

Antihiperlipidemik Tedavi Sonrası Gelişen Rabdomiyoliz: Üç Olgu Sunumu

The Development of Rhabdomyolysis After Antihyperlipidemic Treatment: Presentation of Three Case Reports

Aydın Ünal

Specialist., M.D.
Department of Nephrology
Erciyes University Medical Faculty
a.unal@erciyes.edu.tr

Murat Hayri Sipahioglu

Assist. Prof., M.D.
Department of Nephrology
Erciyes University Medical Faculty
mhsipahioglu@erciyes.edu.tr

Bülent Tokgöz

Assoc. Prof., M.D.
Department of Nephrology
Erciyes University Medical Faculty
tokgozb@erciyes.edu.tr

Mesut Akçakaya

Specialist., M.D.
Department of Nephrology
Erciyes University Medical Faculty
akcakayamesut@gmail.com

Ramazan Coşkun

Assist. Prof., M.D.
Department of Internal Medicine
Erciyes University Medical Faculty
ramcos@erciyes.edu.tr

Oktay Oymak

Prof., M.D.
Department of Nephrology
Erciyes University Medical Faculty
oktayo@erciyes.edu.tr

Cengiz Utaş

Prof., M.D.
Department of Nephrology
Erciyes University Medical Faculty
utas@erciyes.edu.tr

This study was presented at XXVth Nephology, Hypertension, Dialysis and Transplantation Congress, 19-23 November 2007, Antalya- Turkey.

Submitted : April 04, 2008
Revised : August 20, 2008
Accepted : March 27, 2009

Corresponding Author:

Uzm. Dr. Aydın Ünal
Department of Nephrology, Internal Medicine
Faculty of Medicine University of Erciyes
Kayseri, Turkey

Telephone : +90 - 352 4374937
E-mail : a.unal@erciyes.edu.tr

Özet

Fibratlar ve statinler hiperlipidemi tedavisinde sık kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların istenmeyen bazı yan etkileri de bulunmaktadır. Bu yan etkiler sıklıkla çizgili kaslar, böbrek ve karaciğer ile ilgilidir. Bu yan etkilerin en ciddi ve potansiyel olarak ölümcül olanı rabdomiyolizdir. Rabdomiyoliz çizgili kas hücrelerinin akut nekrozu sonucu kas hücre içeriğinin dolaşıma katılmasıyla gelişen klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Miyoglobini kas hücre yıkımının en belirgin sonucudur ve olguların yaklaşık %15 ile %33'ünde böbrek yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir. Bu yazıda fenofibrat kullanan iki olguda ve atorvastatin kullanan bir olguda antihiperlipidemik tedavi sonrası rabdomiyoliz gelişimi sunuldu.

Anahtar Kelimeler: **Böbrek Yetmezliği; Klofibrat Asid; Rabdomiyoliz; Statinler, HMG CoA.**

Abstract

Fibrates and statins are drugs which are frequently used in treatment of hyperlipidemia. However, there are some adverse effects of these drugs. These adverse effects are related to striated muscles, kidney, and liver. The most serious and potentially mortal adverse effect of these drugs is rhabdomyolysis. Rhabdomyolysis is a clinical and biochemical syndrome resulted from striated muscle necrosis and release of muscle cell constituents into the circulation. It results in acute renal failure in 15%-33% of patients with rhabdomyolysis. Herein, development of rhabdomyolysis after antihyperlipidemic treatment in two patients received fenofibrate and in one patient received atorvastatin were presented.

