες αργότερα) μετά τη χορήγηση αμψιξιμάμπης, η οποία παρατηρείται συχνότερα μετά από επαναχορήγηση του φαρμάκου και είναι ανοσολογικής αιτιολογίας.<sup>22</sup>

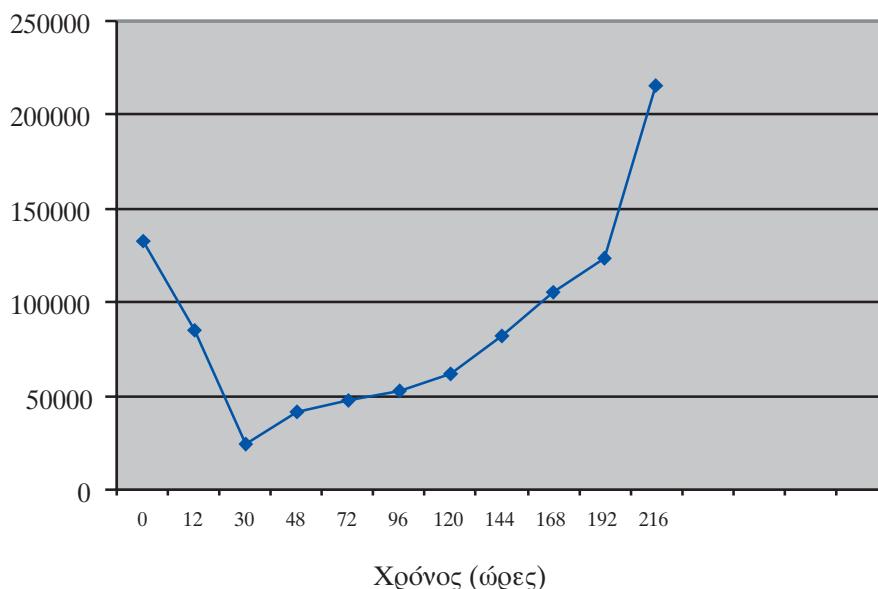
Όσον αφορά το μηχανισμό της θρομβοπενίας μετά από χορήγηση αμψιξιμάμπης, αυτός δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Η σύνδεση της αμψιξιμάμπης στους υποδοχείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa προκαλεί μια αλλαγή στη χωροδιάταξή τους που έχει σαν αποτέλεσμα την έκφραση νέων αντιγονικών καθοριστών (epitopes), τα οποία ονομάζονται LIBS (ligand-induced binding sites, δηλαδή νέα σημεία σύνδεσης επιφερόμενα από το συνδεόμενο μόριο). Ενδογενή αντισώματα μπορεί να στραφούν εναντίον των νέων σημείων σύνδεσης προκαλώντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, τη μεταξύ τους αλληλεπίδραση και τέλος την απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία προκαλώντας θρομβοπενία. Σε πειραματικό επίπεδο ένα τέτοιο αντίσωμα IgG, που συνδέεται με τους προαναφερθέντες υποδοχείς (LIBS) παρουσία ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, βρέθηκε να προκαλεί θρομβοπενία σε χιμπατζήδες.<sup>23</sup> Επίσης, είναι ενδιαφέρον ότι έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις «ψευδοθρομβοπενίας» στο εργαστήριο, λόγω EDTA-εξαρτώμενης συγκόλ-

λσης αιμοπεταλίων. Η παρουσία στο δοκιμαστικό σωλήνα της αιμοληψίας αιθυλαίνο-δυσάμινο-τετραοξυϊκό οξύς είναι δυνατόν να προκαλέσει συγκόληση των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα την εμφάνιση ψευδούς θρομβοπενίας σε ασθενή με φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων.<sup>24</sup>

