

## TROMBOLİTİK TEDAVİ

Pulmoner tromboembolizm (PTE) olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonu, hemodinamik bozukluğu, gaz değişimini ve sağ ventrikül fonksiyonlarını hızla düzeltir. Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, buna karşılık izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmelerin benzer düzeyde kaldığı gösterilmiştir (1).

Şok tablosu olsun veya olmasın hipotansiyon ile kendini gösteren hemodinamik bozukluk, PTE'li olguların %5-10'unda mevcuttur. Akut PTE'de ekokardiyografi yapılan olguların %30-50'sinde sağ ventrikül disfonksiyonu saptanır. Hemodinamik bozukluğu olmayan hastalarda saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu kötü prognozun göstergesidir (1-4).

Trombolitik tedavi ile erken dönemde sağ ventrikül disfonksiyonu hızla düzelterek erken mortalite azalır. Ancak uzun dönemde PTE nüksü azalmaz. Bu nedenle trombolitik ilaçların uzun dönemde prognoz ve mortalite üzerine olan etkileri tartışmalıdır (5-10). Trombolitik tedavi ile kanama riski antikoagülan tedaviye göre daha yüksektir.

### İndikasyonlar

Trombolitik tedavi için ana indikasyon; kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun geliştiği (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya gözlem altında 15 dakika içinde arteriyel kan basıncının bazal değere göre  $\geq 40$  mmHg düşmesi) masif pulmoner embolizmdir (11-13). Hipotansiyon olmaksızın; seçilmiş yüksek riskli hastalarda (ağır hipoksemi, geniş perfüzyon defektlerinin saptanması, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülden serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı varlığı) eğer kanama riski düşükse trombolitik tedavi önerilir (*Bakınız: Tedavi öncesi risk değerlendirilmesi*) (8,9,11). Trombolitik tedavi ilk 48 saat içinde uygulandığında daha etkilidir. Etkinliği ilk 7 günden sonra belirgin olarak azalmaktadır. Semptomların başlangıcından itibaren 14 gün geçtikten sonra uygulanması önerilmez (14-16).

### Trombolitik İlaçlar

Masif PTE'nin tedavisinde kullanılan ve en iyi bilinen trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA). Streptokinaz, beta-hemolitik streptokok kültüründen elde edilen bir polipeptiddir. Diğerlerine göre daha ucuz olmasına karşın allerjik reaksiyonlar ve hipotansiyon gibi yan etkileri daha fazladır. Streptokinaz antijenik yapıda olduğu için bir defa uygulandıktan sonra altı ay süreyle yeniden kullanılamaz. Rekombinan doku plazminojen aktivatörü, infüzyon zamanı kısa (iki saat) ve etkisi hızlıdır (17). Hipotansiyon/şok tablosu varsa hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih edilmelidir. İki saatlik rt-PA infüzyonu sonrası pulmoner arter basıncında ortalama %30 düşme ve kardiyak indekste %15 artma sağlanır (11,18-20).

İlk 24 saat sonundaki pulmoner perfüzyondaki düzelmeye açısından birinci nesil trombolitik ilaçlar (streptokinaz, ürokinaz) ile rt-PA arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (21). İnfüzyon süresinin kısalığı oranında trombolitik etkinliğin artmasının yanısıra, kanama komplikasyonunun azaldığı gösterilmiştir (22). Bu durum, rt-PA için avantaj sağlamaktadır.

Akut koroner sendrom tedavisinde kullanılan fibrin spesifik iki trombolitik ilaç olan tenekteplaz ve reteplaz, PTE olgularında da kullanılmaya başlanmıştır (23-26). Tenekteplaz 5-10 saniyede tek bolus, reteplaz 30 dakika ara ile iki bolus halinde uygulanmakta olup, oldukça hızlı etki göstermektedir (27). Bu ilaçların ülkemizde PTE tedavisinde henüz ruhsatları yoktur.

