

# Simvastatin ve İtrakonazolün Birlikte Kullanılmasına Bağlı Bir Rabdomiyoliz Olgusu

## RHABDOMYOLYSIS ASSOCIATED WITH THE COMBINED USE OF SIMVASTATIN AND ITRAKONAZOL

Çetin ÇEVİK\*, Murat ÇAKIR\*, Dilek SOYSAL\*\*, Arzu AVCI\*\*\*, Nevin GÜRGÖR\*\*\*\*, S. Leyla ASLAN\*\*\*\*\*

\* Asis.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1 Dahiliye Kliniği,

\*\* Uz.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1 Dahiliye Kliniği,

\*\*\* Uz.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Ünitesi,

\*\*\*\* Uz.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği,

\*\*\*\*\*Doç.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3 Dahiliye Kliniği, İZMİR

### Özet

71 yaşında erkek hasta kollarında ve bacaklarında daha fazla olmak üzere yaygın kas ağrısı ile hastanemize başvurusunda serum kreatinin kinaz seviyesinin ve karaciğer fonksiyon testlerinin belirgin yüksek saptanması üzerine yatırıldı. İleri tetkiklerle simvastatin ve itrakonazolün kombine kullanımına bağlı rabdomiyoliz olgusu olduğu saptandı. Almakta olduğu ilaçlar kesildi. Zorlu diürez sağlandı. Klinik ve laboratuvar parametreleri normale dönerek iyileşen hasta diyet tedavisine alındı ve kontrole çağırılarak eksterne edildi.

Lipid düşürücü ilaçlar ve triazol türü ilaçların birlikte kullanılmasına bağlı görülebilen rabdomiyolizin eşlik ettiği miyopati ve hepatotoksisite, sitokrom P450 3A4 enzimini kullanarak metabolize olan simvastatinin ve sitokrom P450 enzimlerini selektif olarak inhibe eden triazol türevi ilaçların aralarındaki farmakokinetik etkilenmeye bağlıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Rabdomiyoliz, Lipid düşürücü ilaçlar, İtrakonazol

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:150-153

### Summary

A 71 year old man with diffuse myalgia mainly located to upper and lower limbs, markedly increased serum creatine kinase levels and elevated liver function tests was admitted to the hospital. Further evaluations revealed that he had rhabdomyolysis due to combined use of simvastatin and itraconazole. After withdrawal of his medications and forced diuresis he recovered clinically in the course of time. He was exterted with dietary instructions and dose monitorization of his risk profile.

Myopathy associated with rhabdomyolysis and hepatotoxicity may result from the combined use and pharmacokinetic interaction between lipid lowering drugs that are metabolised by hepatic cytochrome P450 enzyme and drugs that are acting with inhibition of hepatic cytochrome P450 enzyme.

**Key Words:** Rhabdomyolysis, Lipid lowering drugs, Itraconazole

T Klin Med Sci 2003, 23:150-153

Son yıllarda yapılan araştırmalarda statinlerin antilipidemik etkilerinin yanısıra, diğer çok yönlü etkileriyle de kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak azalttıklarının gösterilmesi nedeniyle bu ilaçlar günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun sonucu olarak eş zamanlı kullanılan fibrik asit türevleri, makrolid antibiyotikler, triazol türevleri, siklosporin gibi ilaçlarla etkileşimlerinin görülme sıklığı da artmıştır (1-4).

Rabdomiyoliz statin kullanımı sırasında görülebilen nadir, ancak, ölümcül olabilen bir yan etkidir. Dörtbinden fazla hastanın yer aldığı 4S çalışmasında simvastatin kullanımına bağlı sadece bir rabdomiyoliz olgusuna rastlanmıştır (5). Bu makalede servisimizde yatarak izlenen bir ilaç etkileşimi olgusunu sunuyoruz.

