

# Prasugrel Kullanırken Trombolitik Tedavi Uygulanan Masif Pulmoner Emboli Olgusu

## Administration of Thrombolytic Treatment for Massive Pulmonary Embolism in a Patient on Prasugrel

Ayşe Baha<sup>1</sup>, Reşat Mehmet Baha<sup>2</sup>, İbrahim Yıldız<sup>3</sup>

### Özet

Elli beş yaşında, koroner arter hastalığı nedeni ile prasugrel ve asetilsalisilik asit kullanmakta olan kadın hasta, senkop ve hipotansiyon ile acile servise getirildi. Ekokardiyografide paradoks septum ve sağ ventrikülde genişleme saptanan, kontrastlı bilgisayarlı toraks tomografisinde bilateral ana pulmoner arterlerde ve dallarında yaygın trombüs görülen hastaya rt-PA uygulandı. Trombolitik bitiminde heparinize edilen hastanın tedavisine yirmi dördüncü saatte warfarin eklendi. Kanama komplikasyonu gelişmeyen hasta yedinci günde warfarin, klopidogrel, asetilsalisilikasit tedavileri altında taburcu edildi. Bu olgu, yeni kuşak antitrombotik olan prasugrelin kanama riskinin yüksek olması, bu ilaç ile birlikte daha önce trombolitik kullanımının bildirilmemiş olması, sonuçta kanama komplikasyonu gelişmeden hastanın takip edilmesi açısından önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Masif pulmoner emboli, prasugrel, trombolitik tedavi.

### Abstract

A 55-year-old female patient was admitted to emergency service for hypotension and syncope. The patient was under dual antiplatelet therapy, aspirin, and prasugrel for coronary artery disease. Echocardiography revealed dilated right heart chambers as well as paradoxical septal motion, suggesting a diagnosis of pulmonary embolism. Thorax computerized tomography with contrast enhancement was performed and revealed thrombi in both main pulmonary arteries and their branches. Thrombolytic treatment was provided. There were no bleeding complications, and patient was discharged from the hospital on the seventh day, taking warfarin, clopidogrel, and aspirin. The present case is important because thrombolytic treatment for a patient who is on prasugrel has not been reported in the literature previously, and it illustrates that such therapy can be administered safely, though prasugrel has been associated with an increased rate of bleeding complications.

**Key words:** Massive pulmonary embolism, prasugrel, thrombolytic treatment.

Masif pulmoner tromboemboli hızlı ve doğru tanı ve tedavi yaklaşımına rağmen mortal seyredabilen bir hastalıktır (1). Mortaliteye önemli katkısı olan durumlardan biri tedaviye sekonder kanama komplikasyonudur. Bu komplikasyon ileri yaş, yakın zamanda geçirilmiş travma ya da operasyon, komorbid hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisi

için kullanılmakta olan antiplatelet ajanlar gibi ilaçlardan kaynaklanabilir. Son yıllarda yeni antiplatelet ilaçların koroner arter hastalığında etkin kullanımı söz konusudur ve prasugrel bu ilaçlar içinde en yenilerden bir tanesidir. Literatüre bakıldığında prasugrel kullanırken trombolitik tedavi uygulanan bir olgu yoktur.

<sup>1</sup>Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Medicalpark Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

<sup>3</sup>Osmaniye Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Osmaniye

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, Ufuk University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Medicalpark Hospital, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Department of Cardiology, Osmaniye State Hospital, Osmaniye, Turkey