Όσον αφορά τη διάγνωση της θρομβοπενίας μετά από χορήγηση αμψιξιμάμπης, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος του αριθμού των αιμοπεταλίων πριν τη χορήγηση αυτής, και μετά 2, 4 και 24 ώρες. Εφόσον ο ασθενής δεν έχει ιστορικό παθήσεων όπως αυτοάνοση θρομβοπενία, ρευματολογικά ή αυτοάνοσα νοσήματα ή διηθητικές παθήσεις του μυελού των οστών και δεν λαμβάνει φαρμάκα όπως σουλφοναμίδες, κινίνη, κινιδίνη, φαινυτοΐνη και θειαζίδες, η διαπίστωση πτώσης του αριθμού των αιμοπεταλίων θα πρέπει να βάζει σε υποψία τον ιατρό. Αν 2 ώρες μετά την πρώτη χορήγηση της αμψιξιμάμπης παρατηρηθεί πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων ( $< 100.000/\mu\text{L}$ ) ή ελάττωση πάνω από το 25% της αρχικής τιμής τους συνιστάται, αρχικά, συχνότερος έλεγχος. Θα πρέπει οπωσδήποτε να γίνεται λήψη δειγμάτων αίματος σε ξεχωριστούς δοκιμαστικούς σωλήνες, ένας εκ των οποίων θα περιέχει κεντρικό οξύ προς αποκλεισμό της ψευδοθρομβοπενίας λόγω συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Ακόμη, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος του χρόνου προθρομβίνης, μερικής θρομβοπλαστίνης, του ινωδογόνου, και των D-διμερών προς αποκλεισμό της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης. Λόγω της συχνής συγχορήγησης ηπαρίνης και αμψιξιμάμπης θεωρείται επίσης σκόπιμο να γίνεται διαχωρισμός μεταξύ της θρομβοπενίας από αμψιξιμάμπη και της θρομβοπενίας από ηπαρίνη.<sup>25,26</sup> Η θρομβοπενία από ηπαρίνη τύπου II (HITT), η οποία είναι και η πιο σημαντική κλινικά, εκδηλώνεται επίσης με επίμονη θρομβοπενία ( $< 100.000/\mu\text{L}$ ), έχει όμως πιο κα-

**Πίνακας 1.** Επίπτωση της θρομβοπενίας (%) από αμψιξιμάμπη σε τρεις μεγάλες κλινικές μελέτες.

Κλινικές μελέτες	Placebo	Αμψιξιμάμπη
	Μέτριου βαθμού θρομβοπενία (%) (Αιμοπετάλια $\leq 100.000/\mu\text{L}$ )	Μέτριου βαθμού θρομβοπενία (%) (Αιμοπετάλια $\leq 100.000/\mu\text{L}$ )
EPIC	3,5	5,2
EPILOG	1,5	5,0
CAPTURE	1,3	5,6
	Σοβαρού βαθμού θρομβοπενία (%) (Αιμοπετάλια $\leq 50.000/\mu\text{L}$ )	Σοβαρού βαθμού θρομβοπενία (%) (Αιμοπετάλια $\leq 50.000/\mu\text{L}$ )
EPIC	0,7	1,6
EPILOG	0,4	1,3
CAPTURE	0,3	1,7



**Σχήμα 1.** Αριθμός αιμοπεταλίων ασθενούς κατά τη διάρκεια νοσηλείας

θυστερημένη έναρξη (ξεκινά 4 έως 10 ημέρες μετά την έκθεση στην ηπαρίνη) και σχετίζεται με παρουσία τόσο αρτηριακών όσο και φλεβικών θρομβώσεων. Στη διαφορική διάγνωση των δύο καταστάσεων χρήσιμη είναι η πληροφορία για χρήση ηπαρίνης τους τελευταίους δυο μήνες, η διενέργεια του τεστ για ανίχνευση αντισωμάτων κατά της ηπαρίνης, η απουσία θρομβώσεων ή αιμορραγιών και η ανάπτυξη της θρομβοκυτταροπενίας εντός 24 ωρών από την έκθεση στην αμπσιξιμάμπη. Τέλος, για τη διάγνωση της θρομβοπενίας μετά από χορήγηση αμπσιξιμάμπης θεωρείται απαραίτητη η διενέργεια υπερήχου άνω κοιλίας προς αποκλεισμό σπληνομεγαλίας. Στη δική μας περίπτωση, η θρομβοπενία παρουσιάστηκε 12 ώρες μετά τη χορήγηση της αμπσιξιμάμπης, η ασθενής είχε αιμορραγία, το τεστ για ανίχνευση αντισωμάτων κατά της ηπαρίνης ήταν φυσιολογικό, ενώ και οι υπόλοιπες παθήσεις που αναφέρθηκαν στη διαφορική διάγνωση αποκλείστηκαν.