Key words: **Clofibrat Acid; Kidney Failure; Rhabdomyolysis; Statins, HMG CoA.**

Giriş

Rabdomiyoliz iskelet kası hücrelerinin akut nekrozu sonucu, kas hücre içeriğinin dolaşıma katılmasıyla gelişen klinik ve biyokimyasal bir sendromdur (1). Miyoglobini kas hücre yıkımının en belirgin sonucudur ve olguların yaklaşık %15 ile %33'ünde böbrek yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir (2). Rabdomiyolizin etiolojisinde; herediter kas enzim eksiklikleri, statinler, kolşisin ve lityum gibi ilaçlar, travma, konvülsiyonlar, viral enfeksiyonlar, aşırı egzersiz gibi nedenler bulunmaktadır (1). Bununla beraber herhangi bir nedenin bulunmadığı olgulara da rastlanılmaktadır. Rabdomiyolize ikincil akut böbrek yetmezliği gelişiminin patogenezinde suçlanan mekanizmalar arasında "hem" pigmentlerinin neden olduğu tübül içi tıkanma, "hem" pigmentlerinin ve serbest demirin doğrudan toksik etkisi sonucu tübül hücre hasarı ve özellikle depresyon gibi travmalarda olaya eşzamanlı olarak katılan volüm azlığı ve böbrek iskemisi bulunmaktadır (3-5). Literatürde antihiperlipidemik ilaçlara (statinler veya fibratlar) bağlı rabdomiyoliz gelişimini bildiren çalışma sayısı fazla değildir (6-11). Biz bu yazıda antihiperlipidemik ilaçlara ikincil gelişen üç rabdomiyoliz olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Olgu 1. Yetmiş dört yaşında erkek olgu yaygın kas ağrısı ve halsizlik yakınmalarıyla başvurdu. Özgeçmişinde yaklaşık 15 gün önce hiperlipidemi tedavisi için fenofibrat 200 mg/gün başlandığı öğrenildi. Fizik muayenede her iki alt ekstremitede 1/5 kuvvet kaybı mevcuttu. Hastanın idrar miktarında azalma yoktu. Üç gün önce idrar renginde koyulaşma olduğu ve bir gün sürdüğü öğrenildi. Yaklaşık beş ay önceki kan üre azotu (BUN) 25 mg/dL, serum kreatinin düzeyi 1,1 mg/dL olan hastanın laboratuvar tetkiklerinde; BUN 64 mg/dL, serum kreatinin 3,0 mg/dL, açlık kan glukozu 73 mg/dL, kreatinin kinaz (CPK) 16.414 IU/L (normal aralık 40-226 IU/L), serum albümin 3,3 g/dL, hemoglobin (Hb) 11,0 g/dL, serum potasyum (K⁺) 5,6 mmol/L, serum kalsiyum (Ca⁺²) 8,0 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST, 0-35 IU/L) 258 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT, 0-35 IU/L) 116 IU/L, laktat dehidrogenaz (LDH, 100-245 IU/L) 1,106 IU/L ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 11 mm/saat olarak saptandı. İdrar analizinde eritrosit veya silendire rastlanmadı. Yaklaşık 1,2 g/gün proteinüri mevcuttu. Tiroid fonksiyon testleri normal olarak saptandı. Böbrek ultrasonografisinde (USG) böbrek boyutları normaldi ve herhangi obstrüksiyon bulgusu yoktu. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs), hepatit C virüs antikoru (anti-HCV), insan immün yetmezlik virüsü antikoru (anti-HIV) negatif

olarak saptandı. Kan gazı analizinde pH:7,28; pO₂: 67; pCO₂: 23,7, HCO₃: 10,9 idi. Olguya fenofibrat kullanımına ikincil gelişen rabdomiyoliz ve rabdomiyoliz sonucu gelişen akut böbrek yetmezliği tanısı konuldu. Fenofibrat tedavisi kesildi. Yeterli sıvı desteği yapıldı. İdrarı alkali yapmak ve metabolik asidozu tedavi etmek için bikarbonat yerine koyma tedavisi verildi. Takipler sırasında hemodiyaliz (HD) gereksinimi gözlenmedi. Bu tedavi sonucu BUN 17 mg/dL, serum kreatinin 1,2 mg/dL ve CPK 2,016 IU/L değerine geriledi. Proteinüri normal aralığa döndü (6mg/gün).

Olgu 2. Elli altı yaşında olgu, yaygın kas ağrısı yakınması ile başvurdu. Olgunun yaklaşık 10 gündür hiperlipidemi tedavisi için atorvastatin 20 mg/gün kullandığı ve bu ilacı daha önce kullandığında da kas ağrıların geliştiği öğrenildi. Fizik muayenede kas güçsüzlüğü dışında belirgin patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın idrar miktarında azalma veya idrar renginde koyulaşma olmadığı öğrenildi. Laboratuvar değerlendirmede; Hb 12,2 g/dL, BUN 22 mg/dL, serum kreatinin 1,2 mg/dL, K⁺ 5,0 mmol/L, CPK 19,578 IU/L, LDH 475 IU/L, AST 315 IU/L, ALT 55 IU/L, serum albümin 3,6 mg/dL ve ESR 25 mm/saat idi. İdrar sedimentinde eritrosit veya silendire rastlanmadı ve proteinüri miktarı normaldi. HBsAg, anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV negatif saptandı. Anti-nükleer antikor (ANA), anti-Jo1 antikor da negatif bulundu. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Hastada atorvastatinin indüklediği rabdomiyoliz tanısı düşünüldü ve atorvastatin kesildi. Yeterli sıvı desteği verildi ve alkali-mannitol diürezisi sağlandı. Takipler sırasında hastanın kas ağrıları düzeldi. BUN 12 mg/dL, serum kreatinin 1,0 mg/dL ve CPK 2,132 IU/L değerine geriledi.