**Başvuru tarihi (Submitted):** 31.03.2017 **Kabul tarihi (Accepted):** 15.05.2017

**İletişim (Correspondence):** Ayşe Baha, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

**e-mail:** dr\_aysedemir@hotmail.com

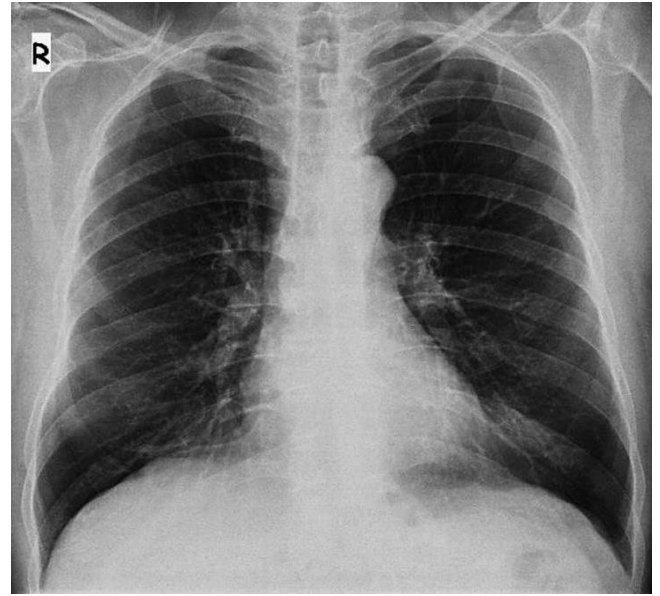


Burada akut koroner sendrom nedeni ile sol ana koroner artere stent yerleştirildikten sonra prasugrel ve asetilsalisilik asit tedavi kombinasyonu kullanmakta olan, bu tedavi altında masif pulmoner emboli saptanarak trombolitik tedavi uygulanan ve kanama komplikasyonu gelişmeyen bir hasta sunulmuştur.

## OLGU

Bilinen hipertansiyon ve depresyon öyküsü olan, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü altında kan basınçları regüle seyreden ve ek ilaç kullanımı olmayan 55 yaşında kadın hasta, bir hafta önce Mİ nedeni ile sol ana koroner artere stent takılarak prasugrel ve asetilsalisilik asit (ASA) kombine tedavisi başlanarak taburcu edildikten iki gün sonra senkop nedeni ile acil servisimize başvurdu. Geliş anında kan basıncı: 80/45 mmHg, nabız: 121/dk, ateş 36,30 C, 10 L/dk maske ile oksijen desteği altında SO<sub>2</sub> %80 saptandı. Acil servise girişinin ilk 10 dakikasında yapılan EKO'da sağ ventrikül boşluk boyutları geniş, septumda paradoks hareket saptandı. Hastaya masif pulmoner emboli ön tanısı ile kontrastlı toraks BT çekildi. Akciğer grafisinde patoloji saptanmadı ancak, toraks BT'de bilateral ana pulmoner arterlerde ve lobar dallarında yaygın trombüs izlendi (Şekil 1 ve Şekil 2). Hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Acil serviste çalışılan kan tetkiklerinde kan üre azotu (BUN) 24 mg/dL, kreatinin 1,2mg/dL, LDH 262 U/L tespit edildi ve ek biyokimyasal patoloji yoktu. Hemogram incelemesinde hemoglobin 12,5 g/dL, hematokrit %38,7, platelet 374.000 U/L idi ve D-Dimer 6,1 UG/ML (referans aralık 0- <0,5 UG/ML) saptandı. Bir hafta önce sol ana koroner artere stent yerleştirilmesini takiben başlanmış olan prasugrel ve ASA tedavilerini düzenli kullandığı ve son dozlarını 10 saat önce aldığı öğrenilen hastaya iki saatlik tam doz rt-PA infüzyonu yapıldı. On L/dk maske ile oksijen tedavisi altında %82 olan oksijen satürasyonu trombolitik tedavi bitiminde 2 L/dk nazal oksijen ile %96 idi. Noradrenalin infüzyonu altında kan basıncı 80/50 mmHg iken trombolitik tedavi bitiminde inotrop desteği olmaksızın ölçülen kan basıncı 100/60 mmHg idi. Trombolitik tedavi bitiminde unfraksiyone heparin tedavisine geçilen hastanın INR, aPTT takibi yapılarak 24. saatte tedaviye warfarin eklendi. Koroner stent girişimi sonrası başlanmış olan prasugrel ve ASA tedavilerinin yönetimi açısından kardiyoloji kliniği ile konsülte edilen hastanın prasugrel tedavisi kesilerek klopidogrel tedavisine geçildi ve ASA tedavisine devam edildi. Kanama komplikasyonu açısından yakın takip edilen hastanın bilinci açık, vital bulgularının stabil seyretmesi üzerine 24. saatte göğüs hastalıkları servisine alındı. INR düzeyi iki

ardışık gün efektif aralıktta (2-3) izlenen hastanın unfraksiyone heparin tedavisi altıncı günde sonlandırıldı. Bilateral alt ekstremite venöz doppler ultrasonografide trombüs izlenmedi. Hasta yedinci günde warfarin, klopidogrel, ASA asit tedavileri ile taburcu edildi. Kazanılmış bir risk faktörü olmayan, kalıtsal trombofili faktörleri negatif saptanan ve kontrol toraks BT'de trombüs izlenmeyen (Şekil 3 ve Şekil 4) hasta komplikasyonsuz bir şekilde 6 ay takip edilmiştir. Tedavi altında takibine dış merkezde devam edilmektedir.



