

Cholestatyczne zapalenie wątroby jako powikłanie leczenia tiklopidyną – opis przypadku

Cholestatic hepatitis as a ticlopidine-induced complication of treatment – a case report

Robert Kowalski¹, Jerzy Dropiński¹, Tomasz Brzostek², Paweł Szot², Marcin Rzeszutko¹, Marta Kasper¹, Anna Sawicka², Andrzej Szczeklik¹

¹ II Katedra Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

² Wydział Nauk o Zdrowiu, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Abstract

Ticlopidine, a thienopyridine derivative, is widely used in Poland in vascular procedures. Ticlopidine-induced acute cholestatic hepatitis is a very rare adverse reaction. We present a case of a patient with possible ticlopidine-induced cholestatic hepatitis occurring a few days after introducing this drug.

Key words: ticlopidine, cholestatic hepatitis

Kardiologia Polska 2008; 66: 758-760

Wprowadzenie

Pochodne tienopirydyny – klopidoogrel i tiklopidyna – są lekami szeroko stosowanymi we współczesnej kardiologii. Blokują zależną od ADP agregację płytek krwi w innym mechanizmie niż kwas acetylosalicylowy (ASA), bez bezpośredniego wpływu na mechanizm kwasu arachidonowego [1, 2]. Lekiem z wyboru, bezpieczniejszym i lepiej tolerowanym przez chorych, jest klopidoogrel, do niedawna jednak to tiklopidyna, jako lek zdecydowanie tańszy, była szerzej stosowana w codziennej praktyce w Polsce. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi pochodne tienopirydyny są zalecane we wszystkich przypadkach, w których jest wymagane leczenie przeciwplatekcyjne, a ASA jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. W połączeniu z ASA stosuje się je do 12 mies. po zawale serca bez uniesienia odcinka ST. Systematycznie zwiększa się też liczba zabiegów wewnątrznaczyniowych, po których, w zależności od rodzaju zastosowanego stentu, pochodne tienopirydyny są stosowane przez 1–12 mies. Krótkie (2–3 dni) leczenie skojarzone dwoma preparatami przeciwplatekowymi jest zalecane przed planowanymi zabiegami wewnątrznaczyniowymi [3]. Opisany przypadek dotyczy chorej, u której

w wyniku krótkotrwałego stosowania tiklopidyny doszło do rzadko spotykanego powikłania w postaci żółtaczki cholestatycznej.

Opis przypadku

Kobieta 68-letnia, z nadciśnieniem tętniczym, została przyjęta w celu wykonania planowej koronarografii. Miesiąc wcześniej była hospitalizowana w szpitalu powiatowym, gdzie w trakcie diagnostyki zaburzeń rytmu serca stwierdzono w EKG metodą Holtera nietrwały częstoskurcz z szerokimi zespołami QRS. W wywiadzie zwracała uwagę jedynie rozpoznana 10 lat wcześniej choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy. Od tego czasu chora nie miała istotnych dolegliwości, nie była diagnozowana ani leczona z powodu chorób wątroby, negowała nadużywanie alkoholu.

Trzy dni przed planowanym zabiegiem chora rozpoczęła przyjmowanie preparatu tiklopidyny w dawce 2 × 250 mg. Rano, w dniu zabiegu, zgłosiła występujące w nocy uczucie świądu skóry, bez innych objawów towarzyszących. Zabieg koronarografii przeprowadzono bez powikłań, nie obserwowano reakcji niepożądanych po kontraście. W badaniu angiograficznym nie stwierdzono istotnych zwężeń

Adres do korespondencji:

lek. med. Robert Kowalski, II Katedra Chorób Wewnętrznych, CM UJ, ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków, tel.: +48 12 430 52 66, faks: +48 12 430 52 03, e-mail: rhkowl@poczta.fm

Praca wpłynęła: 08.11.2007. Zaakceptowana do druku: 21.11.2007.

tętnic wieńcowych, chorą zakwalifikowano do leczenia zachowawczego.

Następnego dnia po zabiegu stwierdzono zażółcenie powłok i śluzówek, ściemnienie moczu i odbarwienie stolca. Objawom tym towarzyszył silny świąd skóry, utrata apetytu i bolesność pod prawym łukiem żebrowym. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wskaźniki wątrobowe: bilirubina 98 $\mu\text{mol/l}$ (norma 3–22), AspAT 350 U/l (norma 14–36), AlAT 586 U/l (norma 9–52), GGTP 977 U/l (norma 8–78), fosfataza alkaliczna 282 U/l (norma 38–126), zwiększoną zawartość urobilinogenu w moczu. Wartości mocznika były niskie, morfologia prawidłowa, bez cech hemolizy.

