

STATİNE BAĞLI RABDOMİYOLİZ: OLGU SUNUMU

Statin Related Rhabdomyolysis: Case Report

Tekin YILDIRIM¹, Hüseyin EDE², Zeynep Tuğba ÖZDEMİR¹, Elif BÖREKÇİ¹

ÖZET

Statinler hipelipidemi tedavisinde sıklıkla kullanılan güvenilir ilaçlardır. Statine bağlı rabdomiyoliz en çok korkulan ve en çok bahsedilen yan etki olmasına rağmen nadiren görülür. Bu yazıda, ciddi klinik sonuçlara yol açabilme potansiyeli nedeniyle, statin ve fibrat türevlerinin birlikte kullanımına dikkat çekmek amacıyla, statine bağlı gelişen bir rabdomiyoliz olgusunu sunduk.

Anahtar kelimeler: *Rabdomiyoliz, Statin, Fibrat*

ABSTRACT

Statins are safe drugs used frequently in the treatment of hyperlipidemia. Statin related rhabdomyolysis is the worst and the mostly mentioned side effect of statins but very rarely seen. In this article, to call attention to potentially life-threatening side effects of using combination of statin and fibrate derivatives, we reported a case of rhabdomyolysis developed by statin use.

Keywords: *Rhabdomyolysis, Statin, Fibrate*

¹Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Yozgat

²Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Yozgat

Tekin YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr.
Hüseyin EDE, Yrd. Doç. Dr.
Z. Tuğba ÖZDEMİR, Yrd. Doç. Dr.
Elif BÖREKÇİ, Yrd. Doç. Dr.

İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Tekin YILDIRIM
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Adnan Menderes Bulvarı No:44,
66200 Yozgat

Tel: 0354 212 7060

e-mail:

tekindoktor@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 18.03.2015
Kabul tarihi/Accepted: 19.03.2015

Bozok Tıp Derg 2015;5(2):75-9
Bozok Med J 2015;5(2):75-9

GİRİŞ

Rabdomiyoliz, kas nekrozu ve hücre içi kas bileşenlerinin dolaşıma geçmesi ile karakterize bir sendromdur. En sık görülen rabdomiyoliz nedenleri arasında ilaçlar, toksinler, enfeksiyonlar, kas travması, konvülsif nöbetler, hipertermi, elektrolit dengesizlikleri, kas enzim defektleri, kokain ve alkol kullanımı vardır (1-2). Dislipidemi tedavisi için kullanılan statin ve fibrat türevlerinin kullanımı son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbiditeyi azalttıklarının gösterilmesi üzerine yaygınlaşmıştır. Buna karşın statinlerin siklosporin ve fibrat gibi ilaçlarla birlikte kullanımları durumunda; rabdomiyoliz riskinde belirgin bir artış olduğu da anlaşılmıştır (3, 4). Statinlerin kullanıldığı hiperlipidemi tedavisinde; statinin yüksek doz kullanımı, fibrat ile kombine edilmesi, ileri yaş, kadın cinsiyet, hipotroidi, diyabet, hepatik hastalık veya renal hastalık varlığı rabdomiyoliz riskini artırır (5-9). Statine bağlı rabdomiyoliz en çok korkulan ve en çok bahsedilen yan etki olmasına rağmen nadiren görülür. Statine bağlı rabdomiyoliz, asemptomatik seyir gösterebileceği gibi ciddi böbrek yetmezliği gibi daha ağır bir klinik tablo ile de sonuçlanabilir (10).

Hidroksimetilglutarilcoenzim-A redüktaz inhibitörü olan statinler özellikle serum total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerini düşürmede etkili ajanlardır. Koroner arter hastalığının hem birincil hem de ikincil koruma tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar. Genel olarak güvenilirlerdir. Yaygın olmasa da kas toksisitesi kullanımlarını sınırlamaktadır. Ciddi toksisite ise yaklaşık olarak %0,1 oranında görülmektedir. Statin ve fenofibratın birlikte kullanımının ayrı ayrı kullanımlarına oranla rabdomiyolize neden olma riski daha yüksektir. (11).

Bu yazıda, ciddi klinik sonuçlara yol açabilme potansiyeli nedeniyle, statin ve fibrat türevlerinin birlikte kullanımına dikkat çekmek amacıyla statin ile fibrat türevi ilaçları birlikte kullanan, yaygın kas ağrısı, halsizlik, yaygın vücut ağrısı, kol ve bacaklarda güçsüzlük, hareket kısıtlılığı, uykusuzluk, ellerde ve ayaklarda yanma yakınmalarıyla başvuran ve rabdomiyoliz tanısı konulan bir olgu ele alınmıştır.

OLGU SUNUMU

Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanıları olan 69 yaşında erkek hasta nefes darlığı şikayeti ile polikliniğe başvurdu.