Şekil 1: Akciğer grafisinde patoloji saptanmamıştır.



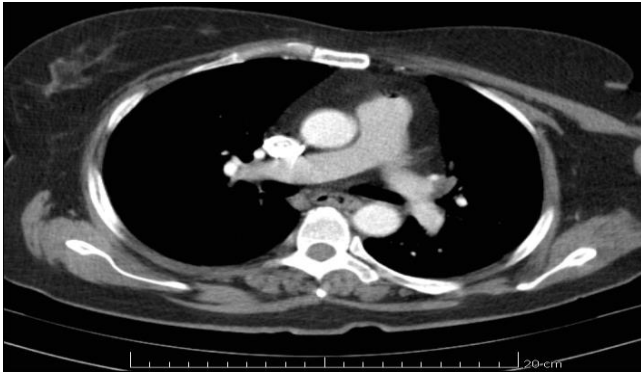
Şekil 2: Sağ ana pulmoner arter distalinde (\*\*) ve sol ana pulmoner arter distalinde (\*) lümeni tama yakın tıkanan trombüs.

## TARTIŞMA

Masif pulmoner tromboemboli (PE) erken teşhis ve tedavi edilmediğinde yaşamı tehdit edebilen bir hastalıktır. PE'de üç aylık mortalite hızı ortalama %17 civarındadır (1,2). Buna karşılık masif PE'de şok ve/veya persistan hipotansiyon tablosundaki hastalar, yalnızca medikal tedavi gördüklerinde mortalite hızı %25-30'a, kardiyak resüsitasyon uygulananlarda ise %67'ye kadar yükselebilir (3,4).



Şekil 3: Kontrol toraks BTde her iki ana pulmoner arterdeki trombüsler görülmedi.



Şekil 4: Kontrol toraks BTde her iki ana pulmoner arter distal ucundaki trombüsler görülmedi.

Masif PE olgularında ölümlerin %50'den fazlası ilk 1 saatte gelişmektedir (5). Masif PE tanısı doğrulandığında majör kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır (6). Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşım Raporuna (2015) göre mutlak ve göreceli kontrendikasyonlar Tablo 1'de görülmektedir. Trombolitik ajanların kontrendike olduğu durumlar içinde antikoagülan ya da antitrombotik ilaçların kullanımı yer almamaktadır. Ancak bu ilaçların trombolitik tedaviye sekonder kanama riskini artıracığı yönünde endişe vardır. Hastamızda trombolitik tedaviye kontrendike bir durum yoktu. Pulmoner embolide tedavi seçiminde kanama riski hesaplanması önerilir ancak masif PE'de böyle bir öneri yoktur (6). Biz de hastamızda kanama risk skorlaması yapmadık.

Trombolitik tedavide en korkulan yan etki kanamadır. ICOPER (International Cooperative PE Registry) çalışmasında majör kanama komplikasyonu %21,7 ve seçilmiş hasta gruplarında intrakraniyal veya fatal hemoraji %1,8-3'dür (2,7).

Son yıllarda akut koroner sendromlu hastalarda sekonder iskemik olayların önlenmesinde ASA ile kombine kullanımı yaygınlaşmaya başlayan prasugrel de kanama yan etkisi mevcuttur. Prasugrel hızlı etkili ve güçlü bir trombo-

sit ADP inhibitörüdür. Prasugrel'in akut koroner sendrom tedavisinde etkinlik ve güvenilirliğini araştıran TRITON (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel) çalışmasında hastalar ASA+klopidogrel ve ASA+prasugrel kollarına randomize edilmiş ve prasugrel kullanan grupta büyük kanama (%2,4'e karşın %1,8; p=0,03), hayatı tehdit eden kanama (%1,4 ve %0,9; p=0,01) ve ölümcül kanama (%0,4 ve %0,1; p=0,002) daha yüksek bulunmuştur (8). Prasugrel'in girişimsel işlemlerden 7 gün önce kesilmesinin güvenli olduğu bildirilmiştir ve dental girişim, cilt biyopsisi, artrosentez, katarakt operasyonu gibi minör girişimlerde kesilmesi gerekmez (9). Prasugrel+ASA kombine kullanımı sırasında trombolitik uygulamasına dair veri yoktur. Hastamızın bu özellikteki ilk olgu olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 1: Trombolitik tedavi kontrendikasyonları.

