

Strokovni prispevek/Professional article

AGRANULOCITOZA IN MAKULOPAPULOZNI IZPUŠČAJ PO ZDRAVLJENJU S TIKLOPIDINOM – PRIKAZ PRIMERA

AGRANULOCYTOSIS AND MACULOPAPULAR RASH AFTER TREATMENT WITH TICLOPIDINE – CASE REPORT

Janja Blatnik¹, Gorazd Lešničar¹, Branko Šibanc¹, Stella Cvitan¹, Harry Strokol²

¹ Oddelek za infektivne bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

² Oddelek za sistemske in presnovne bolezni, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

Prispelo 2002-09-10, sprejeto 2002-11-12; ZDRAV VESTN 2003; 72: 15-7

Ključne besede: inhibitor agregacije trombocitov; nevtropenija; agranulocitoza; trombocitopenija; anemija

Izveček – Izhodišča. Tiklopidin je eden izmed antitrombotikov, ki so indicirani pri bolnikih, pri katerih je povečana možnost nastajanja trombotičnih zapletov: pri bolnikih po trombotičnih inzultih, možganski kapi, prehodni ishemijski možganov in pri bolnikih z nestabilno angino pectoris oziroma žilnimi obvodni koronarnih in perifernih arterij. Slabost zdravljenja s tiklopidinom so razmeroma pogosti zapleti, od resnejših opisujejo zlasti nevtropenijo.

Bolnik in zdravljenje. Predstavljena je 70-letna bolnica, pri kateri sta se po štiri tedne trajajočem zdravljenju s tiklopidinom pojavila agranulocitoza in kožni izpuščaj. Po ukinitvi zdravljenja s tiklopidinom in spodbuditvi granulopoeze z lenograstimom sta agranulocitoza in anemija izzveneli v enem tednu, izpuščaj pa teden dni pozneje.

Zaključki. Tiklopidin je zaradi pogostih hudih neželenih učinkov kot antiagregacijsko zdravilo indiciran le še redko, vsekakor pa še takrat, ko zdravljenje z aspirinom ni mogoče.

Uvod

Tiklopidin zmanjša nevarnost za trombotične zaplete pri bolnikih po možganski kapi, prehodni ishemijski možganov, kjer je profilaksa z aspirinom kontraindicirana (1, 2). Zdravilo je indicirano tudi pri bolnikih z nestabilno angino pectoris ter pri bolnikih z žilnimi obvodni koronarnih in perifernih arterij (3). Zapleti zdravljenja s tiklopidinom so lahko hudi in so opisani v navodilih proizvajalca (4).

Tiklopidin so začeli uporabljati v klinični praksi leta 1980 (5). Leta 1994 so prvič opisali pri zdravljenju s tiklopidinom hudo nevtropenijo in sepsa, ki je bila usodna za bolnika. Nevtropenija se je pojavila po sedmih tednih zdravljenja. Povzročitelja sepse pa sta bili *Escherichia coli* in *Citrobacter species* (1).

Posebno skrben nadzor je potreben pri bolnikih s prizadetostjo delovanja ledvic, ki dobivajo tiklopidin, saj pri njih nevtropenija napreduje še nekaj dni po ukinitvi zdravljenja zaradi počasnejšega izločanja zdravila (1).

Key words: platelet aggregation inhibitor; neutropenia; agranulocytosis; thrombocytopenia; anemia

Abstract – Background. Ticlopidine is one of inhibitors of platelet aggregation indicated for reducing the risk of thrombotic stroke in patients who have experienced thrombotic stroke, ischemic attacks, unstable angina pectoris, coronary artery stenting and peripheral vascular bypass grafting. The weak point of this treatment are many serious adverse effects, the most serious of them being neutropenia.

Patient and therapy. We report a case of a 70-years old woman who developed agranulocytosis and skin rash by the end of the 4-week therapy with ticlopidine. After discontinued therapy with ticlopidine and when lenograstim was administered, agranulocytosis, anemia and rash subsided in one week.

Conclusions. As ticlopidine is associated with serious complications, its application has to be reserved for those patients who are intolerant to aspirin therapy.