Trombolitik tedavi yapılmadan önce gereksiz invaziv girişimlerden (özellikle arteriyel) kaçınılmalıdır. Trombolitik tedavi kararı verildiğinde özellikle streptokinaz, ürokinaz kullanılacak ise, antikoagülan tedavi kesilmelidir. rt-PA için mutlak bir zorunluluk yoktur. Trombolitik ilaçların elde edilme yolları, plazma yarılanma süreleri, dozları ve önerilen tedavi süreleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Önceden standart heparin başlanan ve trombolitik tedavi sırasında heparine ara verilen hastalarda trombolitik ilaç infüzyonu tamamlanıp, aPTZ kontrolü yapıldıktan sonra

**Tablo 1.** Masif PTE'de trombolitik tedavi<sup>a</sup>

İlaç	Elde edilme şekli	Plazma yarılanma süresi (dk)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
SK	C grubu β hemolitik streptokok	18-25	250000 IU, 30 dk	100000 IU/saat	24 saat
UK	İnsan idrarı, insan embriyonu, böbrek hücre kültürü	13-20	4400 IU, 10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
rt-PA	Rekombinan DNA teknolojisi	2-6	Gerekmiyor <sup>b</sup>	50 mg/saat <sup>c</sup>	2 saat

<sup>a</sup> Tüm ilaçlar periferik damardan intravenöz yolla verilirler. SK: Streptokinaz; UK: Ürokinaz; rt-TPA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü

<sup>b</sup> rt-PA bazı gruplar tarafından alternatif olarak 1-2 dakikada 10 mg yükleme dozu ve takiben 90 mg/iki saatlik infüzyon olarak uygulanmaktadır.

<sup>c</sup> 65 kilogramın altındaki hastalarda iki saatlik toplam doz: 1,5 mg/kg olarak hesaplanır.

**Tablo 2.** Trombolitik tedavinin kontraindikasyonları

Mutlak	Görel
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktif iç kanama/bilinen kanama riski</li> <li>• Aktif intrakraniyal kanama/kuşkusu</li> <li>• Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme</li> <li>• Son altı ay içindeki iskemik inme</li> <li>• Santral sinir sistemi tümörleri</li> <li>• İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma</li> <li>• Son üç hafta içindeki majör travma/cerrahi/kafa travması</li> <li>• Son bir ayda gastrointestinal kanama</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son altı ay içindeki geçici iskemik atak</li> <li>• Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası</li> <li>• Dışarıdan komprese edilemeyecek invazif girişim yeri</li> <li>• Travmatik resüsitasyon</li> <li>• Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç &gt;180 mmHg)</li> <li>• İlerlemiş karaciğer hastalığı</li> <li>• İnfektif endokardit, diyabetik retinopati</li> <li>• Aktif peptik ülser</li> <li>• Geçirilmiş iç kanama</li> <li>• Oral antikoagülan tedavi</li> </ul>

tekrar SH başlanmalıdır (daha önceden SH başlanmamış olan hastalarda bu kontrole gerek yoktur). Aktive parsiyel tromboplastin zamanı normalin üst sınırının iki katından az ise (<80 sn); yükleme dozu yapılmaksızın 18 IU/kg/saat dozunda tekrar başlanır. Eğer aPTZ değeri halen 80 sn üzerinde ise, aPTZ ölçümü her dört saatte bir tekrarlanmalı ve 80 sn altına indiğinde SH tekrar başlanmalıdır. Trombolitik tedavi öncesinde DMAH kullanmış olan hastalarda, DMAH 12 saatte bir yapılmakta ise, SH infüzyonu son DMAH uygulamasından 12 saat sonra, DMAH 24 saatte bir yapılmakta ise son uygulamadan 24 saat sonra başlanır.

Trombolitik tedavinin yetersiz kaldığı olgularda, trombolitik ilacın ikinci kez kullanılması uygun değildir. Trombolitik tedavinin ikinci kez uygulandığı hastalarda mortalite %38, ciddi kanama ise %15 oranında görülmektedir (28).

Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi alamayan, trombolitik tedaviye yanıt alınamayan veya kritik durumu, sistemik trombolitik tedavinin etkili olma süresini beklemeye izin vermeyen, seçilmiş masif PTE'li hastalarda eğer yeterli deneyim mevcutsa, girişimsel kateter veya cerrahi yöntemlerle pulmoner embolektomi önerilir.

### Kontraindikasyonlar

Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontraindikasyonları Tablo 2'de verilmiştir (22,29). Trombolitik tedavinin göreceli kontraindikasyonlarının varlığında, risk-yarar dengesi göz önüne alınarak karar verilmelidir. Mutlak kontraindikasyonlar, hayatı tehdit eden yüksek riskli PTE'de göreceli duruma gelebilir.