Olgu 3. Altmış dokuz yaşındaki erkek olgu, göğüs ağrısı, halsizlik ve kas ağrısı yakınması ile Kardiyoloji bölümüne başvurdu. Koroner arter hastalığı düşünülen ve koroner anjiyografi planlanan olgu, böbrek fonksiyonlarının bozuk olması üzerine Nefroloji bölümüne gönderildi. Laboratuvar tetkiklerinde; BUN 70 mg/dL, serum kreatinin 3,9 mg/dL idi. Öyküden olgunun 10 yıldır hipertansiyonunun olduğu ve hipertansiyon tedavisi için amlodipin 10 mg/gün, metoprolol 50 mg/gün, valsartan/hidroklortiyazid (160 mg + 25 mg) kombinasyonu ve aspirin kullandığı öğrenildi. Ayrıca hastanın yaklaşık üç aydır hipertrigliseridemi tedavisi için fenofibrat 200 mg/gün kullandığı da öğrenildi. Fizik muayenede herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. İdrar miktarında azalma veya idrar renginde koyulaşma da tariflemeyen hastanın, yaklaşık altı aydır gecede iki veya üç kez olan noktürisi mevcuttu. Diğer laboratuvar

bulguları ise serum glukoz 96 mg/dL, serum albümin 3,8 g/dL, CPK 18.157 IU/L, K⁺ 5,7 mmol/L, AST 283 IU/L, ALT 249 IU/L, LDH 956 IU/L, Hb 11,0 g/dL, ESR 15 mm/saat idi. İdrar analizinde eritrosit yoktu. Bununla beraber, her alanda 1-2 adet hiyalen ve granüler silendir saptandı. Yaklaşık 430 mg/gün proteinürisi olan olgunun ultrasonografik değerlendirilmesinde, böbrek boyutları iki taraflı ılımlı küçülmüş ve ekoları grade 2 artmış olarak saptandı. Herhangi bir obstrüksiyon bulgusu yoktu. İki taraflı böbreklerde en büyüğü 1,5 cm olmak üzere birkaç adet basit kortikal kist saptandı. HBsAg, anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV negatif bulunan hastanın tiroid fonksiyon testleri normaldi. Fenofibrat kullanımına ikincil rabdomiyoliz ve ayrıca hipertansiyona ikincil kronik böbrek yetmezliği zemininde, rabdomiyolizin indüklediği akut böbrek yetmezliğinin de gelişmiş olabileceği düşünüldü. Fenofibrat tedavisi kesilerek yeterli sıvı ve idrar alkalizasyonunu sağlamak için bikarbonat desteği yapıldı. Takiplerinde olgunun hemodiyalize ihtiyacı olmadı ve BUN 34 mg/dL, serum kreatinin 2,3 mg/dL, CPK 102 IU/L değerine geriledi. Daha sonra koroner anjiyografi yapıldı ve koroner arter hastalığı saptandı. Kardiyoloji tarafından koroner by-pass önerildi. Koroner anjiyografi öncesi ve sonrasında kontrast madde nefropatisinden korunmak için hastaya serum fizyolojik ile sıvı desteği yapıldı. Koroner anjiyografi sonrasında böbrek fonksiyonlarında kötüleşme gözlenmedi.

Tartışma

3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri olan statinlerin kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerine yararlı etkileri birçok klinik çalışmada gösterilmiştir (12). Fibratlar da özellikle hipertrigliseridemi tedavisinde sık kullanılan ilaçlardır. Bununla birlikte statinlerin ve fibratların bazı istenmeyen yan etkileri de bulunmaktadır. Bu yan etkiler sıklıkla çizgili kaslar, böbrek ve karaciğer ile ilgilidir ve sık olarak görülmezler (12). Bu yan etkilerin en ciddi ve potansiyel olarak ölümcül olanı rabdomiyolizdir (13).

Graham ve arkadaşları bir lipid düşürücü ajan ile tedavi edilen 252,460 hastayı inceledikleri çalışmada 24 hastada rabdomiyoliz gözlemlenildi. Atorvastatin, pravastatin veya simvastatin ile monoterapi için ortalama insidansın her 10.000 hasta yılında 0,44; servastatin için 5,34 ve fibrat için 2,82 olduğunu bildirdiler (14).

Antihiperlipidemik ilaçlar (statinler ve fibratlar) ile ilişkili rabdomiyoliz gelişmesi için altmış beş ve üzeri yaşta olmak, eşlik eden böbrek veya karaciğer hastalığının bulunması,

kadın cinsiyet, ilaçların yüksek dozda (atorvastatin için 80 mg/gün veya üzeri, fenofibrat için 200 mg/günden daha yüksek dozlar) kullanımı, diabetes mellitus varlığı bu risk faktörlerindedir (15). Sunulan üç olgudan ikisinin yaşı 65 üzeriydi. Bununla birlikte üçü de erkekti. İki olgunun antihiperlipidemik ilaçları kullanmadan önce bilinen böbrek hastalığı yoktu ama bir hastada kronik böbrek yetmezliği zemininde rabdomiyolize ikincil akut böbrek yetmezliği gelişti. Hiçbir olgunun diabetes mellitus öyküsü yoktu ve üçünün de karaciğer fonksiyonları normaldi. Üç olguda da kullanılan ilaç dozları görece olarak düşüktü ve kullanım süreleri kısaydı.

