



Klopidogrelle Bağlı Kounis Sendromu: Nadir Bir Olgu Sunumu

Mehmet Ballı¹, Kamuran Tekin², Hakan Taşolar¹, Emre Çağlayan³, Hasan Pekdemir⁴

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman

²Batman Bölge Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Batman

³Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Adana

⁴İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Özet

Klopidogrel akut koroner sendromların tedavisinde ve stent trombozundan korunmada standart tedavinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Klopidogrel kullanan hastalarda istenmeyen majör kardiyovasküler olaylar üzerine olumlu etki yanında allerjik reaksiyonlar da görülebilmektedir. Bunların içinde ise anjiyoödem, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gibi hayatı tehdit eden durumlar oldukça nadir görülmektedir. İlaçlara bağlı gelişen allerjik reaksiyonlar alışılmışın dışında bulgu ve belirtilerle ortaya çıkabilmekte ve hatta akut koroner sendromlara neden olabilmektedir. Patogenezinde vazoaaktif aminler ve enflamatuvar mediyatörlere bağlı hipersensitivite reaksiyonunun suçlandığı akut koroner sendromlar Kounis sendromu olarak tanımlanır. Vakamızda klopidogrel yükleme dozu sonrasında anjiyoödem ve solunum sıkıntısı ile birlikte sağ koroner arterde vazospazm gelişen 56 yaşında erkek hastayı sunduk.

Anahtar Kelimeler: Kounis Sendromu; Klopidogrel; Prasugrel.

Kounis Syndrome Due To Clopidogrel: A Rare Case Report.

Abstract

Clopidogrel forms an important part of standard drug in the treatment of acute coronary syndromes and in the prevention of the stent thrombosis. Allergic reactions may also be seen as well as positive impacts on the major adverse cardiovascular events in patients taking clopidogrel. Among them life-threatening conditions such as angioedema, systemic inflammatory response syndrome has extremely rare seen. Allergic reactions caused by drugs emerge with unusual signs and symptoms and even may lead to acute coronary syndromes. Acute coronary syndromes that the hypersensitivity reactions due to vasoactive amines and inflammatory mediators are considered to be in the pathogenesis is defined as Kounis Syndrome. In our report we presented a 56-year-old male patient who had angioedema and respiratory distress together with vasospasm in the right coronary artery after the loading dose of clopidogrel.

Key Words: Kounis Syndrome; Clopidogrel; Prasugrel.

GİRİŞ

İkinci jenerasyon bir antiplatelet ajan olan klopidogrel akut koroner sendromların tedavisinde ve perkütan koroner girişimler (PKG) sonrası stent trombozundan korunmada standart tedavinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (1).

Asetilsalisilik asit (ASA) ve klopidogrelden oluşan ikili antiplatelet tedavi tekrarlayan aterotrombotik olayları ve stent trombozunu önlemede etkin bir role sahiptir (2). Klopidogrel istenmeyen majör kardiyovasküler olaylar üzerine olumlu etkisi mevcuttur, ancak hastalarda %4-6 oranında, en sık cilt döküntüleri olmak üzere, allerjik yan etkiler görülebilmektedir. Bunların içinde anjiyoödem, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gibi hayatı tehdit eden durumlar oldukça nadir görülmektedir (4-5). Klopidogrel kullanımıyla tip 1 ve tip 4 hipersensitivite reaksiyonlarının da içeren ciddi yan etkiler %1 oranında görülmekte, bunun sonucunda da mortalite ve morbidite artışına neden olabilmektedir (5). İlaç

