

Serivastatin Monoterapisine Bağlı Rabdomiyoliz

RHABDOMYOLYSIS DUE TO CERIVASTATIN MONOTHERAPY

Gökmen GEMİCİ*, Ahmet TOPRAK**, Mehmet KOÇ***, Oğuzhan DEYNELİ****, Ahmet OKTAY*****

* Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,
** Uz.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,
*** Uz.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji BD,
**** Uz.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD,
***** Prof.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, İSTANBUL

Özet

Rabdomiyoliz, tüm 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörlerinin (statinler) tek başlarına kullanımında veya diğer ilaçlarla kombinasyonlarında görülebilmektedir. Serivastatin bu grubun en yeni üyesidir ve klinik çalışmalarda miyopatiye rastlanmadığı bildirilmiştir. Ancak, serivastatin ile fibrik asit veya siklosporinin birlikte kullanımı ile dört adet rabdomiyoliz olgusu rapor edilmiştir. Burada da hipotiroidik bir hastada serivastatin monoterapisine bağlı bir rabdomiyoliz olgusu sunulmaktadır. Bu, serivastatin monoterapisine bağlı gelişen ilk rabdomiyoliz olgusudur ve hipotiroidizm varlığında standart dozlarda bile rabdomiyoliz gelişebileceğini göstermektedir. Hiperkolesterolemi olan hastalarda statin tedavisine başlamadan önce hipotiroidizm klinik ve/veya laboratuvar olarak ekarte edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Statin, Serivastatin, Rabdomiyoliz, Hipotiroidizm, Hiperkolesterolemi

T Klin Kardiyoloji 2001, 14:313-314

Summary

All currently available 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins) have been implicated in causing rhabdomyolysis, either as monotherapy, or in combination with various drugs. Cerivastatin is a new generation statin and no clinical myopathy has been reported in the clinical trials. We present here a case of rhabdomyolysis induced by cerivastatin monotherapy in a hypothyroid patient. This is the first report of rhabdomyolysis due to cerivastatin monotherapy. As this case illustrates, cerivastatin therapy on a background of hypothyroidism, even at standard dose, might induce this serious complication. Hypothyroidism should be considered in patients with hypercholesterolemia before starting statin therapy.

Key Words: Statin, Cerivastatin, Rhabdomyolysis, Hypothyroidism, Hypercholesterolemia

T Klin J Cardiol 2001, 14:313-314

Son on yıl içinde 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörlerinin (statinler) koroner arter hastalığının primer ve sekonder korumasında etkili ajanlar olduklarını gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda statinlerin oldukça güvenli oldukları da belirtilmektedir. Rabdomiyoliz statin kullanımıyla ilişkili nadir ancak ölümcül olabilecek bir yan etkidir. Günümüzde kullanılan tüm statinlerin tek

başlarına veya kombinasyon tedavisi ile rabdomiyolize yol açabildikleri bilinmektedir. Dörtbinden fazla hastanın yer aldığı 4S çalışmasında simvastatin kullanımına bağlı bir rabdomiyoliz olgusuna rastlandığı rapor edilmiştir (1). Şimdiye dek rapor edilen rabdomiyoliz olgularında genellikle statinlerle fibrik asit türevleri ve siklosporin gibi ilaçların birlikte kullanıma öyküsü vardır. Serivastatin bu grup ilaçların en yenisidir ve klinik çalışmalarda miyopatiye rastlanmadığı bildirilmiştir. Ancak serivastatin tedavisi ile ilişkili olarak dört adet rabdomiyoliz olgusu saptanmıştır. Bu olgulardan birinde renal transplant yapılan bir hastada 0.1 mg/gün dozunda uygulanan serivastatin ve siklosporin kombinasyonu rabdomiyolize yol açmıştır

Geliş Tarihi: 02.04.2001

Yazışma Adresi: Dr.Ahmet OKTAY
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD, İSTANBUL

