

# Neobvyklá komplikace po aortokoronárním bypassu: akutní cholestatická hepatitida a agranulocytóza indukovaná tiklopidinem a simvastatinem u pacienta s alergií na salicyláty

J. Málková<sup>1</sup>, I. Hoffmanová<sup>2</sup>, J. Knot<sup>1</sup>, J. Votava<sup>3</sup>

<sup>1</sup> III. interní – kardiologická klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC

<sup>2</sup> II. interní klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

<sup>3</sup> Kardiochirurgická klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta prof. MUDr. Zbyněk Straka, CSc.

Předneseno na semináři Kardiocentra 3. LF UK a FN Královské Vinohrady v Praze v roce 2004.

**Souhrn:** Popsán je neobvyklý případ – neutropenie s agranulocytózou a akutní cholestatické hepatitidy u pacienta s alergií na salicyláty krátce po aortokoronárním bypassu vyvolané podáváním tiklopidinu a simvastatinu.

**Klíčová slova:** tiklopidin – simvastatin – aortokoronární bypass – klopidogrel – agranulocytóza – cholestatická hepatitida

**A rare complication after aortocoronary bypass: acute cholestatic hepatitis and agranulocytosis induced by ticlopidin and simvastatin in patients allergic to salicylates**

**Summary:** Unusual case of acute cholestatic hepatitis and agranulocytosis associated with the use of antiplatelet agent ticlopidine and simvastatine in patient with ASA intolerance after CABG is reported.

**Keywords:** ticlopidine – simvastatin – aortocoronary – bypass – clopidogrel – agranulocytosis – cholestatic hepatitis

Součástí sekundární prevence po aortokoronárním bypassu je podávání antiagregačních látek (kyseliny acetylsalicylové) a hypolipidemik (statinů). Podávání obou skupin léků je velmi rozšířeno a jsou velmi účinné.

Léky však mohou mít také nežádoucí vedlejší účinky, které někdy i převáží výhody podávání.

## Popis případu

69letý nemocný, s alergií na kyselinu acetylsalicylovou v anamnéze, byl operován dne 18. 1. 2003 pro nestabilní anginu pectoris a koronarograficky zjištěné významné stenózy dvou koronárních tepen.

Jeho otec zemřel v 78 letech na infarkt myokardu, matka v 65 letech

na leukemii. Kromě hypertenze byl jeho fyzikální nález před operací v mezích normy: výška 175 cm, váha 80 kg, Body Mass Index 26,1, krevní tlak 155/85 mm Hg, tepová frekvence 70/min. Echokardiografie prokázala normální funkci a kinetiku levé komory srdeční, ejekční frakce levé komory (EF) byla 60 %.

**Koronarografie:** pravotyp, nemoc jedné tepny, významná proximální bifurkační stenóza ramus interventricularis anterior (RIA) 80 % a ramus diagonalis (RD): odstupová stenóza 90 %.

**Operace:** bypass mammarocoronarius ad RIA (left internal mammarian artery – LIMA), revisio RD.

Pacient byl propuštěn týden po operaci z Kardiochirurgické kliniky

a dostal následující medikaci: Tagren (tiklopidin) 2krát denně 250 mg (důvod: alergie na salicyláty); Vasocardin (metoprolol) 2krát denně 50 mg a Simgal (simvastatin) 10 mg 1 tbl. na noc. Užíval ještě antibiotikum Ciprinol 500 mg po 12 hod. (důvod: subfebrilní teploty od 4. pooperačního dne).

**Výběr z laboratorních výsledků při propuštění z Kardiochirurgické kliniky:** bilirubin 7,5 μmol/l, ALT 0,78 μkat/l, AST 0,37 μkat/l, krevní obraz: Hb 10,6 g/dl, HCT 0,308, ery 3,33 × 10<sup>12</sup>/l, leuko 7,7 × 10<sup>9</sup>/l, trombo 272 × 10<sup>9</sup>/l.

**Propouštěcí diagnóza:** ICHS, nemoc jedné tepny, syndrom nestabilní anginy pectoris. Stav po mammaroko-

Tab. 1. Biochemická vyšetření.

	(v závorce normální hodnoty)
bilirubin	52,2 $\mu\text{mol/l}$ (22)
ALT	9,97 $\mu\text{kat/l}$ (0,75)
AST	4,07 $\mu\text{kat/l}$ (0,75)
ALP	15,12 $\mu\text{kat/l}$ (2,29)
GMT	23,24 $\mu\text{kat/l}$ (1,77)
CRP	55,2 $\text{mg/l}$ (12)
cholesterol	4,29 $\text{mmol/l}$ (do 5,2)
triacylglyceroly	1,2 $\text{mmol/l}$ (do 1,7)
CK	0,22 $\mu\text{kat/l}$ (do 3,2)

ronárním bypassu ad RIA (LIMA). Hypercholesterolemie. Alergie na salicyláty. Chronická rinitida.