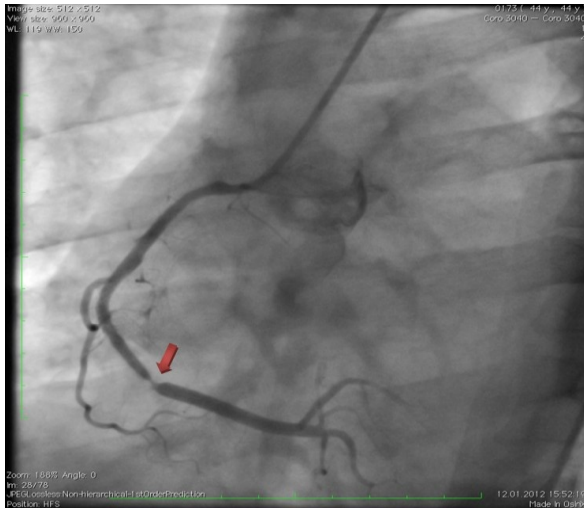
kullanımı da dahil olmak üzere ekzojen maddelere bağlı allerjik anjina veya allerjik miyokard enfarktüsü olarak tanımlanan kounis sendromunun iki varyantı tanımlanmış olup, hipersensitivite reaksiyonuna bağlı normal koroner arterlerde gelişen vazospazm tip 1 kounis sendromu, koroner plak rüptürüne bağlı miyokard enfarktüsü ise tip 2 kounis sendromu olarak isimlendirilmektedir (6). Etiyolojisinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar da dahil olmak üzere bir çok molekülün suçlandığı bu sendrom, günlük tıp uygulamalarında karşılaşıldan daha az oranda rapor edilmektedir (7). Bu vaka literatürde klopidogrel kullanımına bağlı gelişen ilk kounis sendromudur.

OLGU SUNUMU

Anamnezinde allerjik astım hikayesi olan 46 yaşında erkek hastaya ST yükselmeli miyokard enfarktüsü tanısı ile sağ koroner artere primer PKG uygulandı. Hastaya yükleme dozu olarak klopidogrel 600 mg (po) ve asetilsalisilik asit (ASA) 300 mg (po) verildi. İdame antiplatelet tedavi olarak klopidogrel 75

mg/gün, ASA 100 mg/gün verildi. Hasta üç gün hastanede takip edildi ve klopidogrel ve ASA'dan oluşan ikili antiplatelet tedavisi de düzenlenerek taburcu edildi. Taburculuktan 3 gün sonra acil servise nefes darlığı, tipik anjinal yakınmalar ile başvuran hastanın öyküsünde daha önce önerilen tedaviyi düzenli olarak kullandığı ancak klopidogrel kullanımından sonra döküntülerinin ve bulantı hissinin geliştiği öğrenildi.

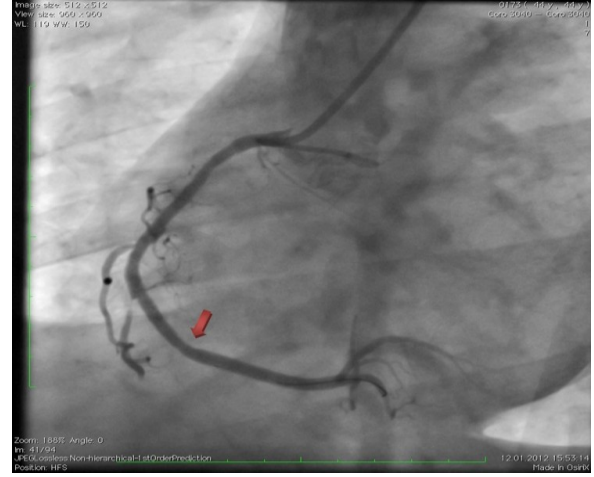
Hastanın fizik muayenesinde kalp hızı 100 atım/dk, kan basıncı 136/85 mmHg olarak saptandı. Sistemik değerlendirmede olağan dışı fizik muayene bulgusuna rastalanmadı. Acil serviste stabil olmayan anjina pectoris olarak değerlendirilen hastaya 600 mg klopidogrel (p.o) verilmesinden sonra stridor, göğüs ağrısında artış ve anjiyoödem gelişmesi üzerine koroner yoğun bakım ünitesinde deksametazon 8 mg IV ve difenhidramin 20 mg IV uygulandı. Göğüs ağrısı devam eden hastaya yapılan acil koroner anjiyografide sol koroner sistem normal olarak değerlendirildi. Sağ koroner arter görüntülenmesinde sağ koroner artere daha önce implante edilen stentin açık olduğu ancak stentten sonraki segmentte %80 darlık saptandı (Şekil 1). Tedavi için darlığa direkt stent işlemi planlandı. Lezyon kılavuz tel ile geçildi. Ancak yapılan intrakoroner nitrogliserin sonrası darlığın vazospazm olduğu ve vazospazmın çözüldüğü izlendi (Şekil 2). Takiben göğüs ağrısı hafifleyen hasta yoğun bakım ünitesine transfer edildi. Semptomların başlangıç şekli ve tetikleyen faktörler gözönüne alındığında klopidogrele bağlı hipersensitivite reaksiyonu düşünülen hastanın ikili antitrombotik tedavisi prasugrel 10 mg/gün ve ASA 300 mg/gün olarak yeniden düzenlendi.