Najpogostejši neželeni učinek zdravljenja s tiklopidinom je driska, ki se pojavlja pri 2% bolnikov, sledi kožni izpuščaj (1%) (5). Driska nastopi običajno tretji do četrti teden zdravljenja. Je posledica apoptoze epitelnih celic tankega črevesa, medtem ko je sluznica debelega črevesa nespremenjena. Driska preneha hitro po ukinitvi zdravila, medtem ko mikroskopske spremembe sluznice črevesa izzvenijo šele po 2–4 mesecih (6).

Ob zdravljenju s tiklopidinom so bili redkeje opisani zapleti, kot so prizadetost jeter (7), aplastična anemija, pancitopenija (8) in trombotična trombocitopenična purpura (9).

Prikaz primera

Sedemdesetletno bolnico S. H. smo sprejeli septembra l. 1999 na Oddelek za infektivne bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje zaradi ognjoka desne spodnje veke z znaki sistemske bakterijske okužbe. Mesec dni pred sprejemom na naš oddelek so jo zaradi

alergije na aspirin začeli zdraviti s tiklopidinom, ki ga je jemala 250 mg dvakrat na dan. Zaradi nestabilne angine pectoris je poleg tiklopidina že več let dobivala še enalapril in metoprolol.

Ob sprejemu v bolnišnico je bila prizadeta in je imela visoko telesno temperaturo. Ob desni spodnji veži je imela manjši ognojek. Kirurško zdravljenje ognjoka ni bilo potrebno. Na koži trupa in udov je bil makulopapulozni izpuščaj, ki je bil blago srbeč. Število trombocitov v krvi je bilo normalno.

V krvni sliki smo na dan sprejema v bolnišnico ugotovili število levkocitov: $1,0 \times 10^9/L$; diferencialna krvna slika: limfociti 88%, monociti 12%, granulociti 0%, število eritrocitov: $1,5 \times 10^{12}/L$, koncentracija hemoglobina: 113 g/L, število retikulocitov 12, število trombocitov: $156 \times 10^9/L$. Izsledke citološkega pregleda kostnega mozga je pokazal zavrti mielopoze z odsotnostjo granulocitov in pomnožitvijo celic rdeče vrste. Bolnico smo zaradi agranulocitoze in znakov okužbe začeli zdraviti s širokospektralnimi antibiotiki (ceftazidim in gentamicin) ter s flukonazolom. Ukinili smo zdravljenje s tiklopidinom, saj smo predvidevali, da sta agranulocitoza in kožni izpuščaj posledica njegovega delovanja. Po prejetju izsledka citološke preiskave kostnega mozga smo uvedli zdravljenje z granulopoetinom – lenograstimom subkutano enkrat na dan v odmerku 5 µg/kg telesne mase. Prejela je le tri odmerke in že po prvem so se začeli v periferni krvi pojavljati posamezni granulociti. Peti dan bolnišničnega zdravljenja je bilo število nevtrofilcev že v normalnem območju: število levkocitov: $4,1 \times 10^9/L$; diferencialna bela krvna slika: segmentirani granulociti 68%, nesegmentirani granulociti 8%, limfociti 14%, monociti 10%, število eritrocitov $2,71 \times 10^{12}/L$, koncentracija hemoglobina: 102 g/L, MCV: 102,00 fl, MCH: 36,90 pg, MCHC: 361,00 g/L, hematokrit 0,18.

Po štirih dneh zdravljenja je bolnica postala afebrilna, lokalno se je vnetje na veži umirilo. Anemija, ki je spremljala agranulocitozo, je bila makrocitna ob še normalnih vrednostih folne kisline in vitamina B₁₂ v serumu. Indirektni Coombsov preizkus je bil pozitiven in pri segrevanju vzorca krvi se je število eritrocitov nekoliko povečalo. Število trombocitov je bilo ves čas v normalnem območju.

Po tednu dni je bolnica zdravljenje nadaljevala na odseku za hematologijo in revmatologijo Oddelka za sistemske in presnovne bolezni Splošne bolnišnice Celje. Izpuščaj in anemija sta izzveneli po 14 dneh. Histološke preiskave izrezanega vzorca spremenjene kože so ovrgle sum na sistemski lupus eritematosus, na katerega je pomislil internist. Nadaljnji pregledi pri internistu, ki je opravil UZ srca in Doppler ven spodnjih udov niso potrdili organskih sprememb, ki bi z veliko verjetnostjo napovedovali trombembolične zaplete.

