

Statin ve Fenofibrat Birlikte Kullanımına Bağlı Rabdomyoliz: Bir Olgu Nedeniyle**Rhabdomyolysis Due to Statine and Fibrate Combination Therapy: A Single Case****Ahsen Zeyrek İşçi, Güllali Aktaş, Sevim Karaçay, Haluk Şavlı**

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bolu

Sayın Editör;

Hidroksi metil glutaril coenzim A redüktaz inhibitörü olan statinler serum total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerini düşürmede etkili ajanlardır. Koroner arter hastalığının primer ve sekonder korumasında yaygın olarak kullanılırlar. Genel olarak güvenilirlerdir. Yaygın olmasa da kas toksisitesi kullanımlarını sınırlamaktadır. Ciddi toksisite ise yaklaşık olarak %0,1 olarak görülmektedir. Statin ve fenofibrat birlikte kullanımında, tek başına kullanımlarına oranla rabdomyoliz riski artış göstermektedir (1). Biz burada klasik olarak klinisyenlerin iyi bildiği ancak, basit bazı önlemlerin ihmali sonucunda statin ve fenofibrat birlikte kullanımına bağlı rabdomyoliz gelişen bir olgu nedeniyle bu konuyu tekrar vurgulamak istedik.

Diyabetes mellitus, hipotiroidi, hiperlipidemi ve hipertansiyon tanılarıyla takip edilen 60 yaşında bayan hasta, 20 gün önce rutin kontrol amaçlı takipli olduğu merkeze başvurmuş. Almakta olduğu metformin 2x1 gr ve fenofibrat 250 mg 1x1 tedavisi; pioglitazon 30 mg 1x1, rosuvastatin 20 mg 1x1 ve fenofibrat 267 mg 1x1 ile değiştirilmiş. Hastaya yaşam tarzı değişiklikleri ve egzersiz yapması önerilmiş. Yaklaşık olarak 1 haftadır olan yaygın kas ağrısı ve bacaklarda güçsüzlük yakınmaları ile takip olduğu merkeze başvuran hastanın yapılan tetkiklerinde AST:116 ALT:97 saptanması üzerine hasta transaminaz yüksekliği nedeniyle hastanemize sevk edilmiş.

Hastanın hastanemize başvurduğu sırada fizik muayenesi, ekstremitelerde kas hassasiyeti haricinde normal sınırlardaydı. Yapılan tetkiklerinde Aspartat transaminaz (AST):116 U/L, Alanin aminotransferaz (ALT):112 U/L, Gamma glutamil transferaz (GGT):7 U/L, Laktik dehidrogenaz (LDH):526 U/L, Alkalen fosfataz (ALP): 38 U/L, Kreatin kinaz (CK): 3051 U/L, CK-MB:

109 U/L, Troponin <0,20 ng/ml, Trigliserid: 72 mg/dL, LDL kolesterol: 64 mg/dL, HDL kolesterol:56 mg/dL, idrar mikroskobisinde ise 5–6 eritrosit saptandı. Tiroidektomi sonrası hipotiroidi nedeniyle levotiroksin 100 mcg/gün kullanan hastanın tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Elektrokardiyografisi normal sinüs ritmindeydi. Hasta rosuvastatin + fenofibrat tedavisine sekonder rabdomyoliz tanısıyla servisimize yatırıldı. Rosuvastatin + fenofibrat tedavisi kesilerek, 2500cc/gün IV mayi desteği verilen hastanın kontrol CK değerleri tarih sırası ile 2156, 1601, 864, 510 idi. Hasta yatışının 5. günü poliklinik kontrolüne başvurmak üzere taburcu edildi.

Statinler tüm dünyada hiperlipidemi tedavisinde ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini önlemede yaygın olarak kullanılır. Statin tedavisinin yan etkileri asemptomatik kreatinin kinaz yükselmesi, myalji, myozit ve rabdomyoliz olarak sıralanabilir (2). İlimli bir tahmin ile her yıl 1–5 milyon kişi statine bağlı kas ilişkili yan etkiler ile karşılaşmaktadır (2). Birçok statin ilişkili myotoksisite kendini sınırlayıcıdır ve tedavinin kesilmesinin ardından haftalar aylar sonra iyileşir (3). Statine bağlı myopatinin patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Hastaya bağlı risk faktörleri ise kadın cinsiyet, ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi, ağır egzersiz, artmış alkol alımı, hipotiroidi, bozulmuş hepatik ve renal fonksiyonlar, bilier yol obstrüksiyonları olarak sayılabilir (4). Olgumuzda, bu risk faktörlerinin birçoğu bir arada bulunmamaktadır.