Şekil 1. koroner sistem görüntülenmesinde distal segmentte darlık görüntüsü okla gösterilmiştir.

Periferik kan yaymasında özellik saptanmayan ve serum total IgE düzeyi yüksek (435.4 IU/ml (normal değerler: 0-165 IU/ml)) olarak bulunan hastanın

laboratuvar bulgularında ilave anormallik saptanmadı. Takiplerinde alerjik ve anjinal yakınmaları olmayan hasta prasugrel ve ASA'dan oluşan ikili antiplatelet tedavi ile birlikte diğer ilaçları güncel kılavuzlara uygun olarak düzenlendi ve taburcu edildi. Taburculuk sonrası 1. ve 3. ay takiplerinde herhangi bir semptomu olmayan hasta prasugrel 10 mg/gün, ASA 100 mg/gün, atorvastatin 40 mg/gün ve diltiazem 90 mg/gün tedavisi ile takip edilmektedir.



Şekil 2. Nitrogliserin enjeksiyonu sonrası vazospazmın çözüldüğü okla gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Olgumuz literatürde klopidogrel kullanımına bağlı olarak bildirilen ilk kounis sendromu vakasıdır. Kounis sendromunun iki varyantı tanımlanmış olup, tip 1 kounis sendromunun normal koroner arterlerde endotelial disfonksiyona sekonder vazospazm, tip 2 varyantın ise önceden var olan koroner plaklarda hipersensitivite reaksiyonuna bağlı olarak rüptüre ve miyokardiyal nekroz ile birlikte bildirilmiştir. Kounis sendromuna neden olduğu bildirilen bir çok farmakolojik veya non farmakolojik ajan bildirilmiş olmasına rağmen, genellikle atopi hikayesi olan kişilerde antienflamatuvar, analjezik ve antibiyotik kullanımı sonucu geliştiği bildirilmiştir (6). Klopidogrel kullanımı ile ilişkili allerjik reaksiyonların ise çoğunluğu ilk 24 saatte olmak üzere genellikle ilaca maruziyetten sonraki altı gün içinde ortaya çıkmaktadır (8). Bizim vakamızda da hastanın hayatını tehdit eden allerjik reaksiyona bağlı semptomlar klopidogrel kullanımının altıncı gününde ortaya çıkmıştır.

Normal koroner arterlerde vazospazm ile karakterize olan tip 1 Kounis sendromunun tedavisinde nitratlar ve kalsiyum kanal blokerleri gibi vazospazmı çözmeye yönelik tedaviler ilk sırada önerilmektedir. Tip 2 Kounis sendromunda olduğu gibi koroner kan akımı tamamen engellenmiş ise akımı yeniden sağlamaya yönelik girişimsel tedaviler uygulanması önerilmektedir (9). Olgumuzda da klopidogrel

kullanımı ile ilişkili olduğunu düşündüğümüz koroner vazospazm, parenteral nitrogliserin uygulaması ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Ayrıca bu vakada hastanın atopi geçmişinin olması, klopidogrel kullanımından sonra semptomların başlaması ve klopidogrel tedavisinin değiştirilmesinden sonra semptomlarının tekrarlamaması nedeniyle klopidogrelle bağlı allerjik reaksiyon ön planda düşünülmüş ve tedavisi bu bağlamda tekrar düzenlenmiştir.