Όσον αφορά τη θεραπεία της θρομβοπενίας, εάν αυτή διαπιστωθεί, απαιτείται κατ' αρχάς η διακοπή της αμπσιξιμάμπης. Η τιμή κάτω από την οποία προβαίνουμε σε διακοπή του φαρμάκου δεν είναι σαφώς ορισμένη, στις μεγάλες μελέτες EPIC, EPILOG, CAPTURE και EPISTENT όμως αναφέρεται ο αριθμός των αιμοπεταλίων κάτω από 100.000/μL.<sup>19-21</sup> Η διακοπή της ηπαρίνης ή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (π.χ. ασπιρίνη, τικλοπιδίνη ή ηπαρίνη) δεν είναι πάντα απαραίτητη. Στις μεγάλες κλινικές μελέτες γίνονταν διακοπή της ηπαρίνης και της ασπιρίνης σε πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων κάτω

από 60.000/L, ενώ σε τιμές κάτω από 50.000/L ακολουθούσε μετάγγιση αιμοπεταλίων, η οποία θεωρείται απαραίτητη για την αναστροφή της αιμορραγικής διάθεσης.<sup>27,28</sup> Ακόμη έχει δοκιμαστεί η χορήγηση ενδοφλεβίως IgG, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί αποτελεσματική, ενώ η χρήση των κορτικοστεροειδών δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία.<sup>29</sup> Θα πρέπει, τέλος, να αναφέρουμε ότι σε ασθενείς που ανέπτυξαν θρομβοπενία μετά από χορήγηση αμπσιξιμάμπης και κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση ανταγωνιστή των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, η χορήγηση επιφιμπατίδης (eptifibatide) έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής.<sup>30</sup>

## Βιβλιογραφία

1. Anderson HV, Jordan RE, Weisman HF: Concept and clinical applications of platelet glycoprotein (GP) IIb/IIIa inhibition with abciximab (C7E3Fab; ReoPro) for the prevention of acute ischemic syndromes. *Clin Appl Thrombosis Hemostasis* 1997; 3: 256-266.
2. Reverter JC, Beguin S, Kessels H, Kumar R, Hemmer HC, Collier BS: Inhibition of platelet-mediated, tissue-factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody; potential implications for the effect of c7E3 Fab treatment on acute thrombosis and "clinical restenosis". *J Clin Invest* 1996; 98: 863-874.
3. Tchong J, Ellis SG, George BS: Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high risk coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 90: 1757-1764.
4. Simoons ML, de Boer MJ, van der Brand MJB, et al: Randomized trial of a GP IIb/IIIa platelet receptor in refractory unstable angina. *Circulation* 1994; 89: 596-603.
5. Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER, Cohen MJ, Every NR, Harrington RA, et al: Combining enoxaparine and glycopro-