### Olgu Sunumu

71 yaşında erkek hasta, 15/10/2001 tarihinde şiddetli kas ağrısı ve güçsüzlük yakınmalarıyla başvurdu. İki yıl önce poliklinik kontrolü sırasında serum kolesterol seviyeleri yüksek bulunan hastaya kardiyovasküler risk azaltımı için lovastatin 10 mg 1x1 başlanmış, yaklaşık üç ay sonra ilacın temin edilmesinde güçlük çekilmesi nedeniyle simvastatin 10mg 1x1 tedavisine geçilmiş. En son bir ay önce polikliniğe başvuran hastanın serum kolesterol seviyeleri hala yüksek bulunması üzerine simvastatin 40 mg 1x1 tedavisine geçilmiş. Aynı gün ayak mantarı şikayeti ile dermatoloji polikliniğine başvuran hastaya tinea pedis tanısı konarak İtrakonazol 100 mg kapsül 1x1 başlanmış. 10-15 gün önce hastanın bacaklarında ve

kollarında proksimal kaslarda ağrı ve güçsüzlük başlamış ve giderek şiddetlenerek yürüyemez hale gelmiş.

Hastaneye başvurusundaki laboratuvar değerleri (Tablo 1.): Plazma kolesterol, 232mg/dl; trigliserid, 268mg/dl; HDL-Kolesterol, 28 mg/dl; VLDL-Kolesterol, 59mg/dl; Lp(a), >128 mg/dl ;CK, 26690 U/L (normal aralığı 0–190 U/L); ALT, 310 U/L(normal aralığı 4–37 U/L); AST, 651 U/L (normal aralığı 4–37 U/L); LDH, 2123 U/L (normal aralığı 160–500 U/L); gamaglutamil transferaz, 199 U/L (normal aralığı 0–49 U/L); PT, 14.2; INR, 1.05; APTT, 29.4 sec(normal aralığı 25–35 sec); total bilirubin, 0.7 mg/dl(normal aralığı 0–1.2 mg/dl); idrarda myoglobin, 718 ng/ml (normal aralığı 0–200 ng/ml); serum kreatinin, 0.74 mg/dl (normal aralığı 0–1.2mg/dl); serum ürikasit, 2.9 mg/dl (normal aralığı 2.3–8.2 mg/dl); ASO, 77.7 (normal aralığı 0–200 ); CRP, 3.60 (normal aralığı 0–0.8); RF, 22.8 (normal aralığı 0 – 20); FT3, 3.68 pg/ml (normal aralığı 2.3–4.2); FrT4, 1.53 ng/dl (normal aralığı 0.89–1.76); TSH, 0.36 uU/ml (normal aralığı 0.35–5.5). Hepatit belirteçleri negatifti. Antinükleer antikor, anti DNA, antimitokondrial antikor ve Anti LKM (liver-kidney

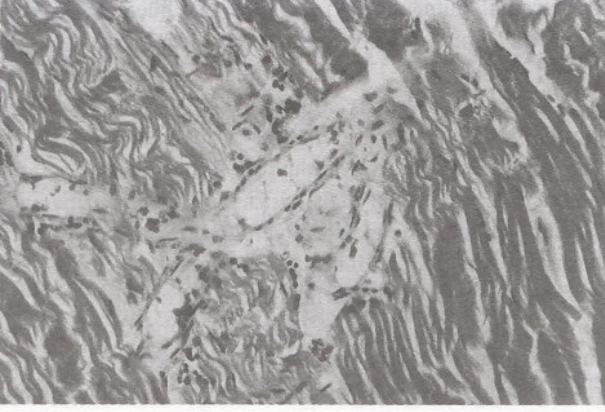
microsomal autoantibody) ve düz kas hücre antikorları negatifti. Lipid elektroforezinde pre-beta bandı belirgin olarak yüksek, %41.3 (normal aralığı %12–21); alfa bandı düşük, %14.4 (normal aralığı %28–40); beta bandı alt sınırdaki, %44.3 (normal aralığı %45–56) bulunan hasta tip IV hiperlipidemi ile uyumluydu. Batın ultrasonografisi normaldi. Hastanedeki yatışı sırasında nöroloji uzmanınca konsülte edildi. İğne elektromiyelografi incelemesi sonucu kaslarda yaygın polifazi artışı, rektus femoris ve sternokleidomastoid kaslarında yer yer miyopatik motor ünit değişiklikleri gözlemlendi. Bulgular, primer kas lifi tutuluşu ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanın şikayetlerinin başlamasından üç hafta sonra deltoid kasından biyopsi alındı. Biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde kas lifleri arasında mononükleer hücre infiltrasyonu, miyofibriler dejenerasyon, miyositlerde vakuolizasyon ve kapiller proliferasyon saptanarak miyopati tanısı kondu (Şekil 1,2).