Diagnostyka obrazowa, którą przeprowadzono w poszukiwaniu możliwych przyczyn żółtaczki cholestatycznej, wypadła negetywnie. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej wykazało pojedynczy kamień wielkości 15 mm w pęcherzyku żółciowym, bez cech kamicy przewodowej. Tomografia komputerowa nie uwidoczniła istotnych patologii w drogach żółciowych. Badania serologiczne w kierunku infekcji wirusami hepatotropowymi były również ujemne.

Na podstawie całokształtu obrazu klinicznego, przeprowadzonych badań oraz związku czasowego z włączeniem tiklopidyny przyjęto, iż była ona przyczyną żółtaczki cholestatycznej.

Odstawiono tiklopidynę, zastosowano dożylnie wlewy glukozy, leki osłonowe i rozkurczowe. Mimo to obserwowano dalszy wzrost GGTP do maksymalnej wartości 1532 U/l oraz fosfatazy alkalicznej do maksimum 379 U/l (szczyt w 10 dni po wystąpieniu żółtaczki), później wartości te zaczęły się obniżać. Stopniowo w ciągu 2 tygodni wszystkie parametry biochemiczne znacząco poprawiły się, nie wszystkie jednak wróciły do normy (bilirubina 20 $\mu\text{mol/l}$, GGTP 892 U/l, AspAT 40 U/l, AlAT 83 U/l). Obserwowano ustąpienie świądu, zażółcenia powłok i śluzówek, poprawę apetytu i stanu ogólnego chorej. Kobietę wypisano do domu. Dolegliwości nie nawracały, kontrola przeprowadzona po 6 mies. wykazała całkowite ustąpienie klinicznych i biochemicznych cech żółtaczki cholestatycznej.

Dyskusja

Tiklopidyna, ze względu na swoją konkurencyjną cenę, do niedawna była podstawowym preparatem używanym u chorych poddawanych interwencjom wewnątrznaczyniowym w kardiologii. W dawce 2 \times 250 mg, jako leczenie przeciwplatekcyjne łącznie z ASA, jest stosowana po zabiegach angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu. Jest podstawowym lekiem przeciwplatekowym u wszystkich chorych, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania ASA lub u których stwierdza się cechy aspirynoporności. Stosuje się ją w celu zapobiegania incydentom zakrzepowym w krążeniu mózgowym i wieńcowym u osób z grup zwiększonego ryzyka, jako profilaktykę zakrzepowo-zatorową w przebiegu miażd-

życy kończyn dolnych, dla normalizacji aktywności płytek po zastosowaniu krążenia pozaustrojowego i w hemodializie, wreszcie w retinopatii cukrzycowej [1, 2].

Stosunkowo często – u 10–15% leczonych – obserwuje się różnorodne działania niepożądane. Najczęściej występują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nudności i biegunka. Opisywano też reakcje uczuleniowe w postaci świądu i osutki, która może przybierać postać uogólnioną. Objawy te zazwyczaj ustępują po odstawieniu preparatu i nie wymagają dodatkowego leczenia. Do rzadkich, ale najpoważniejszych działań niepożądanych należą zaburzenia hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość – niejednokrotnie z objawami plamicy, aplazja szpiku, niedokrwistość hemolityczna, agranulocytoza, pancytopenia, powikłania krwotoczne). Występują one głównie w ciągu pierwszych 3 mies. stosowania leku i zwykle ustępują samoistnie po jego odstawieniu. Z powodu tych zaburzeń zaleca się kontrolę morfologii krwi i obrazu odsetkowego wyjściowo oraz co 2–3 tygodnie przez okres pierwszych 3 mies. po wprowadzeniu leku [1, 2, 4].

Bardzo rzadkim działaniem niepożądanym jest przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny, cholesterolu i trójglicerydów w osoczu. Opisywano wreszcie pojedyncze przypadki zapalenia wątroby i żółtaczki cholestatycznej w pierwszych miesiącach leczenia [2, 5–8].

Ostre cholestatyczne zapalenie wątroby cechuje się świądem skóry, żółtaczką, bolesnością w prawej okolicy podżebrowej i tkliwością palpacyjną wątroby. Występuje hiperbilirubinemia, podwyższona aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej i GGTP, nieraz eozynofilia obwodowa i wydłużenie czasu protrombinowego. Biopsję wątroby wykonuje się rzadko, w przypadkach wątpliwych lub w celu wykluczenia innych przyczyn uszkodzenia wątroby [9]. Objawy kliniczne uszkodzenia komórek wątroby zwykle ustępują stosunkowo szybko, cechy cholestazy utrzymują się w badaniach laboratoryjnych zwykle jeszcze przez wiele miesięcy – u naszej pacjentki w obserwacji 6-miesięcznej objawy ustąpiły całkowicie. W rozpoznaniu różnicowym należy wykluczyć inne przyczyny uszkodzenia wątroby – wirusowe zapalenie wątroby (typu A, B, C, D), niedrożność dróg żółciowych, alkoholową chorobę wątroby, wreszcie niewydolność serca lub niedawno przebyte wstrząsy. W leczeniu najistotniejsze jest niezwłoczne przerwanie podawania leku podejrzanego o wywołanie uszkodzenia wątroby. Stosuje się dietę, wlewy glukozy, kwas ursodeoksycholowy, cholestyraminę lub kolestipol, a także leki przeciwhistaminowe. U osób z nasilonymi objawami hepatotoksyczności konieczna może być plazmafereza. Glikokortykosteroidy znajdują zastosowanie jedynie w polekowym uszkodzeniu wątroby na tle reakcji immunologicznej [10]. W szczególnie ciężkich przypadkach postępowaniem z wyboru jest przeszczepienie wątroby.