Razpravljanje

Preiskave o tiklopidinu omenjajo nevtropenijo kot resnejši neželeni učinek zdravila. V Kanadi se je nevtropenija pojavila pri 0,9% bolnikov, ki so dobivali tiklopidin (1). Tovarna Hoffmann-La Roche, ki je proizvajalec tiklopidina (preparat je registriran v Ameriki), je v klinični raziskavi, ki je zajela 2048 oseb, ki so dobivale tiklopidin, ugotovila nevtropenijo pri 2,4% bolnikov, agranulocitozo pa pri 0,8% bolnikov. Ti bolniki so dobivali tiklopidin v običajnem odmerku, to je 250 mg dvakrat na dan. Pri večini je nevtropenija po ukinitvi zdravila izzvenela in pogosto niso imeli kliničnih znakov, ki bi opozarjali nanjo (1). V posameznih primerih, ki so se končali s smrtjo, je bila vzrok za smrt najpogosteje neobvladljiva okužba in redkeje masivna krvavitev (11). V Sloveniji so bili doslej Centru za zastrupitve v Kliničnem centru Ljubljana prijavljeni štirje zapleti zdravljenja s tiklopidinom (Tagren – Krka) – 2-krat agranulocitoza in 2-krat trombotična trombocitopenična purpura.

Pri naši bolnici se je zaplet zdravljenja s tiklopidinom zaključil brez trajnih posledic. Nevtropenija se pojavlja po enem do treh mesecih jemanja zdravila in običajno preneha tri tedne po ukinitvi le-tega (1). Pri naši bolnici je agranulocitoza nastopila štiri tedne po uvedbi zdravila, izzvenela pa je s pomočjo podpornega zdravljenja (Neupogen) v tednu dni. Proizvajalec tiklopidina daje jasna navodila o rednem spremljanju vrednosti krvne slike vsakih 14 dni oziroma prvih tri mesece zdravljenja. Če se pojavijo znaki okužbe oziroma v primeru zmanjšanja števila levkocitov, morajo biti kontrole pogostejše (2). Tiklopidin je treba ukiniti, ko se število levkocitov zmanjša pod $1,2$

$\times 10^9/L$ oziroma ko se zmanjša število trombocitov pod $80 \times 10^9/L$ (2).

Mehanizem nevtropenije ni jasen. Predvidevajo, da obstaja več vrst mehanizmov, ki so odgovorni za različne stopnje nevtropenije (2). Verjetno deluje tiklopidin neposredno zaviralno na krvne celice kostnega mozga (2). Opisane so tudi domneve o delovanju tiklopidina na kostni mozeg po dveh poteh: ena je direktno toksično delovanje prek povečanja sinteze prostaglandina E₁, druga pa prek imunskih mehanizmov (11).

Haynes in sodelavci so opisali dve obliki nevtropenije v poteku zdravljenja s tiklopidinom:

1. Težja, ki se razvije že zgodaj v poteku in ni odvisna od odmerka zdravila;
2. Blaga, ki se pogosteje pojavi kasno in četudi zdravljenje nadaljujemo, pogosto spontano izzveni (12).

Nevtropenija se lahko pojavi šele nekaj tednov po ukinitvi zdravljenja s tiklopidinom. Razlaga za to je v farmakokinetiki opisanega zdravila, saj se s podaljševanjem časa zdravljenja klirens zdravila postopno znižuje. Tako znaša po enkratnem odmerku 250 mg tiklopidina razpolovni čas zdravila 7,9–12,7 ure, po 21 dneh rednega zdravljenja pa 91–98 ur (2).

V primeru razvoja pancitopenije se najprej zmanjša število nevtrofilcev, nato sledi zmanjševanje števila eritrocitov in nato še števila trombocitov (8). V fazi izboljševanja funkcije kostnega mozga se najprej poveča vrednost nevtrofilcev, šele nato sledi zvečanje števila eritrocitov in trombocitov (11).

Redek opisani zaplet zdravljenja s tiklopidinom, ki se pogosto konča smrtno, je trombotična trombocitopenična purpura, ki se je najpogosteje razvila že po dveh tednih zdravljenja (9). Pri tem zapletu se razvija trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija. Posledice so nevrološke motnje, motnje v delovanju ledvic in vročinsko stanje (9). Tudi tu mehanizem nastanka ni pojasnjen. Zdravimo jo s plazmaferezo. Francoski avtorji so opisali dva primera, pri katerih je ob zdravljenju s tiklopidinom prišlo do rupture vranice. Ker drugega razloga niso našli, so rupturo vranice pripisali zapletu zdravljenja s tiklopidinom (13).