Yapılan tetkikler sonucu hastanın nefes darlığının KOAH kaynaklı olduğu belirlendi ve kullanmakta olduğu bronkodilatör tedavi dozları yükseltildi. Hastanın eş zamanlı yapılan tetkiklerinde LDL kolesterol seviyesinin 202 mg/dl ve trigliserit seviyesinin 172 mg/dl olarak saptanması üzerine hastanın almakta olduğu asetilsalisilik asit, kandesartan + hidroklorotiazid, karvedilol, fenofibrat, formeterol + budesonid, ipratropium + salbutamol ve tiotropium tedavisine rosuvastatin 20mg/gün eklendi. Hasta 10 gün sonra halsizlik, yaygın vücut ağrısı, kol ve bacaklarda güçsüzlük, hareket kısıtlılığı, uyuyamama, ellerde ve ayaklarda yanma şikayeti ile tekrar polikliniğe başvurdu. Hastanın yapılan fizik muayenesi, ekstremitelerde kas hassasiyeti haricinde normal sınırlardaydı.

Yapılan laboratuvar tetkiklerinde kreatinkinaz (CK) 5864U/L, laktik dehidrogenaz (LDH) 1605.4U/L, aspartattransaminaz (AST) 318U/L, alaninaminotransferaz (ALT) 92U/L olarak saptandı (Tablo1). Hastaya statine bağlı rabdomiyoliz tanısı konularak almakta olduğu rosuvastatin 20 mg ve fenofibrat 267 mg kesildi. Üç gün sonra yapılan değerlendirmede şikayetlerinin gerilediği ve bakılan laboratuvar tetkiklerinde; CK 1143 U/L, LDH 1859,6 U/L, AST 146 U/L, ALT 158 U/L, alkalenfosfataz (ALP) 193,1 U/L, gamma glutamiltransferaz (GGT) 62 U/L olduğu görüldü (Tablo 1). İki hafta sonra yapılan değerlendirmede laboratuvar bulgularının tamamen normale döndüğü, hastanın şikayetlerinin tamamen düzeldiği saptandı.

Tablo 1. Hastanın laboratuvar bulguları

	Referans değerler	Statin Öncesi	Statin Tedavisinin 10. Günü	Rabdomiyoliz Sonrası 3. gün	Rabdomiyoliz Sonrası 14. gün
Üre (mg/dl)	15-45	23	48	48	49
Kreatinin(mg/dl)	0.6-1.3	1.37	1.42	1.47	1.87
AST (U/L)	10-40	20	318	148	24
ALT (U/L)	5-40	18	92	158	31
ALP (U/L)	64 -306	203	-	193	261
GGT (U/L)	10 - 61	57	-	62	51
Totalkolesterol (mg/dl)	0-200	279	177	209	252
Trigliserid (mg/dl)	30-200	172	301	227	224
LDL (mg/dl)	60-130	202	87	124	164
CRP (mg/L)	0-10	13,6	27,8	-	-
CK (U/L)	20 – 190	-	5864	1143	124
LDH (U/L)	235– 50	-	1605	1860	558
WBC (K/uL)	4 – 10	7,48	7,4	6,98	7,61
Hgb(gr/dl)	11 – 16	15,4	15,7	15,8	13,8
PLT (K/uL)	150– 50	159	180	179	165

TARTIŞMA

Statinler hiperlipidemi tedavisinde ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini önlemede yaygın olarak kullanılır. Statin tedavisinin en önemli yan etkileri; asemptomatik kreatinin kinaz yükselmesi, miyalji, miyozit ve rabdomiyoliz olarak sıralanabilir (12). Tahmini olarak her yıl tüm dünyada 1 ile 5 milyon kişi statine bağlı kas ilişkili yan etkiler ile karşılaşmaktadır (12). Statin ilişkili birçok miyotoksisite kendi kendini sınırlar ve tedavinin kesilmesinin ardından haftalar aylar sonra iyileşir (13). Bizim olgumuzda da ilacın kesilmesini müteakip iki hafta içinde tüm bulgu ve şikayetler ortadan kalktı.

Statine bağlı miyopatinin patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Statinlerin hangi mekanizma ile miyopati yaptığı tam olarak bilinmemektedir. Kabul gören mekanizmalardan biri; statinlerin hücre içi enerji komponenti olan ubikinonun sentezini bozarak, kas hücresi mitokondrisindeki ubikinon sentezini azalttığı ve böylece normal hücre

solunumunu bozarak rabdomyolize neden olduğu şeklindedir (14-16). Statinlerin hepatiksitokrom P-450 enzim sistemi ile metabolize edilen diğer bazı ilaçlarla birlikte kullanılması miyopati riskini arttırdığından, bu enzim sistemi ile statin etkileşiminin miyopati ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (17). Statine bağlı miyopatide, hasta ilişkili risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi, ağır egzersiz, artmış alkol alımı, hipotiroidi, bozulmuş hepatik ve/veya renal fonksiyonlar, biliyer kanal tıkanıklıkları sayılabilir (18). Olgumuzda, bu risk faktörlerinden ileri yaş, hafif düzeyde azalmış renal fonksiyon dışında hasta ilişkili risk faktörü mevcut değildi. Yapılan çalışmalarda, statin ve fenofibrat kombine kullanımının, tek başına statin kullanımına oranla rabdomyoliz riskini arttırdığı bildirilmiştir (19). Ancak statin ile fenofibrat kombinasyonunun güvenle kullanılabileceğine dair çalışmalar da bulunmaktadır (20). Genel olarak fibratlar iyi tolere edilen ajanlardır.

