

Zakrzepowa plamica małopłytkowa – rzadkie powikłanie leczenia klopidogrelem. Opis przypadku

Thrombotic thrombocytopenic purpura – a rare complication associated with clopidogrel therapy.
A case report

Konstanty Szudrzyński, Jerzy Dropiński, Wojciech Szczeklik

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

Abstract

Clopidogrel – a popular antiplatelet drug widely used in treatment of various vascular diseases – is known for its favorable safety profile. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is very rare but serious adverse reaction associated with clopidogrel. We present a case of patient treated with clopidogrel who developed moderate TTP with leukopenia and symptoms of haemorrhagic diathesis.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura, clopidogrel, complication

Kardiologia Polska 2005; 63: 411-413

Wstęp

Klopidogrel i tiklopidyna – pochodne tienopirydyny – są cenionymi lekami przeciwplateletowymi. Hamują one agregację płytek wywołaną przez ADP. Klopidogrel, uważany za lek bezpieczniejszy od tiklopidyny, nie jest całkowicie pozbawiony działań ubocznych. Jednym z nich jest zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP – *thrombotic thrombocytopenic purpura*). Do niedawna zespół ten był utożsamiany niemal wyłącznie z zażywaniem tiklopidyny. Ostatnio jednak doniesiono o pojedynczych przypadkach TTP, związanych ze stosowaniem klopidogrelu.

Przedstawiamy przypadek 50-letniej chorej, u której terapia klopidogrelem powikłana była TTP oraz leukopenią.

Opis przypadku

Pięćdziesięcioletnia kobieta została przyjęta do II Katedry Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum UJ

z powodu narastających objawów płytkowej skazy krwotocznej, leukopenii z neutropenią oraz podwyższonych wartości AspAT, GGTP i CPK.

Pacjentka od 30 lat była leczona metylprednizolonem (16 mg/dz.) z powodu tocznia trzewnego układuowego. Od wielu lat stwierdzano również nadciśnienie tętnicze i mieszaną hiperlipidemię. Dziesięć tygodni przed przyjęciem chora przeszła zawał serca bez załamka Q. Do leczenia włączono wówczas kwas acetylosalicylowy, metoprolol, trandolapril i simwastatynę, utrzymując dotychczasową dawkę metylprednizolonu. Następnie wykonano zabieg plastyki przezskórnej tętnicy okalającej z wszczepieniem stentu, po którym do leczenia dołączono klopidogrel w dawce 75 mg/dobę. Po około 2 tygodniach u chorej wystąpiły objawy osłabienia, nudności, wymioty, bóle mięśni oraz gorączka. Jednocześnie na kończynach górnych i brzuchu pojawiły się liczne zmiany skórne o typie podbiegnięć krwawych, nawracały krwawienia z nosa.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Konstanty Szudrzyński, II Katedra Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków, tel.: +48 12 430 52 66, faks: +48 12 430 52 03, e-mail: konstantys@op.pl

Praca wpłynęła: 28. 12.2004. Zaakceptowana do druku: 20.04.2004

Pacjentkę przyjęto do szpitala rejonowego. Z uwagi na skazę krwotoczną z wtórną anemią przetoczono świeżo mrożone osocze oraz koncentrat krwinek czerwonych. W związku z podejrzeniem zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (D-dimery 1 800 ng/ml, płytki 88 tys./ μ l, INR 1,8) zastosowano heparynę drobno-cząsteczkową. Podano również duże dawki metylprednizolonu: 500 mg/dz. przez 3 doby, następnie 40 mg/dz.

Po 10 dniach hospitalizacji z powodu pogarszającego się stanu ogólnego pacjentkę przeniesiono na Oddział Autoimmunologii i Zaburzeń Hemostazy.

Przy przyjęciu stwierdzono objawy umiarkowanej skazy krwotocznej (krwawienia z nosa, podbiegnięcia krwawe na skórze), a w badaniach laboratoryjnych wzrost INR do 1,92, leukopenię (1 520/ μ l), anemię (erytrocyty 2 800 tys./ μ l), małopłytkowość (82 tys./ μ l) oraz podwyższone AspAT 115 U/l, GGTP 926 U/l, CPK 246 U/l. W związku z podejrzeniem polekowego charakteru zaburzeń, wstrzymano podawanie klopidogrelu. Wobec nasilonych bólów mięśni ze wzrostem CPK oraz laboratoryjnych cech uszkodzenia wątroby, z leczenia wycofano także simwastatynę. Kontynuowano podawanie kortykosteroidów w dużej dawce – metylprednizolon 500 mg/dz. przez pierwsze 2 doby, 250 mg w 3 dobie, następnie 40 mg/dz. W związku z neutropenią zastosowano filgrastim. Zaobserwowano szybką poprawę – normalizację parametrów morfologii i krzepnięcia krwi oraz ustąpienie klinicznych objawów skazy krwotocznej. Do normy powróciły również wartości aminotransferaz i CPK, ustąpiły bóle mięśni, znacznie poprawił się stan ogólny.

Wykonane badania immunologiczne potwierdziły rozpoznanie toczenia trzewnego układowego (dodatnie miano autoprzeciwciał RNP, Sm w mianie 1:240 oraz ds-DNA w mianie 1:10), jednak prawidłowe wyniki oznaczeń białka C-reaktywnego oraz składników dopełniacza C3c i C4 wykluczyły zaostrzenie choroby układowej jako przyczynę obserwowanych zmian hematologicznych. Pacjentkę wypisano do domu w stanie dobrym w 11 dobie.