Pri naši bolnici smo agranulocitozo ocenili kot zaplet zdravljenja s tiklopidinom, saj je po ukinitvi zdravila začelo število granulocitov že po nekaj dneh naraščati. Kmalu za tem sta izzveneli anemija in makulopapulozni kožni izpuščaj.

V Splošni bolnišnici Celje od l. 2000, tudi zaradi omenjenega zapleta, po priporočilu Komisije za zdravila tiklopidina ne uporabljamo več.

Tiklopidin (Tagren – Krka) je relativno drago antiagregacijsko zdravilo. Je desetkrat dražji od acetilsalicilne kisline (Aspirina 100 – Bayer Pharma) in trikrat cenejši od klopidogrela (Plavix – Lek) ter petnajstkrat cenejši od parenteralnega anti-trombotika tirofibana (Aggrastat – Merck & Dohme).

Zaključki

Kljub skrbnemu nadzoru bolnika lahko tiklopidin povzroči življenjsko ogrožajoče zaplete. Redka huda zapleta sta aplastična anemija in trombotična trombocitopenična purpura. Pogostejši zaplet je nevtropenija in celo agranulocitoza, ki smo jo zasledili tudi pri naši bolnici. Ob zdravljenju s tiklopidinom je treba pri bolnikih, ki nimajo kliničnih znakov za zaplete, vsaj prve tri mesece zdravljenja vsaka dva tedna kontrolirati krvno sliko, nekateri pa svetujejo še mesec dni dlje. Občasno je treba opraviti tudi jetrne preiskave, saj lahko tiklopidin povzroči hepatopatijo. Bolniki morajo biti opozorjeni, da ob znakih krvavitve, kožnih izpuščajih ali znakih okužbe takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Najvažnejše priporočilo je, da se tiklopidin kot antiagregacijsko zdravilo predpiše le bolnikom, ki zaradi alergije ali neželenih učinkov ne morejo dobivati acetilsalicilne kisline oziroma imajo kljub temu zdravljenju trombotične epizode. Tiklo-

pidin naj bo le izjemoma zdravilo za preprečevanje trombotičnih procesov.

Literatura

- Carlson JA, Maesner JE. Fatal neutropenia and thrombocytopenia associated with ticlopidine. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1236-8.
- Farver DK, Hansen LA. Delayed neutropenia with ticlopidine. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1344-6.
- Chen DK, Kim JS, Sutton DMC. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine use. A report of 3 cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1999; 159: 311-4.
- Arky R, Davidson CS. Physicians' desk reference. 53th ed. Montvale: Medical Economics Company, 1999: 2713-6.
- Kao TW, Hung CC, Chen YC, Tien HF. Ticlopidine-induced aplastic anemia: Report of three Chinese patients and review of the literature. *Acta Haematol* 1997; 98: 211-3.
- Berrebi D, Sautet A, Flejou JF, Dauge MC, Peuchmaur M, Potet F. Ticlopidine induced colitis: a histopathological study including apoptosis. *J Clin Pathol* 1998; 51: 280-3.
- Wegmann C, Münzenmaier R, Dormann AJ, Huchzermeyer H. Ticlopidin-induzierte akute cholestatische Hepatitis. *Dtsch Med Wschr* 1998; 123: 146-50.
- Mallet L, Mallet J. Ticlopidine and fatal aplastic anemia in an elderly woman. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1169-71.
- Preložnik-Zupan I, Zupan I. Trombotična trombocitopenična purpura po tiklopidinu. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 809-11.
- Lesesve JF, Callat MP, Lenormand B et al. Hematological toxicity of ticlopidine. *Am J Hematol* 1994; 47: 149-50.
- Yeh SP, Hsueh EJ, Wu H, Wang YC. Ticlopidine-associated aplastic anemia. A case report and review of literature. *Ann Hematol* 1998; 76: 87-90.
- Haynes RB, Sandler RS, Larons EB, Pater JL, Yatsu FM. A critical appraisal of ticlopidine, a new antiplatelet agent. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1376-80.
- Loizon P, Nahon P, Founti H, Delecourt P, Rodor F, Jouglard J. Rupture spontanée de la rate sous Ticlopidine. A propos de deux observations. *J Chir* 1994; 131: 371-4.
- Haas WK, Easton JD, Adams HP et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-7.
- Ono K, Kurohara K, Yoshihara M, Shimamoto Y, Yamaguchi M. Agranulocytosis caused by ticlopidine and its mechanism. *Am J Hematol* 1991; 37: 239-42.
- Ito MK, Smith AR, Lee ML. Ticlopidine: a new platelet aggregation inhibitor. *Clin Pharm* 1992; 11: 603-17.
- Hershey LA. Stroke prevention in women: role of aspirin versus ticlopidine. *Am J Med* 1991; 91: 288-92.