### Kanama

Trombolitik tedavi, kanama riskini arttırır ve intrakraniyal hemorajiye neden olabilir. Çeşitli çalışmalardan bildirilen kümülatif majör kanama oranı %13 civarındadır (16). ICOPER (International Cooperative PE Registry) çalışmasında major kanama komplikasyonu %21,7 ve seçilmiş hasta gruplarında intrakraniyal veya fatal hemoraji %1,8-3'dür (2,11,16).

Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce, PTE tanısının kesinleştirilmesi ve kanama riskini arttıran faktörlerin göz önüne alınması gerekir. Serebral sistemde anevrizma, tümör, infarktüs, travma veya cerrahi girişim söz konusu ise intrakraniyal kanama riski daha da artar. Eğer intrakraniyal kanamadan kuşkulaniyorsa ilaç infüzyonu hemen durdurulmalıdır. Menstrüasyon, trombolitik tedavi için bir kontraindikasyon oluşturmaz (1). Gebelikte trombolitik tedavinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran kontrollü çalışmalar yoktur. Maternal hemoraji riskinin yüksek olmasına karşın, masif emboli olgularında trombolitik kullanılmalıdır.

Trombolitik ilaçlara bağlı kanama, ya damara giriş yerinden ya da spontan bir şekilde gastrointestinal sistem, retroperitoneal veya intrakraniyal bölgeden kaynaklanabilir. Bu nedenle trombolitik tedavi yapılması planlanan hastalarda, özellikle arteriyel ve büyük damarların ponksiyonu ile kateterizasyon gerektiren, konvansiyonel pulmoner anjiyografi gibi invazif tanısal işlemlerden kaçınılmalıdır.

Kanama, damara giriş yerinden kaynaklanıyorsa, bura-ya elle baskı uygulanması yapılması yeterli olabilir. Sistemik trombolitik tedavide en ciddi komplikasyon intrakraniyal hemorajidir. Ciddi kanama oluştuğunda bile trombolitik

ilacın kesilmesi, kanama kontrolü için genellikle yeterli olur. Masif ve sürekli kanamalarda kriyopresipitat infüzyonu uygulanır. Bu tedavi yetersiz kaldığında taze donmuş plazma (faktör V ve VIII kaynağı), trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik ilaçlar kullanılır (30).

### Orta Derece Riskli (Submasif) Pulmoner Tromboembolizmde Trombolitik Tedavinin Yeri

Submasif PTE'li hastalara trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Ancak bu grupta prognozu kötü olup, trombolitik verilmesi gereken yüksek riskli alt grubun belirlenmesi amacıyla, ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirmede submasif (orta riskli) olgular, yüksek riskli submasif (orta-yüksek riskli grup) ve düşük riskli submasif (orta-düşük riskli grup) PTE olguları olarak yeniden tanımlanmıştır (*Bakınız: Tedavi öncesi risk değerlendirmesi bölümü*) (31).

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde klinik skorlamalar (PESI, sPESI), sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri (ekokardiyografi, spiral BT, BNP/NT-proBNP, EKG bulguları), miyokard hasarı belirteçleri (kardiyak troponinler), hipoksemi düzeyi ve mental durum, olanaklar ölçüsünde birlikte değerlendirilerek trombolitik uygulanacak kötü prognozlu submasif PTE olguları saptanmaya çalışılır (16,32-36).

Kardiyak belirteçlerin eşik değerleri konusunda çeşitli faktörlere bağlı farklılıklar tartışılmakla birlikte, Amerikan Kalp Derneği masif ve submasif pulmoner embolizm tedavisi ile ilgili raporunda; BNP>90 pg/mL, NT-proBNP>500 pg/mL, cTnT>0.1 ng/mL, cTnI >0,4 ng/mL üzerindeki değerlerin yüksek riskli submasif olguları belirlemek amacıyla kullanılmasını önermektedir (36).

Kardiyak troponin testi pozitif, sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan 1006 submasif PTE olgusu PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis Study) çalışmasında değerlendirilmiştir. Tenekteplaz + heparin ile plasebo + heparinin karşılaştırıldığı, çift kör, randomize çalışmada, trombolitik tedavinin ilk 7 ve 30. günde mortaliteyi anlamlı şekilde azaltmadığı, ancak hemodinamik kötüleşmeyi önlediği görülmüştür. Buna karşılık tenekteplaz grubunda majör kanama ve intrakraniyal kanama (inme riski) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (37).