Statin ile beraber fenofibratın eşzamanlı kullanımı da rabdomiyoliz gelişme riskini artıran unsurlardandır (14). Biz daha önce de statin tedavisine fenofibrat eklenmesi ile rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği gelişen iki olguyu rapor etmiştik (16). Bu iki olguda akut böbrek yetmezliği hemodiyaliz gereksinimi olmasına rağmen düzelmişti. Burada sunduğumuz üç olgu, statin + fibrat kombinasyon tedavisi almıyordu. Sunulan üç olgudan birinde zaten akut böbrek yetmezliği gelişmedi. Akut böbrek yetmezliği gelişen diğer iki olgunun hemodiyalize ihtiyacı olmadı. Kronik böbrek yetmezliği olan olguda serum kreatinin değeri 3,9 mg/dL'den 2,3 mg/dL'ye geriledi. Diğer olguda ise serum kreatinin düzeyi 3,0 mg/dL'den 1,2 mg/dL'ye geriledi.

Hipotiroidi rabdomiyolizin nadir nedenlerinden biridir (17). Hipotiroidik hastalarda fenofibrat kullanımına bağlı gelişen rabdomiyoliz olguları daha öncede bildirilmiştir. (17). Bununla beraber, sunulan her üç olguda tiroid fonksiyon testleri normal olarak saptandı.

Atorvastatin kullanımına ikincil rabdomiyoliz gelişen olgu, daha önce aynı ilacı kullanmış ve aynı şekilde kas ağrıları ve kas güçsüzlüğü gelişmişti. Bu olgu herhangi bir merkeze başvurmadan ilacı kesmiş ve yakınmaları düzelmişti. Tekrar aynı ilacı kullandığında kısa sürede aynı yakınmalar tekrarlamıştı. Bu olguda polimiyozit gibi altta yatan herhangi bir kas hastalığını araştırılmasına karşın anti-Jo1 antikor gibi polimiyozit lehine herhangi bir bulguya rastlanmadık.

Sonuç olarak, bu ilaçları reçete edecek hekimler rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği gibi potansiyel olarak ölümcül yan etkilerin bilincinde olmalıdırlar. Bu ilaçları kullanan olgularda böbrek ve karaciğer fonksiyonları ile kas enzimlerini titizlikle takip etmelidirler. Ayrıca bu ilaçları kullanan olgular, bu ilaçların olası riskleri ve kas güçsüzlüğü ve kas ağrıları gibi potansiyel yan etkilerin bulguları hakkında bilgilendirilmelidirler.

Kaynaklar

1. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:377-385.
2. Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002; 65:907-912.
3. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996; 49:314-326.
4. Zager RA. Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest* 1989; 60:619-629.
5. Odeh M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324:1417-1422.
6. Barker BJ, Goodenough RR, Falko JM. Fenofibrate monotherapy induced rhabdomyolysis. *Diabetes Care* 2003; 26:2482-2488.
7. Archambeaud-Mouvieroux F, Lopez S, Combes C, et al. Rhabdomyolysis induced by fenofibrate monotherapy. (French) *Rev Med Interne* 2006; 27:573-574.
8. Yang KC, Fang CC, Su TC, Lee YT. Treatment of fibrates-induced rhabdomyolysis with plasma exchange in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:e57-60.
9. 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; 142:949-950.
10. Oldemeyer JB, Lund RJ, Koch M, Meares AJ, Dunlay R. Rhabdomyolysis and acute renal failure after changing statin-fibrate combinations. *Cardiology* 2000; 94:127-128.
11. Duda-Kral W, Jarasz I, Dabrowska M, Polubiec A, Kusz-Rynkun A. Septic-toxic shock due to rhabdomyolysis in a patient treated with fenofibrate (Polish). *Wiad Lek* 2000; 53:454-457.
12. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, et al. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006; 97:61C-68C.
13. Schmidt GA, Hoehns JD, Purcell JL, Friedman RL, Elhawi Y. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir. *J Am Board Fam Med* 2007; 20:411-416.
14. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292:2585-2590.
15. Schech S, Graham D, Staffa J, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:352-358.
16. Unal A, Torun E, Sipahioglu MH, et al. Fenofibrate-induced acute renal failure due to massive rhabdomyolysis after coadministration of statin in two patients. *Intern Med* 2008; 47:1017-1019.
17. Clouatre Y, Leblanc M, Ouimet D, Pichette V. Fenofibrate-induced rhabdomyolysis in two dialysis patients with hypothyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1047-1048.