PKG uygulanan hastalarda gelişen klopidogrelle bağlı hipersensitivite reaksiyonlarında antiplatelet tedavide alternatif seçenekler sınırlıdır. ASA ve warfarin kombinasyonu tedavisinin stent trombozundan korunmada tiyopiridin ve ASA kombinasyon tedavisine göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir (10).

İlaçlara bağlı hipersensitivite reaksiyonlarında moleküler benzerliklerin çapraz reaksiyonlara yol açabileceği gösterilmiştir. Bu bağlamda bütün tienopiridinler yapısal olarak benzer olmakla birlikte, bu moleküler benzerlikle hipersensitivite reaksiyonları arasındaki ilişki henüz tamamen aydınlatılmamıştır. Benzer moleküler yapıya sahip olan tiklopidin, klopidogrel hipersensitivitesinde alternatif tedavi seçeneklerinden olmakla birlikte bu benzerliğe bağlı olarak tiklopidine karşı da allerjik reaksiyonların sıklığında artış (yaklaşık %27) olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (11).

Sonuç olarak, hipersensitivite reaksiyonuna bağlı gelişen allerjik anjina ve allerjik miyokard enfarktüsü, neden olabileceği mortalite ve morbidite açısından önemli bir klinik sendromdur. Atopi hikayesine sahip ve ilaç kullanım hikayesi olan akut koroner sendrom hastalarında olayı tetikleyen ajanın beklenmedik bir molekül olsa bile etiyolojiden sorumlu olabileceğini göz önünde bulundurmanın akılcı bir yaklaşım olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2009;120:2271-306.
2. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial (CURE) investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
3. Fischer TC, Worm M, Groneberg DA. Clopidogrel-associated angioedema. *Am J Med* 2003;114:77-8.
4. Wolf I, Mouallem M, Rath S, Farfel Z. Clopidogrel-induced systemic inflammatory response syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003;78:618-20.
5. Sarrot-Reynauld F, Bouillet L, Bourrain JL. Severe hypersensitivity associated with clopidogrel. *Ann Intern Med* 2001;135:305-6.
6. Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol* 2006;110:7-14.
7. Mori E, Ikeda H, Haramaki N, Hashino T, Ichiki K, Katoh A, et al. Vasospastic angina induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Cardiol* 1997;20:656-8.
8. von Tiehl KF, Price MJ, Valencia R, Ludington KJ, Teirstein PS, Simon RA. Clopidogrel desensitization after drug-eluting stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2039-43.
9. Cevik C, Nugent K, Shome GP, Kounis NG. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2010;143:223-6.
10. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaittinen MA, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007;28:726-32.
11. Lokhandwala JO, Best PJ, Butterfield JH, Skelding KA, Scott T, Blankenship JC, et al. Frequency of allergic or hematologic adverse reactions to ticlopidine among patients with allergic or hematologic adverse reactions to clopidogrel. *Circ Cardiovasc Intervent* 2009;2:348-51.

Received/Başvuru: 05.10.2012, Accepted/Kabul: 15.11.2012

Correspondence/İletişim

Hakan TAŞOLAR
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, ADIYAMAN
Tel: 0416 2161015/1387
E-mail: hakantasolar@gmail.com

For citing/Atf için:

Ballı M, Tekin K, Taşolar H, Çağlayan E, Pekdemir H. Kounis syndrome due to clopidogrel: a rare case report. *J Turgut Ozal Med Cent* 2013;20(2):182-184 DOI: 10.7247/jtomc.20.2.21