Statine bağlı myopatinin klasik semptomları halsizlik, kaslarda ağrı, hassasiyet, zayıflık, kramp ve tendon ağrısıdır. Bu semptomlar genellikle proksimal, simetrik ve jeneralizedir ve genellikle egzersizle ya da yeni bir ilaç eklen-

İletişim Bilgisi / Correspondence

Dr. Ahsen Zeyrek İşçi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bolu

E-mail: ahsen_zeyrek@hotmail.com

Tel: 0 374 2534656

Gelişim tarihi / Received: 21.10.2012

Kabul tarihi / Accepted: 12.11.2012

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None



mesi ile artar (5). Statine bağlı en sık yan etki myalji iken en ciddi yan etki ise 100 000 de 3–4 kişide görülen rabdomiyolizdir. Statin dozu arttıkça myotoksisite riskinin de arttığı bildirilmiştir (6). Rabdomiyoliz insidansı ise gemfibrozil ile kombine kullanımda 12 kat kadar artar (7). Yapılan çalışmalarda statin ve fenofibrat kombine kullanımında, tek başına kullanımlarına oranla artmış rabdomiyoliz riski bildirilmiştir (8). Ancak literatürde statin fenofibrat kombinasyonunun güvenle kullanılabilmesine dair yayınlar bulunmaktadır (9).

Genel olarak fibratlar iyi tolere edilebilen ajanlardır. Fibratlara bağlı en sık yan etkiler üst gastrointestinal sistem şikayetleri, bulantı, baş ağrısı, anksiyete, deri döküntüsüdür. Rabdomiyoliz ise fibrat tedavisinin az rastlanan ancak

ciddi yan etkisidir (10) (11). Fibratlar arasında rabdomiyolizin görüldüğü en sık ajan gemfibrozildir. Bunu sırasıyla bezafibrat, fenofibrat ve klofibrat izler (12)

Rabdomiyoliz; statin, fibrat ya da her ikisinin kombine kullanılması ile ortaya çıkabilecek ciddi bir yan etkidir. Günümüzde statin ve fibrat kombinasyonlarının kullanımının nispeten güvenilir olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır. Ancak yinede böyle bir kombinasyonun uygulanmasının endikasyonu hassas bir şekilde değerlendirilmeli, yüksek riskli gruptaki hastalar için basamaklı ve düşük dozlarda ilaç başlanması, hastanın komplikasyonlar yönünden bilgilendirilmesi ve daha yakından takip edilmesi göz ardı edilmemelidir.

Kaynaklar

1. A. Grundy SM. Can statins cause chronic low-grade myopathy? *Ann Intern Med* 2002; 137:617.
2. Sathasivam S, Lecky B Statin induced myopathy. *BMJ*. 2008 Nov 6;337:2286
3. Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. *Eur J Intern Med*. 2012 Jun;23(4):317-24
4. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2337-41
5. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005 Dec;19(6):403-14
6. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, Gandhi P Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy *Clin Ther*. 2007 Feb;29(2):253-60
7. Antons KA, Williams CD, Baker SK, Phillips PS. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis *Am J Med*. 2006 May;119(5):400-9
8. Amend KL, Landon J, Thyagarajan V, Niemcryn S, McAfee A. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis with statin and fibrate use in an insured US population. *Ann Pharmacother*. 2011 Oct;45(10):1230-9.
9. Farnier M, Marcereuil D, De Niet S, Ducobu J, Steinmetz A, Retterstøl K, Bryniarski L, Császár A, Vanderbist F. Safety of a fixed-dose combination of fenofibrate/pravastatin 160 mg/40 mg in patients with mixed hyperlipidaemia: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Clin Drug Investig*. 2012 Apr 1;32(4):281-91
10. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA Safety considerations with fibrate therapy *Am J Cardiol*. 2007 Mar 19;99(6A):3C-18C
11. Baer AN, Wortmann RL Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Jan;19(1):67-73
12. Wu J, Song Y, Li H, Chen J. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: review of 76 published cases and a new case report. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Dec;65(12):1169-74