Při kontrole ve 4. týdnu po operaci se necítil dobře. Trpěl nechutenstvím, od operace zhubl 12 kg, byl ikterický, unavený, zesláblý. V klinickém obraze dominovala kromě ikteru únava.

Laboratorní nález je uveden na následujících tabulkách: tab. 1 (biochemie) a tab. 2 (hematologie).

Sonografické vyšetření břicha ukázalo normální nález. Pak jsme vyloučili hepatitidu typu A, B, C, aktivní EB virózu a aktivní cytomegalovou infekci. Jaterní biopsii a sternální punkci si nemocný nepřál. Nálezy byly hodnoceny jako toxická jaterní léze s intrahepatální cholestázou a toxická agranulocytóza jako poléková reakce na kombinaci tiklopidinu se simvastatinem.

Na vzniku hepatopatie se kromě léků mohla podílet i operace v mimořádném oběhu, celková anestezie, léčba ciprofloxacinem (1–2 % ciprofloxacinu se vylučují žlučí) a v pooperačním období přiznaná mírná konzumace alkoholu. K celkové anestezii kromě myorelaxancií a analgetika (Ultiva – remifentanyl) bylo použito inhalační anestetikum Isofluran vhodné pro rizikové pacienty s poškozením jater, ledvin, u diabetiků apod.

Rozvoj agranulocytózy způsobil tiklopidin.

Pacientovi byly ihned vysazeny uvedené léky (tiklopidin a simvastatin). Byl léčen nízkomolekulárním

heparinem (Fraparine 0,6 ml

1krát denně s.c.) a hepatoprotektivem (Essentiale forte N 3krát 2 kapsle). Po normalizaci krevního obrazu byla zahájena léčba klopido-grelem (Plavix) a ukončeno podávání nízkomolekulárního heparinu. Nemocný byl léčen v domácím prostředí a v období agranulocytózy byl afebrilní a bez známek infektu. Po 2 týdnech došlo k normalizaci krevního obrazu a po 12 týdnech k normalizaci biochemických nálezů, k ústupu únavy a přírůstku hmotnosti.

### Diskuse

69letý nemocný, po akutním aortokoronárním bypassu pro nestabilní anginu pectoris a významnou proximální stenózu jedné koronární tepny, dostal po propuštění z Kardiochirurgické kliniky pro alergii na salicyláty tiklopidin (Tagren). Současně byl ordinován simvastatin (Simgal). Do 4 týdnů vznikla agranulocytóza a toxická hepatopatie.

Simvastatin podléhá v játrech významnému „first pass efektu“. Je metabolizován přes cytochromový systém CYP 450, izoenzym 3A4 a vylučován převážně žlučí (70–95 %), tak jako ostatní statiny s výjimkou pravastatinu a fluvastatinu. Hepatotoxicita se mezi nežádoucími účinky statinů popisuje asi v 1 %.

Nežádoucí účinky statinů jsou častější v následujících případech: pokročilý věk (zvláště nad 80 let, ženy více než muži), malá gracidní posta-

Tab. 2. Hematologická vyšetření.

Krevní obraz	
WBC	$2,4 \times 10^9/\text{l}$
• segmenty	0 %
• tyčka	0 %
• eozinofily	15 %
• bazofily	3 %
• monocyty	27,5 %
• lymfocyty	54,5 %
• plazmatické buňky	0 %
• PLT	$243 \times 10^9/\text{l}$
RBC	$3,93 \times 10^{12}/\text{l}$
HBG	125 g/l
HCT	0,358

va, multisystémová onemocnění, perioperační období a současné užívání jistých léků.

Statiny jsou kontraindikovány u akutních a chronických jaterních chorob nebo při nevysvětlitelném zvýšení jaterních testů. Podávání by mělo být přerušeno u pacientů v těžkých stavech, např. u sepse, hypotenze, velkých operací, po traumatech nebo u těžkých poruch metabolických, endokrinních a elektrolytových [2].

Tiklopidin není metabolizován systémem CYP 450 3A4. Neutropenie, respektive tiklopidinem indukovaná agranulocytóza, je mezi nežádoucími účinky tiklopidinu popisována ve 2,4 %. Ukazuje se, že více než 8 % tiklopidinu je metabolizováno v aktivních neutrofilech za vzniku toxických metabolických forem (thiofen-S-chlorid) [3]. V některých zemích byl již tento lék zcela stažen pro změny v krevním obraze. Např. v Kanadě byl již před 4 roky nahrazen klopido-grelem. U nás se podává, protože je laciný.

Nežádoucím účinkem tiklopidinu je i toxická hepatopatie. V literatuře jsme našli několik odkazů na tiklopidinem indukované případy akutní cholestatické hepatitidy. Jeden případ byl popsán u 72letého muže, který dostal tiklopidin po koronární angioplastice a implantaci stentu pro nestabilní anginu pectoris [4]. Další případ byl popsán u 77leté ženy, která dostala tiklopidin pro moz-

kový infarkt. U ní se rozvinula jednak tiklopidinem indukovaná intrahepatická cholestáza a aplastická anémie [5]. Práce z Izraele popisuje dva případy tiklopidinem indukované cholestatické hepatitidy po koronární angioplastice [6].