Fibratlara bağlı en sık görülen yan etkiler, üst gastroin-
testinal sistem şikayetleri, bulantı, baş ağrısı, anksiyete
ve deri döküntüsüdür. Rabdomiyoliz ise fibrat tedavisi-
nin nadir görülen ancak en ciddi olan yan etkidir (21,
22). Fibratlar arasında rabdomiyolizin en sık görüldüğü
ajan gemfibrozildir. Bunu sırasıyla bezafibrat, fenofib-
rat ve klofibrat izler (23). Bu vakada, hasta son üç yıldır
fenofibrat kullanıyor olduğundan öncelikli olarak rab-
domyolizden eklenen rosuvastatinin veya rosuvastatin-
fenofibrat kombinasyonunun sorumlu olduğu düşünül-
dü. Rabdomiyoliz; statin, fibratların tek başlarına kulla-
nımı ya da her ikisinin kombine edilerek kullanılması
ile ortaya çıkabilecek ciddi bir yan etkidir. Günümüzde
kombine statin ve fibrat kullanımının güvenilir oldu-
ğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır. Ancak yinede bö-
yle bir kombine ilaç kullanımını başlama endikasyonu
konulurken dikkatli olunmalıdır. Özellikle hasta ilişkili
rabdomiyoliz risk faktörleri olan hastalar için basamak-
lı ve düşük dozlarda ilaç başlanması, hastanın kompli-
kasyonlar yönünden bilgilendirilmesi ve sık aralıklarla
takip edilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, statine bağlı rabdomiyoliz nadiren de
olsa görülebilir, özellikle risk faktörleri varlığında ve
fibratlarla kombine edilmesi durumunda rabdomiyoliz
riski daha da artar. Hiperlipidemi tedavisinde bu hu-
suslar dikkate alınarak hastalar bulgu ve semptomlar
açısından uyarılmalı ve düzenli aralıklarla takip edilme-
lidir.

KAYNAKLAR

1. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(6):377-85.
2. Haas CE, Magram Y, Mishra A. Rhabdomyolysis and acute renal failure following an ethanol and diphenhydramine overdose. *Ann Pharmacother*. 2003;37(4):538-42.
3. Rodriguez ML, Mora C, Navaro JF. Cerivastatin-induced rhabdomyolysis. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):598.
4. Unal A, Torun E, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Kaya MG, Oymak O, et al. Fenofibrate-induced acute renal failure due to massive rhabdomyolysis after coadministration of statin in two patients. *Inter Med*. 2008;47(11):1017-9.
5. Schech S, Graham D, Staffa J, Andrade SE, La Grenade L, Burgess M, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmaco epidemiol Drug Saf*. 2007;16(3):352-8.
6. Ireland JH, Eggert CH, Arendt CJ, Williams AW. Rhabdomyolysis with cardiac involvement and acute renal failure in a patient taking rosuvastatin and fenofibrate. *Ann Intern Med*. 2005;142(11):949-50.
7. Kursat S, Alici T, Colak HB. A case of rhabdomyolysis induced acute renal failure secondary to statin-fibrate-derivative combination and occult hypothyroidism. *Clin Nephrol*. 2005;64(5):391-3.
8. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004;292(21):2585-90.
9. Antos KA, Williams CD, Baker SK, Philip PS. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med*. 2006;119(5):400-9.
10. Polderman KH. Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Int J Artif Organs*. 2004;27(12):1030-3.
11. A. Grundy SM. Can statins cause chronic low-grade myopathy? *Ann Intern Med*. 2002;137(7):617-8.
12. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ*. 2008;337:a2286.
13. Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. *Eur J Intern Med*. 2012;23(4):317-24.
14. Flint OP, Masters BA, Gregg RE, Durham SK. HMG CoA reductase inhibitor-induced myotoxicity; pravastatin and lovastatin inhibit the geranylgeranylation of low-molecular weight proteins in neonatal rat muscle cell culture. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997;145(1):99-110.
15. Gadbut AP, Caruso AP, Galper JB. Differential sensitivity of C2-C12 striated muscle cell to lovastatin and pravastatin. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27(10):2397-402.
16. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, Sahi T, Harkonen M, Tikkanen MJ, et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol*. 1996;77(10):851-4.
17. Rosenson RS. Current overview of statin induced myopathy. *Am J Med* 2004;116(6):408-16.
18. 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;33(9):2337-41.

19. Amend KL, Landon J, Thyagarajan V, Niemcryk S, McAfee A. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis with statin and fibrate use in an insured US population. *Ann Pharmacother.* 2011;45(10):1230-9.
20. Farnier M, Marcereuil D, De Niet S, Ducobu J, Steinmetz A, Retterstol K, et al. 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;32(4):281-91.
21. Davidson MH, Armani A, Mc Kenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol.* 2007;99(6A):3C-18C.
22. Baer AN, Wortmann RL. Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(1):67-73.
23. 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;65(12):1169-74.