Aldığı tüm tedaviler kesilerek hastaya izotonik NaCl solüsyonu ile zorlu diürez uygulandı.

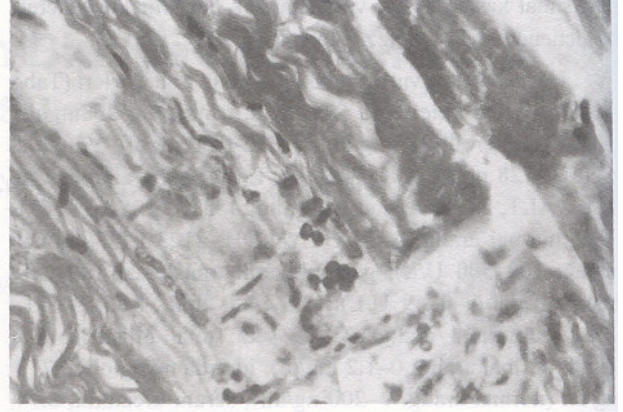
**Tablo 1.** Hastaya ait laboratuvar değerleri

Laboratuvar Parametresi	İlk Başvuru	Normal (alt sınır)	Normal (üst sınır)	10. gün değeri
Plazma Kolesterol (mg/dl)	232		200	
Trigliserid (mg/dl)	268		200	
LDL-Kolesterol	145		130	
HDL-Kolesterol (mg/dl)	28	40	60	
VLDL-Kolesterol (mg/dl)	59			
Lp(a) (mg/dl)	>128			
CK (U/L)	26690	0	190	127
ALT (U/L)	310	4	37	43
AST (U/L)	651	4	37	35
LDH (U/L)	2123	160	500	
Gamaglutamil Transferaz (U/L)	199	0	49	
PT	14,2			
INR	1,05			
APTT (sec)		25	35	
Total Bilirubin (mg/dl)	0.7	0	1.2	
İdrarda Myoglobin (mg/dl)	718	0	200	
Serum Kreatinin (mg/dl)	0.74	0	1.2	
Serum Ürikasit (mg/dl)	2.9	2.3	8.2	
ASO	77.7	0	200	
CRP	3.60	0	0.8	
RF	22.8	0	20	
FT3 (pg/ml)	3.68	2.3	4.2	
FrT4 (ng/dl)	1.53	0.89	1.76	
TSH (uU/ml)	0.36	0.35	5.5	
ANA	neg	–	–	
Anti DNA Antibody	neg	–	–	
Anti LKM Antibody	neg	–	–	
AMA	neg	–	–	
SMC Antibody	neg	–	–	
Lipid elektroforezinde				
pre-beta (%)	%41.3	%12	%21	
alfa bandı (%)	%14.4	%28	%40	
beta bandı (%)	%44.3	%45	%56	

Anti LKM; anti liver kidney microsomal antibody, ANA; anti nüclear antibody, AMA; anti mitochondrial antibody, SMC Antibody; smooth muscle cell antibody



**Şekil 1.** Miyofibrillerde dejenerasyon, ödem ve lenfosit infiltrasyonu, miyosit vakuolizasyonu ve kapiller proliferasyon görülüyor (X 220 H&E).



**Şekil 2.** İntermuskuler lenfosit infiltrasyonu görülüyor (X 440 H&E)

Simvastatinin kesilmesi ve uygun destek tedavisi ile günler içinde şikayetleri azaldı. Yaklaşık on gün içinde kreatinin kinaz ve aminotransferaz değerleri normal sınırlara indi (kreatinin kinaz 127, ALT 43, AST 35). Bir ay sonraki poliklinik kontrolünde hastanın kliniğinin ve laboratuvar değerlerinin normal olduğu görüldü.