- tein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: final results of the National Investigators Collaborating on Enoxaparine-3 (NICE-3) study. *Am Heart J* 2003; 146: 628-634.
6. Beeres SL, Oemaw Singh PV, Warda HM, Bechan R, Atsma DE, Jukema JW, et al: Early administration of abciximab in patients with acute myocardial infarction improves angiographic and clinical outcome after primary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 478-483.
  7. Jubeliver SJ, Koenig BA, Bates MC: Acute profound thrombocytopenia following C7E3 Fab (abciximab) therapy; case reports, review of the literature and implications for therapy. *Am J Hematol* 1999; 61: 205-208.
  8. Scott D, Berkowitz MD, Robert A, Harrington MD, Michele M, Rund RN, et al. Acute profound thrombocytopenia after c7E3 Fab (Abciximab) therapy. *Circulation* 1997; 95: 809-813.
  9. Joseph T, Marco J, Gregorini L: Acute profound thrombocytopenia after abciximab therapy during coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1998; 21: 851-852.
  10. Elmi F, Oza R, Mascarenhas DA: Acute profound thrombocytopenia without bleeding complications after abciximab administration. *J Invasive Cardiol* 1999; 11: 313-315.
  11. Berkowitz SD, Harrington RA, Rund MM, Tchong JE: Acute profound thrombocytopenia after C7E3 Fab (abciximab) therapy. *Circulation* 1997; 95: 809-813.
  12. Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995; 332: 1553-1559.
  13. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, et al: Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 2695-2701.
  14. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tchong JE, Neumann FJ, et al: Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 1759-1765.
  15. Chan AW, Chew DP, Bhatt DL, Moliterno DJ, Topol EJ, Ellis SG: Long-term mortality benefit with the combination of stents and abciximab for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 132-136.
  16. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, Moschi G, Trapani M, Dovellini EV, et al: Abciximab therapy improves survival in patients with acute myocardial infarction complicated by early cardiogenic shock undergoing coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol* 2002; 90: 353-357.
  17. Zorman S, Zorman D, Noc M: Effects of abciximab pretreatment in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol* 2002; 90: 533-536.
  18. Gyongyosi M, Domanovits H, Benzer W, Haugk M, Heinisch B, Sodeck G, et al: ReoPro-BRIDGING Study Group. Use of abciximab prior to primary angioplasty in STEMI results in early recanalization of the infarct-related artery and improved myocardial tissue reperfusion- results of the Austrian multicentre randomized ReoPro-BRIDGING Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 2125-2133.
  19. The EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-961.
  20. The EPILOG Investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-1696.
  21. The CAPTURE Investigators: Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 1429-1435.
  22. Nurden P, Clofent-Sanchez G, Jais C, Bermejo E, Leroux L, Coste P, et al: Delayed immunologic thrombocytopenia induced by abciximab. *Thromb Haemost* 2004; 92: 820-828.
  23. Bednar B, Bednar RA, Cook JJ, Bolag DM, Chang CT, Gaul SL, et al: Drug dependent antibodies against GP IIb/IIIa induced thrombocytopenia. *Circulation* 1994 (suppl I); 198 96.
  24. Christopoulos CG and Machin SJ: A new type of pseudo-thrombocytopenia: EDTA-mediated agglutination of platelets bearing Fab fragments of a chimeric antibody. *Br J Haematol* 1994; 87: 650-652.
  25. Kelton JG, Sheridan D, Brain H, Powers PJ, Turpie AG, Carter CJ: Clinical usefulness of testing for a heparin-dependent platelet-aggregating factor in patients with suspected heparin-associated thrombocytopenia. *J Lab Clin Med* 1984; 103: 606-612.
  26. Stricker H, Lammle B, Furlan M, Sulzer I: Heparin-dependent in vitro aggregation of normal platelets by plasma of a patient with heparin-induced skin necrosis: specific diagnostic test for a rare side effect. *Am J Med* 1988; 85: 721-724.
  27. Beutler E: Platelet transfusions: the 20,000/ $\mu$ L trigger. *Blood* 1993; 81: 1411-1413.
  28. Murphy S: A critical view of prophylactic platelet transfusion. In: Kurtz SR, Brubaker DB, eds. *Clinical Decisions in Platelet Therapy*. Bethesda, Md: American Association of Blood Banks; 1992: 45-54.
  29. Kereiakes DJ, Essell JH, Abbot Smith CW, Broderick TM, Runyon JP: Abciximab-associated profound thrombocytopenia. Therapy with immunoglobulin and platelet transfusion. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1161-1163.
  30. Rao J, Mascarenhas DA: Successful use of eptifibatide as an adjunct to coronary stenting in a patient with abciximab-associated acute profound thrombocytopenia. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 471-473.