T Klin J Cardiol 2001, 14

313

(2). Bundan başka, serivastatin ve gemfibrozil kombine tedavisine bağlı olarak iki rabdomiyoliz olgusu bildirilmiştir (3,4). Son olarak 0.9 mg/gün serivastatin ve bezafibrat kombinasyonu ile rabdomiyoliz ve akut renal yetmezlik gelişmiştir (5). Burada da hipotiroidik bir hastada serivastatin monoterapisine bağlı bir rabdomiyoliz olgusu sunulmaktadır (MÜTF protokol no: 528963). Mayıs 2000'de 77 yaşında bir bayan hasta şiddetli kas ağrısı, güçsüzlük ve idrar yapamama şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Şikayetleri beş gün önce başlamış ve günler içinde artış göstermişti. Sorgulamasında yukarıdaki şikayetlerine idrar renginde koyulaşmanın da eşlik ettiğini belirtti. Yaklaşık on yıl önce sağ böbreğini son dönem böbrek yetmezliği olan oğluna bağışlayan ve beş yıl önce hipertiroidizm nedeniyle radyoaktif iyod tedavisi alan hastaya üç hafta önce kontrol için başvurduğu sağlık kuruluşunda hiperkolesterolemisi nedeniyle (total kolesterol 273 mg/dl) serivastatin 0.3 mg/gün başlandığı öğrenildi. O dönemde bakılan serum kreatinin, elektrolitler ve karaciğer fonksiyon testlerinin normal sınırlarda olduğu saptandı (aspartat aminotransferaz 20 IU/L, alanin aminotransferaz 29 IU/L, kreatinin 1.0). Hastanın fizik muayenesinde 110/dk hızında düzenli kalp tepe atımı, 26/dk solunum sayısı, her iki akciğer ortasına dek ince raller, ayaklarda ödem (++) ve yaygın kas hassasiyeti saptandı. Kan basıncı 140/90 mmHg, ateşi ise 36.7°C olarak ölçüldü. Çekilen EKG'de sinüs taşikardisi, akciğer grafisinde pulmoner venöz konjesyon ve plöral efüzyon bulguları olduğu görüldü. Biyokimya analizinde serum kreatinin kinaz 8900 IU/L, kreatinin 7.4 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST) 2066 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT) 1049 IU/L ve potasyum 7.1 mEq/L saptandı. Serum miyoglobini 575 ng/mL ve serum TSH 42.8 mikro IU/L olduğu saptandı. Hastadaki hipotiroidizm aldığı radyoaktif iyod tedavisine bağlandı. Serivastatin kesildi, levotiroksin başlandı ve hasta toplam dört kez hemodiyalize alındı. Serivastatinin kesilmesi ve uygun destek tedavisinin başlamasıyla günler içinde şikayetleri azaldı. Onbir gün içinde kreatinin kinaz ve aminotransferaz değerleri normal sınırlara indi (kreatinin kinaz 179, ALT 41, AST 28). Dört hafta

sonraki kontrolde hastanın normal yaşamına döndüğü ve tekrarlanan serum kreatinin değerinin 1.1 mg/dL'ye dek gerilediği saptandı.

Tartışma

Diğer statinlerde olduğu gibi serivastatine bağlı rabdomiyoliz de dozla ve siklosporin veya fibrat türevi ilaçların birlikte kullanımı ile ilişkili olabilir. Hipotiroidizm rabdomiyolize tek başına (6), veya birlikte statin kullanımı sonucunda (7) yol açabilir. Bizim hastamızda serivastatin başlanmadan hemen önce bakılan böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile elektrolitlerin normal sınırlarda olması, rabdomiyoliz gelişmesi için en azından tetiği çeken mekanizmanın serivastatine ait olduğunu düşündürmektedir. İlacın kesilmesinden sonra böbrek fonksiyonlarının normal değerlere gerilemesi bu düşüncüyü desteklemektedir. Bu, serivastatin monoterapisine bağlı gelişen ilk rabdomiyoliz olgusudur ve hipotiroidizm varlığında standart dozlarda bile rabdomiyoliz gelişebileceğini göstermektedir. Hiperkolesterolemisi olan hastalarda statin tedavisine başlamadan önce hipotiroidizm klinik ve/veya laboratuvar olarak ekarte edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: 4S. *Lancet* 1994; 344:1383-89.
2. Rodriguez ML, Mora C, Navarro JF. Cerivastatin-induced rhabdomyolysis. *Ann Intern Med.* 2000; 132:598.
3. Pogson GW, Kindred LH, Carper BG. Rhabdomyolysis and renal failure associated with cerivastatin-gemfibrozil combination therapy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1146.
4. Alexandridis G, Pappas GA, Elisaf MS. Rhabdomyolysis due to combination therapy with cerivastatin and gemfibrozil. *Am J Med.* 2000; 109:261-2.
5. Plotkin E, Bernheim J, Ben-Chetrit S, Mor A, Korzets Ze'ev. Influenza vaccine-a possible trigger of rhabdomyolysis induced acute renal failure due to the combined use of cerivastatin and bezafibrate. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 740-1.
6. Leonetti F, Dussol B, Berland Y. Rhabdomyolysis and kidney failure in hypothyroidism. *Presse Med* 1992; 21: 31-2.
7. Al-Jubouri MA, Briston PG, Sinclair D, Chinn RH, Young RM. Lesson of the week: Myxoedema revealed by simvastatin induced myopathy. *BMJ* 1994; 308: 588.