### Tartışma

Semptomların başlangıcının akut ve ani olması, herhangi bir diğer etiyolojik ajan olmaksızın kreatinin kinaz seviyelerinin aşırı yükselmesi, tedavilerin kesilip, destek tedavisi verilmesi ile hızla hastanın klinik ve laboratuvar parametrelerinin normale dönmesi bu vakanın statin ve triazol türevi bir ilaç olan itrakonazolün birlikte kullanılmasına bağlı bir rabdomiyoliz olgusu olduğunu göstermektedir. Son yıllarda tüm dünyada statinlerle ilgili kontrollü klinik çalışmalar yürütülmektedir. Bu çalışmalar dışındaki günlük pratik uygulamalarda olduğu gibi hastaları yakından takip imkanı olmayan durumlarda statinlere bağlı yan etki insidansının daha yüksek olması beklenebilir (6). Rabdomiyoliz kas bulgularına ilave olarak belirgin CK yükselmesi (tipik olarak normalin üst sınırlarının 10 katından daha fazla yükselmesi) ve kreatinin yükselmesi (genellikle kahverengi idrar ve idrarda miyoglobulin bulunması) ile karakterizedir (7,8). Rabdomiyoliz statin monoterapisi sırasında nadiren görülürken, statinlerin belirli bazı ilaçlarla (siklosporin, fibratlar, makrolid grubu antibiyotikler, belirli antifungal ilaçlar ve niyasin) kombinasyonu sırasında daha sık karşılaşılmaktadır (7,9–11). Rabdomiyoliz olgularına en sık olarak nispeten yeni bir statin olan serivastatinin yüksek dozda ve özellikle de gemfibrozil ile kombine kullanılması sırasında rastlanmıştır ve diğer statinlere oranla yan etki insidansının yüksek olması kullanımdan kalkmasına neden olmuştur (1,3,7,8,12). Statinlerle ortaya

çıkan miyotoksisite mitokondri fonksiyonlarının, miyosit çoğalmasının, hücre zarının yapısının ve fonksiyonlarının bozulmasını içeren kompleks bir olaydır. Farklı ajanların neden olduğu miyotoksisitedeki potansiyel farklılıklar ilaçların kendilerine ait farklı fizyokimyasal, farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerine bağlı olabilir (13). Statinlerin miyopatiye nasıl yol açtıkları tam olarak aydınlatılamasa da önerilen mekanizmalardan biri; statinlerin hücre içi temel bir enerji komponenti olan ubiquinonun sentezini bozarak kas hücresinin mitokondrisindeki ubiquinon miktarını azalttığı ve böylece normal hücre solunumunu bozarak rabdomiyolizi de içeren bazı yan etkilere neden olduğudur. İn vitro çalışmalarda bazı bulgulara karşın iv vivo bir çalışmada statin tedavisi öncesinde ve sonrasında ubiquinon konsantrasyonları ölçülmüş fakat fark bulunamamıştır (14,15). Myopati ile ilişkisi olduğu düşünülen diğer bir mekanizma da statinlerin hepatik sitokrom P-450 enzim sistemini kullanmasıdır. Simvastatin sitokrom P450 3A4 enzimi aracılığıyla metabolize olarak inaktive olur (12). Triazol türevi bir antifungal olan itrakonazol de aynı enzimi inhibe eden ilaçlardandır. Simvastatini metabolize eden sitokrom P450 3A4 enziminin inhibisyonu ilacın yıkımını engelleyerek kanda dolaşan simvastatin seviyesinin aşırı yükselmesine ve yan etki olasılığının artmasına neden olmaktadır. Hepatotoksisite, direkt olarak ilacın HMG – CoA redüktazı inhibe etmesi ile ilişkilidir (16,17). HMG-CoA redüktaz inhibitörlerine bağlı hepatotoksisite doza-bağımlı olup semptomlardan bağımsızdır, yüksek dozlarda yan etki olasılığı armaktadır ve ilacın kesilmesinden sonra iyileşme çok yavaş olmaktadır (8,16–19).

Sonuç olarak vakamızda gözlemlediğimiz rabdomiyoliz, kullandığımız statinle farmakokinetik etkileşime giren itrakonazolün eş zamanlı kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Bu şekilde etki eden ilaçların eş

zamanlı kullanımından kaçınılmalı ve etkileşimi olabilecek ilacın kesilmesinden sonra da eliminasyon süresi geçene kadar statin kullanılmasına ara verilmelidir (16-25). Statin tedavisinin uzun süreli ve devamlılık gerektirdiği göz önüne alınırsa, hastanın hastalığı ve tedavisi hakkında aydınlatılması gerekir.