Od doby zavedení Aspirinu (kyselina acetylsalicylová – ASA) v roce 1950 se objevilo mnoho dalších léků s protideštičkovým účinkem (ASA je inhibitor cyklooxygenázy, a tím tromboxanem A2 indukované agregece destiček). Jen některé se ukázaly účinnější v některých klinických situacích. Tiklopidin a jeho biochemický analog klopidoogrel blokují ADP indukovanou agregaci destiček. Klopidoogrel, schválený v roce 1997 pro prevenci trombotických komplikací aterosklerózy, má však méně nežádoucích účinků než tiklopidin a je vhodnější u intolerance aspirinu [7]. Srovnávací studie prokázala větší benefit klopidoogrelu u podskupin pacientů s vyšším rizikem: pacienti po aortokoronárním bypassu, s anamnézou recidivující koronární příhody, s vícečetným cévním postižením (karotidy, periferní tepny), s diabetem, hypercholesterolemií. Je stejně bezpečný jako ASA, ale je dražší [8].

The Antithrombotic Trialists Collaboration group publikovala v roce 2002 metaanalýzu studií, která prokázala 22% snížení rizika všech vaskulárních příhod u pacientů s antiagregační terapií [9]. V našem písemnictví se tímto problémem zabývali Špinar a Vítovec [10].

Podle studie CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) je u pacientů po srdeční operaci klopidoogrel účinnější v redukci rizika recidivy ischemické příhody a má nižší riziko krvácení [7]. Studie CLASSICS (Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study) prokázala nižší výskyt komplikací po klopidoogrelu než při léčbě tiklopidinem [11].

U našeho pacienta zřejmě šlo o významný nepříznivý efekt tiklopidinu

**Tab. 3. Nežádoucí účinky (podle Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, August 2004).**

Hematologické změny při terapii klopidoogrem a tiklopidinem	klopidoogrel	tiklopidin
neutropenie	14	26
agranulocytóza	4	22
jiná leukopenie	4	6
trombocytopenie	42	19
trombocytopenická purpura	4	5
pancytopenie	1	2
anémie	19	4
celkový počet pacientů	460	181
celkový počet předpisů v milionech	4,0	

– **hematologický:** neutropenie a agranulocytóza, a **hepatologický:** intrahepatická cholestáza.

Kombinace se statinem mohla přispět, i když léková interakce tiklopidinu se statiny je popsána pouze u fluvastatinu (zvýšení hladiny inhibič 2C9) [11].

### Závěr

Popsali jsme neobvyklý případ komplikace po aortokoronárním bypassu – neutropenie s agranulocytózou a akutní cholestatická hepatitida u pacienta krátce po aortokoronárním bypassu, podmíněné podáváním tiklopidinu a statinu.

Doporučeným řešením tedy je v případě přecitlivělosti na ASA podání klopidoogrelu, který má méně hematologických nežádoucích účinků (tab. 3). Klopidoogrel je také vhodnější podávat u podskupin rizikových pacientů.

Kromě hematologických nežádoucích účinků může tiklopidin způsobit také akutní hepatopatie.

### Literatura

1. Golomb BA. Statin Adverse Effects: Implications for the Elderly. *Geriatric Times* 2004; V/3, 2–6.
2. Gotto A, Pownall H. Manual of Lipid Disorders. Reducing the Risk for Coronary Heart Disease. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams Wilkins 2002; 318–319.
3. Liu ZC, Uetrecht JP. Metabolism of ticlopidine by activated neutrophils: implica-

- tions for ticlopidine-induced agranulocytosis. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 723–730.
4. Gandolfi A, Mengoli M, Rota E et al. Ticlopidine-induced acute cholestatic hepatitis. A case report. *Recenti Prog Med* 2004; 95: 96–99.
5. Waguri N, Yamamoto M. Intrahepatic cholestasis and pure red cell aplasia associated with ticlopidine. *Eur J Intern Med* 2003; 5: 192–195.
6. Skurnik YD, Tcherniak A, Edlan K et al. Ticlopidine-induced cholestatic hepatitis. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 371–375.
7. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT et al. Superiority of Clopidogrel versus Aspirin in Patients With Prior Cardiac Surgery. *Circulation* 2001; 103: 363–368.
8. Hirsch J, Bhatt DL. Comparative Benefits of Clopidogrel and Aspirin in High Risk Patient Populations. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2106–2110.
9. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–88.
10. Špinar J, Vítovec J. ASA – je nám vše jasné? *Vnitř Lék* 2002; 48: 781–790.
11. Vítovec J, Špinar J et al. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha: Grada Publishing 2004: 130–131, 179.

doc. MUDr. Jana Málková, CSc.

www.fnkv.cz

e-mail: malkova@fnkv.cz

Doručeno do redakce: 11. 2. 2005

Přijato po recenzi: 13. 5. 2005