V tej številki so sodelovali:

prof. dr. Tadej Battelino, dr. med., specialist pediater, Pediatrična klinika, KC Ljubljana
 Maja Benca, štud. med., MF Ljubljana
 Vojko Berce, dr. med., specialist pediater, Otroški oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota
 Pavle Berden, dr. med., specialist radiolog, Inštitut za radiologijo, KC Ljubljana
 Janja Blatnik, dr. med., specialistka pediatrija, Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje
 asist. mag. Nina Bratanič, dr. med., specialistka pediatrija, Pediatrična klinika, KC Ljubljana
 prof. dr. Metka Budihna, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, MF Ljubljana
 dr. Martina Cvelbar, mag. farm., Zavod za farmacijo in preizkušanje zdravil, Ljubljana
 Stella Cvitan, dr. med., specialistka infektologinja, Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje
 Jasna Čuk-Rupnik, dr. med., specialistka pediatrija, Zdravstveni dom Logatec
 prof. dr. Jože Drinovec, dr. med., specialist internist, Krka d.d. Novo mesto, Ljubljana
 prof. dr. Srečko Herman, dr. med., specialist ortoped, Ortopedska klinika, KC Ljubljana
 dr. Gregor B. E. Jemec, dr. med., Division of Dermatology, Roskilde Hospital, Kogevej, Denmark
 Borut Jug, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, KC Ljubljana
 doc. dr. Janko Kersnik, dr. med., specialist splošne medicine, Zdravstvena postaja Kranjska Gora
 prof. dr. Miloš F. Kobal, dr. med., specialist psihiater, Ljubljana
 prof. dr. Ciril Kržišnik, dr. med., specialist pediater, Pediatrična klinika, KC Ljubljana
 prim. prof. dr. Gorazd Lešničar, dr. med., specialist infektolog in specialist internist, Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje

dr. Alenka Mavri, dr. med., specialistka internistka, Klinični oddelek za žilne bolezni, KC Ljubljana
 asist. mag. Uroš Mazič, dr. med., specialist pediater, Pediatrična klinika, KC Ljubljana
 asist. Tomaž Podnar, dr. med., specialist pediater, Pediatrična klinika, KC Ljubljana
 mag. Tihomir Ratkajec, dr. med., specialist medicine dela, prometa in športa, Medicina dela d.o.o., Rogaška Slatina
 Leopold Rezar, dr. med., specialist internist, Pljučni oddelek, Bolnišnica Topolšica
 Nada Saje-Hribar, dr. med., specialistka pediatrija, Zdravstveni dom Šentvid, Ljubljana-Šentvid
 Harry Strokol, dr. med., specialist internist, Oddelek za sistemske in presnovne bolezni, Splošna bolnišnica Celje
 doc. dr. Mišo Šabovič, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za žilne bolezni, KC Ljubljana
 asist. mag. Branko Šibanc, dr. med., specialist internist, Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje
 prof. dr. Jelka Šmid-Korbar, mag. farm., Fakulteta za farmacijo, Ljubljana
 prof. dr. Igor Švab, dr. med., specialist splošne medicine, Katedra za družinsko medicino, MF Ljubljana
 Andrej Trampuž, dr. med., specialist infektolog, Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, USA
 asist. mag. Nataša Uršič-Bratina, dr. med., specialistka pediatrija, Pediatrična klinika, KC Ljubljana
 prim. France Vrevc, dr. med., specialist ortoped, Ljubljana
 doc. dr. Zvonka Zupanič-Slavce, dr. med., Inštitut za zgodovino medicine, MF Ljubljana
 asist. mag. Mojca Žerjav-Tanšek, dr. med., specialistka pediatrija, Pediatrična klinika, KC Ljubljana