W piśmiennictwie znaleziono kilkadziesiąt przypadków cholestatycznego zapalenia wątroby u chorych przyjmują-

cych tiklopidynę przez dłuższy okres, zazwyczaj kilka tygodni. Czasami objawy mogą wystąpić nawet po kilku tygodniach od zakończenia stosowania leku. Nie znaleziono natomiast doniesienia o powikłaniach ze strony wątroby już w pierwszych dniach po jego zastosowaniu. Poza jednym przypadkiem zakończonym zgonem, u wszystkich chorych obserwowano kompletną remisję po odstawieniu tiklopidyny. Patomechanizm zaburzeń pozostaje niejasny, podejrzewa się stymulację komórek T, prawdopodobnie poprzez mechanizm cytotoksyczny, być może mediowany poprzez prostaglandyny. Alternatywą dla stosowania tiklopidyny u chorych wymagających dwóch leków przeciwplatek jest klopidogrel – opisano chorych z wywiadem wcześniejszej żółtaczki cholestatycznej po tiklopidynie, którzy byli następnie leczeni skutecznie i bez powikłań klopidogrelem [11].

Stosowanie leku po zabiegu stentowania tętnic wieńcowych nie budzi wątpliwości. Wytyczne towarzystw europejskich i amerykańskich zalecają oczywiście stosowanie klopidogrelu jako leku skuteczniejszego i lepiej tolerowanego, niemniej do niedawna cena tego preparatu była w Polsce dla większości chorych barierą nie do pokonania. Nie ma natomiast zgodności co do stosowania leku przed planową koronarografią. W niektórych ośrodkach zwyczajową praktyką jest stosowanie leku rutynowo u każdego chorego przygotowywanego do koronarografii, na 3 dni przed planowanym terminem zabiegu – każdy bowiem jest potencjalnym kandydatem do angioplastyki. W dobie dążenia do redukcji kosztów decyzją, czy angioplastyka powinna być odroczone, czy też podjęta bezpośrednio po koronarografii, często zależy od polityki finansowej danego szpitala, a nie od decyzji operatora.

Piśmiennictwo

1. Jacobson AK. Platelet ADP receptor antagonists: ticlopidine and clopidogrel. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004; 17: 55-64.
2. Kawecka-Jaszcz K, Olszanecka A, Loster A. Działania niepożądane leków przeciwplatek w kontekście prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. *Choroby Serca i Naczyń* 2006; 3: 91-104.
3. Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Angiologicznego, Krzysztof Ziąja, Wacław Kuczmik. Zalecenia wewnątrz-naczyniowego leczenia chorób tętnic obwodowych i aorty. *Chirurgia Polska* 2006; 8, 1: 101-10.
4. Waguri N, Yamamoto M. Intrahepatic cholestasis and pure red cell aplasia associated with ticlopidine. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 192-5.
5. Skurnik YD, Tcherniak A, Edlan K, et al. Ticlopidine-induced cholestatic hepatitis. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 371-5.
6. Tsui PT, Lai ST, Leung WS, et al. Prolonged jaundice following percutaneous coronary intervention and ticlopidine therapy. *Hong Kong Med J* 2002; 8: 57-9.
7. Placci A, Melandri G, Ceciloni L, et al. Late-appearing cholestatic icterus after a month of treatment with ticlopidine. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 1240-2.
8. Zdrojewicz Z, Dubiński A, Dworaczek A, et al. Cholestatyczne zapalenie wątroby i ciężka neutropenia w następstwie stosowania tiklopidyny. *Gastroenterologia Polska* 2005; 12: 569-71.
9. Adams L, Jeffrey GP, Deboer B, et al. Ticlopidine-associated cholestatic hepatitis. *Intern Med J* 2002; 32: 359-60.
10. Leone N, Giordanino C, Baronio M, et al. Ticlopidine induced cholestatic hepatitis successfully treated with corticoids: a case report. *Hepato Res* 2004; 28: 109-12.
11. Zeolla MM, Carson JJ. Successful use of clopidogrel for cerebrovascular accident in a patient with suspected ticlopidine-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 939-41.