Mutlak	Göreceli
Aktif iç kanama/bilinen kanama riski	Son altı ay içindeki geçici iskemik atak
Aktif intrakraniyal kanama/kuşkusuz	Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası
Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme	Dışarıdan komprese edilemeyecek invazif girişim yeri
Son altı ay içindeki iskemik inme	Travmatik resüsitasyon
Santral sinir sistemi tümörleri	Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç > 180 mmHg)
Intrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/ anevrizma	İlerlemiş karaciğer hastalığı
Son üç hafta içindeki majör travma/cerrahi/kafa travması	İnfektif endokardit, diyabetik retinopati
Son bir ayda gastrointestinal kanama	Aktif peptik ülser
	Geçirilmiş iç kanama
	Oral antikoagülan tedavi

Koroner arter hastalığı nedeni ile prasugrel kullanan hastalarda klopidogrelle geçiş hakkında spesifik bir öneri yoktur. Biz hastamıza masif pulmoner emboliye yönelik trombolitik tedavi uyguladıktan sonra prasugrel ile devam etmeyi uygun bulmadık çünkü prasugrel'in trombolitik sonrası uyguladığımız heparin infüzyonu sırasında kanamayı artırıcı etkisi olup olmadığı konusunda bilimsel veriye ulaşamadık. Klopidogrel+ASA kombinasyonunun uzun yıllardır güvenlik analiz sonuçları bilindiği ve hasta yönetiminde bizi daha kolay yönlendireceği düşünüldüğü için prasugrel yerine klopidogrel tedavisine geçtik. Bu geçiş sırasında klopidogrel yüklemesi dozu sonrası rutin dozda kullandık. Hastamız klopidogrel+ASA, heparin infüzyonu

ve warfarin tedavileri ile 6 gün takip edildikten sonra INR'nin efektif düzeye ulaşması nedeni ile heparin infüzyonu kesilerek kalan kombinasyon ile tedaviye devam edildi. Altı aylık hasta takibinde kanama komplikasyonu ile karşılaşmadık. Ancak bu durum hastamızın ileri yaşta olmayışı ve komorbidite sayısının az oluşu ile ilgili olabilir. Prasugrel'in kanama yapıcı etkisi ileri yaş (>75 yıl) ve düşük vücut ağırlığında (<60 kg) artmaktadır (9).

## SONUÇ

Prasugrel+ASA kombinasyonu kullanmakta olan bir masif PE olgusunda trombolitik uygulaması ile kanama komplikasyonu yaşanmamıştır. Konu ile ilgili pratik ve bilimsel veri az olmakla birlikte Prasugrel+ASA kullanan bir masif PE olgusunda trombolitik tedavinin verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

## YAZAR KATKILARI

Fikir - A.B., R.M.B., İ.Y.; Tasarım ve Dizayn - A.B., R.M.B., İ.Y.; Denetleme - A.B., R.M.B., İ.Y.; Kaynaklar - A.B., R.M.B., İ.Y.; Malzemeler - A.B., İ.Y.; Veri Toplama ve/veya İşleme - A.B., R.M.B., İ.Y.; Analiz ve/veya Yorum - A.B., R.M.B.; Literatür Taraması - A.B., İ.Y.; Yazıyı Yazan - A.B., R.M.B.; Eleştirel İnceleme - R.M.B., İ.Y.

## KAYNAKLAR

1. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17: 259-70. [\[CrossRef\]](#)
2. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353:1386-9. [\[CrossRef\]](#)
3. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular after-load stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77:346-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Alpert JS, Smith R, Carlson J, Ockene IS, Dexter L, Dalen JE. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976; 236:1477-80. [\[CrossRef\]](#)
5. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2245-51. [\[CrossRef\]](#)
6. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboemboli Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2015.
7. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29:2276-315. [\[CrossRef\]](#)
8. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15. [\[CrossRef\]](#)
9. Thrombosis Canada. Canadian Cardiovascular Society Antiplatelet Guidelines. 2013.