Dyskusja

Pochodne tienopirydyny znalazły w ostatnich latach szerokie zastosowanie w zapobieganiu i leczeniu chorób z kręgu miażdżycy. Pierwszym wprowadzonym lekiem z tej grupy była tiklopidyna, ostatnio w znacznym stopniu zastąpiona przez klopidogrel – lek o udowodnionej skuteczności i rzadkich działaniach niepożądanych. Korzystne działanie klopidogrelu potwierdzono w wielu szeroko zakrojonych badaniach klinicznych (np. CAPRIE, CURE, PCI-CURE) [1–3]. Klopidogrel stał się lekiem pierwszego rzutu w ostrych zespołach wieńcowych, szczególnie u chorych poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym.

Jednym z najczęstszych działań ubocznych tienopirydyn są powikłania krwotoczne, niebezpieczne u chorych wymagających pilnego wszczęcia pomostów aortalno-wieńcowych [4]. Dodatkowym, względnie częstym efektem niepożądanym opisywanym przy stosowaniu tiklopidyny jest leukopenia z neutropenią.

Klopidogrel dużo rzadziej wywołuje takie zaburzenia, choć donoszono nawet o pojedynczych śmiertelnych przypadkach supresji szpiku. Jeszcze rzadszym, choć bardzo poważnym powikłaniem leczenia tienopirydynami jest zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP – *thrombotic thrombocytopenic purpura*), w szczególnie ciężkich przypadkach przebiegająca z zespołem hemolityczno-mocznicowym (TTP-HUS – *thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome*). U podstaw TTP leży uszkodzenie drobnych naczyń z mikrozakrzepicą i wtórną małopłytkowością oraz anemią, w najcięższych postaciach z masywną hemolizą prowadzącą do niewydolności nerek.

Kryteria rozpoznania TTP to: małopłytkowość, anemia wskutek mikroangiopatii oraz gorączka [5]. W patogenezie TTP postuluje się 2 mechanizmy: (a) zahamowanie przez autoprzeciwciała w klasie IgG metaloproteiny (ADAMTS13) rozkładającej czynnik von Willebranda oraz (b) stymulowanie apoptozy komórek śródbłonka kapilar poprzez wstrzymanie produkcji macierzy zewnątrzkomórkowej za pośrednictwem proteazy aktywowanej przez mitogen (MAPK) [5, 6].

W leczeniu stosuje się świeżo mrożone osocze, w cięższych przypadkach także plazmaferezę. Niejasna pozostaje nadal rola kortykosteroidów. Przeżywalność w zespole TTP wynosi około 70%, wczesne zastosowanie plazmaferezy zwiększa ten odsetek do 100% [7]. Częstość TTP przy leczeniu tiklopidyną szacuje się na 1:1 650–1:5 000 [8]. Spośród co najmniej kilkunastu milionów osób leczonych dotychczas klopidogrelem zaledwie u kilkudziesięciu stwierdzono TTP.

Objawy niepożądane wystąpiły u opisywanej chorej około 14 dni po włączeniu klopidogrelu, co pozostaje w zgodzie z piśmiennictwem światowym [8]. Spełnione były również wszystkie kryteria rozpoznania TTP. Natomiast obserwowane zaburzenia krzepnięcia były niecharakterystyczne dla TTP.

Choroba opisywanej pacjentki miała lekki przebieg. Poprawa nastąpiła szybko po zastosowaniu kortykosteroidów oraz niezwłocznym odstawieniu klopidogrelu i simwastatyny. W diagnostyce różnicowej braliśmy pod uwagę zaostrzenie toczenia trzewnego układowego, jednak wyniki badań immunologicznych wykluczyły taką ewentualność.

Przypadek niniejszy wskazuje na realną możliwość wystąpienia objawów niepożądanych przy zażywaniu klopidogrelu. Ponieważ są to objawy bardzo rzadkie,

rozpoznanie może być trudne, zwłaszcza u pacjentów z innymi współistniejącymi chorobami. Ponadto w niektórych przypadkach objawy niepożądane mogą mieć wyjątkowo ciężki przebieg, z zagrożeniem życia włącznie. Opisany przypadek wskazuje na celowość rutynowego wykonywania kontrolnych badań morfologii krwi obwodowej po 14 dniach leczenia klopidogrelem, podobnie jak w przypadku tiklopidyny.

Piśmiennictwo

1. Cannon CP, CAPRIE Investigators. Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherothrombosis (CAPRIE trial). *Am J Cardiol* 2002; 90: 760-2.
2. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682-7.
3. Wodlinger AM, Pieper JA. The role of clopidogrel in the management of acute coronary syndromes. *Clin Ther* 2003; 25: 2155-81.
4. Englberger L, Faeh B, Berdat PA, et al. Impact of clopidogrel in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 96-101.
5. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2004; 407-23.
6. Mauro M, Zlatopolskiy A, Raife TJ, et al. Thienopyridine-linked thrombotic microangiopathy: association with endothelial cell apoptosis and activation of MAP kinase signalling cascades. *Br J Haematol* 2004; 124: 200-10.
7. Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, et al. Clopidogrel-associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. *Stroke* 2004; 35: 533-7.
8. Paradiso-Hardy FL, Papastergiou J, Lanctot KL, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel: further evaluation. *Can J Cardiol* 2002; 18: 771-3.