Submasif PTE olgularında intravenöz bolus tenekteplaz ve takiben DMAH tedavisinin tek başına DMAH ile randomize edildiği bir diğer çalışmada; 3 aylık takipte tenekteplaz grubunda prognoz, yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasitenin daha iyi olduğu belirlenmiştir (38).

Özellikle 75 yaşın üzerinde kanama riski belirgin olarak artmaktadır. Bu nedenle ileri yaşlarda trombolitik tedavisi düşünülen, kanama riski düşük, yüksek riskli submasif hasta grubunda azaltılmış doz/yarı doz trombolitik verilebilir. Bu grupta kanama riski orta veya yüksek ise trombolitik tedavi önerilmez.

Ayrıca son yıllarda yüksek riskli submasif PTE olgularında trombolitik tedaviye alternatif olarak girişimsel olarak ultrasonik kateterle çok düşük dozlarda lokal trombolitik uygulaması yapılabilir (*Bakınız: perkütan kateter ile girişimsel tedavi bölümü*).

### Azaltılmış Doz rt-PA Uygulaması

Rekombinan doku plasminojen aktivatörü, halen pulmoner embolide en sık kullanılan trombolitik ajandır. Bu ilacın PTE için onaylanan dozu 2 saatte 100 mg şeklindedir. Bu dozun başta serebral hemoraji olmak üzere majör hemorajik komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir.

Son yıllarda azaltılmış doz rt-PA (0,6 mg/kg, maksimum 50 mg/2 saat infüzyon) uygulamasının, standard doz kadar etkin ve aynı zamanda kanama açısından daha güvenli olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur. Toplam 440 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü, beş çalışmayı inceleyen bir meta analizde; majör kanamanın, azaltılmış doz uygulanan hastalarda standard doz uygulananlara göre daha az olduğu, buna karşılık pulmoner emboli nüksü ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (39).

### KAYNAKLAR

1. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. Clin Chest Med 2003;24:73-91.
2. Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999;353:1386-9.
3. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. Circulation 2000;101:2817-22.
4. Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, et al. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. Am Heart J 1994;127:1371-5.
5. Emmerich J, Meyer G, Decousus H, Agnelli G. Role of fibrinolysis and interventional therapy for acute venous thromboembolism. Thromb Haemostasis 2006;96:251-7.
6. A National Cooperative Study. The Urokinase Pulmonary Embolism Trial. Circulation 1973;47(Suppl 2):1-108.
7. Stein PD. Pulmonary embolism. Thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. Second Edition, Blackwell Publishing 2007:425-36.
8. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:401.
9. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000;21:1301.
10. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. Circulation 2006;113:577.
11. Kearon C, Kahn SR, Agnelli K, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:454-545.
12. Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction. Arch Intern Med 2005;165:2197-9.
13. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. N Engl J Med 2002;347:1143-50.

14. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. *Thorax* 2003;58:470-84.
15. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;10:184-8.
16. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, 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.
17. Califf RM, White HD, Van de Werf F, et al. for the GUSTO-I Investigators. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Trial. *Circulation* 1996;94:1233-8.
18. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:520-6.
19. Goldhaber S, Haire W, Feldstein M, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-11.
20. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:227-9.
21. Meneveau N, Schiele F, Metz D, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: Immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1057-63.
22. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e419S-e494S.
23. Thabut G, Thabut D, Myers RP, et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1660-7.
24. Dong B, Jirong Y, Liu G, Wang Q, Wu T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004437.
25. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125:82-6.
26. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.
27. PEITHO pulmonary embolism thrombolysis study. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00639743>. Accessed January 12, 2013.
28. Meneveau N, Seronde M, Blonde M, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129:1043-50.
29. Konstantinides S. Acute pulmonary embolism. *N. Eng J Med* 2008;359:2804-13.
30. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577-82.
31. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
32. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Risk assessment and management. *Eur Heart J* 2012;33:3014-22.
33. Vishal S, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2012;8:957-69.
34. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;125:465-70.
35. Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Haemost* 2013;39:452-8.
36. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830.
37. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
38. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at three months (TOPCOAT): Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014;12:459-68.
39. Zhang Z, Zhai Z, Liang L, et al. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014;133:357-63.