### KAYNAKLAR

- Rodriguez ML, Mora C, Navarro JF. Cerivastatin-induced rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 2000; 132 (7): 598.
- Landesman KA, Stozek M, Freeman NJ. Rhabdomyolysis associated with the combined use of hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A reductase inhibitors with gemfibrozil and macrolide antibiotics. *Conn Med* 1999; 63(8) :455-7.
- Bizzaro N, Bagolin E, Milani L, Cereser C, Finco B. Massive rhabdomyolysis and simvastatin. *Clin Chem* 1992; 38 (8): 1504.
- Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990; 264(1):71-5.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease:4S. *Lancet* 1994; 344: 1383-89.
- Gaist D, Rodriguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Lipid lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology*. 2001; 12: 565-9.
- Gemici G, Toprak A, Koç M, Deyneli O, Oktay A. Serivastatin monoterapisine bağlı rabdomiyoliz. *T Klin Kardiyoloji* 2001;14: 313-4.
- ACC/AHA/NHLBI "Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins" *Circulation* 2002; 106: 1024.
- Goldman JA, Fishman AB, Lee JE, Johnson RJ. The role of cholesterol-lowering agents in drug-induced rhabdomyolysis and polymyositis. *Arthritis Rheum*. 1989; 32: 358-9.
- Wanner C, Kramer-Guth A, Galle J. Use of HMG-CoA reductase inhibitors after kidney and heart transplantation: lipid-lowering and immunosuppressive effects. *BioDrugs*. 1997; 8: 387-93.
- Hanston PD, Horn JR. Drug interactions with HMG CoA reductase inhibitors. *Drug Interactions Newsletter*. 1998; 103-6.
- Soysal D, Çevik Ç, Kırılı A, Avcı A, Tonguç F. Serivastatin, gemfibrozil ve bir makrolid antibiyotik'in birlikte kullanılmasına bağlı rabdomiyoliz olgusu. *T Klin Kardiyoloji* 2001;14: 310-2.
- Evans M, Rees A. The myotoxicity of statins. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13(4): 415-20.
- 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: 99-110.
- Gadbut AP, Caruso AP, Galper JB. Differential sensitivity of C2-C12 striated muscle cells to lovastatin and pravastatin. *J Mol Cell Cardiol*. 1995; 27: 2397-402.
- Stone NJ, Blum CB, Winslow E. The lipid lowering drugs. In: Stone, Blum and Winslow eds. *Management of Lipids in Clinical Practice* Illinois: Professional Communications, Inc. 199: 195-238.
- Kannel W, Braunwald E. Therapeutic Interventions: Lipid regulating drugs and low density lipoprotein apheresis. In: Gotto A, Pownall H eds. *Manual of Lipid Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999: 292-322.
- Jacobson RH, Wang P, Glueck GJ. Myositis and rhabdomyolysis associated with concurrent use of simvastatin and nefazodone. *JAMA* 1997; 277(4): 296-7.
- Bischoll H, Heller A. Preclinical and clinical pharmacology of cerivastatin. *Am J Cardiol* 1998; 82(4B): 18-25.
- Vlahakos DV, Manginas A, Chilidou D, Zamanika C, Alivizatos PA. Itraconazole-induced rhabdomyolysis and acute renal failure in a heart transplant recipient treated with simvastatin and cyclosporine. *Transplantation* 2002; 73: 1962-4.
- Maxa JL, Melton LB, Ogu CC, Sills MN, Limanni A. Rhabdomyolysis after concomitant use of cyclosporine, simvastatin, gemfibrozil, and itraconazole. *The Ann Pharmacother* 2002; 36(5): 820-3.
- Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother*. 2001; 35(1): 26-31.
- Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW . Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis*. 2002; 35(10):E111-2.
- Huynh T, Cordato D, Yang F, Choy T, Johnstone K, Bagnall F, Hitchens N, Dunn R. HMG coA reductase-inhibitor-related myopathy and the influence of drug interactions. *Intern Med J* 2002; 32(9-10):486-90.
- Aboulafia DM, Johnston R. Simvastatin-induced rhabdomyolysis in an HIV-infected patient with coronary artery disease. *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14(1):13-8.

**Geliş Tarihi:** 08.07.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Çetin ÇEVİK  
İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi  
1.Dahiliye Kliniği, İZMİR