

ATORVASTATİN ve FENOFİBRATIN BİRLİKTE KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN RABDOMİYOLİZ ve AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ OLGUSU

A Case of Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure Due to Combination of Atorvastatin and Fenofibrate

Faruk Turgut¹, Hülya Çetin Çiğdem², Mustafa Yaprak¹

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji Bilim Dalı, HATAY

²Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, HATAY

ÖZ

Fibratlar ve statinler dislipidemi tedavisinde lipid düşürücü olarak kullanılan en etkili ilaçlardır. Genel olarak, bu ilaçların güvenli ve iyi tolere edildikleri düşünülmektedir. Fakat her iki ilaç ta akut böbrek hasarına yol açabilen rabdomiyoliz gibi ciddi yan etkilerle ilişkilidir. Burada kas ağrıları ile başvuran 50 yaşında bir erkek hastada, statin ve fibrat kombinasyonunun neden olduğu rabdomiyoliz ve akut böbrek hasarı olgusu sunuldu. Hasta destek tedavisi ile diyaliz ihtiyacı olmadan tam olarak iyileşti. Sonuç olarak, antihiperlipidemik ilaçların kullanımı yaygın olup, ölümcül olabilen yan etkilerinden dolayı bu ilaçların kullanımında ve özellikle de kombinasyonunda hastalar yakın takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Atorvastatin, Fenofibrat, Rabdomiyoliz, Akut böbrek yetmezliği.

ABSTRACT

Fibrates and statins are the most efficient drugs for the treatment of dyslipidemia and widely prescribed as lipid-lowering drugs. Generally, these drugs are considered to be safe and well tolerated. However, both drugs are associated with severe adverse effects such as rhabdomyolysis, which may cause acute kidney injury. Herein, we report a case of statin plus fibrate combination-induced rhabdomyolysis and acute kidney injury that developed in a 50-year-old man who presented with muscle pains. He eventually fully recovered with supportive therapy without hemodialysis. In conclusion, antihyperlipidemic drugs are prescribed widespread and when these medications are used, particularly as combination therapy, close monitoring should be carried out because of their potentially fatal side effects.

Key words: Atorvastatin, Fenofibrate, Rhabdomyolysis, Acute renal failure.

Gönderme tarihi / Received: 16.06.2015 **Kabul tarihi / Accepted:** 08.10.2015

İletişim: Dr. Faruk TURGUT Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Sökmen Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D., Serinyol / Antakya / HATAY

Tel: 0-505-6421712 E-posta: turgutfaruk@yahoo.com

GİRİŞ

Dislipidemi, kardiovasküler hastalıklarda mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli bir risk faktörüdür (1). Statinler LDL-kolesterol yüksekliğinde, fibratlar ise trigliserit yüksekliğinde medikal tedavide ön planda tercih edilmektedir (2). Statin ve fibrat kombinasyon tedavisi güvenli ve etkili olarak kabul edilir. Ancak, artan fiziksel aktivite, statin veya fibrata bağlı miyopatiyi arttırabilir. İlaça bağlı miyopatiler, edinsel kas inflamasyonu yapan hastalıklar içerisinde en sık görülen nedenler arasındadır. Lipid düşürücü tedavi amacıyla kullanılan statinler ve fibrat asit deriveleri, diğer ilaçlardan kortikosteroidler, kolşisin, amfoterisin B gibi birçok ilaç rabdomiyolize neden olabilmektedir (3,4). Belirtileri halsizlik, kas güçsüzlüğü ve miyalji gibi spesifik olmayan semptomlardan rabdomiyoliz sonucu gelişen akut böbrek yetmezliğine kadar uzanmaktadır (5). Biz bu yazıda, kolesterol düşürücü ilaçlardan atorvastatin ve fenofibrat birlikte kullanımına bağlı gelişen bir rabdomiyolize bağlı akut böbrek yetmezliği olgusunu sunmayı amaçladık.

OLGU

50 yaşında bir erkek hasta, halsizlik, yaygın vücut ağrısı, baş dönmesi, idrar renginde koyulaşma şikayetleri ile acil polikliniğe başvurdu. Yapılan tetkikler sonrası böbrek fonksiyon bozukluğu saptanınca kliniğimizden konsültasyon istendi. Özgeçmişinde dört yıl önce koroner bypass operasyonu yapıldığı ve hipertansiyonu olduğu öğrenildi. Metoprolol, klopidogrel, atorvastatin 20 mg, fenofibrat 250 mg ve asetil salisilik asit kullanan hasta, önerildiği üzere düzenli olarak her gün yürüyüş yapıyormuş. Hastaneye başvurusunda; bilinci açık, koopere idi. Kan Basıncı: 140/80 mmHg, Nabız: 96 vuru/dk, Ateş: 36.5 C, Solunum sayısı: 14/dak, Sternum

üzerinde 20 cm longitüdinale skar ve her iki medial alt ekstremitede diz altında longitüdinale 25 cm skar mevcuttu. Solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve diğer sistem muayenelerinde bir özellik saptanmadı. Öykü, fizik muayene ve yapılan tetkikler doğrultusunda (Tablo 1) hastada fenofibrat ve atorvastatin kullanımına bağlı rabdomiyoliz ve rabdomiyolize sekonder akut böbrek yetmezliği düşünülerek tedavisine başlandı. Hastanın kullanmakta olduğu antihiperlipidemik ilaçlar kesildi. Parenteral izotonik ve bikarbonat infüzyonu başlandı. Hastanın mevcut kas ağrıları giderek azaldı. Böbrek fonksiyonları ve kas enzimleri tedricen normale dönen hasta yatışının 7. gününde hastaneden taburcu edildi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Rabdomiyoliz, normalin üst sınırının on katından daha fazla kas enzimlerinin yükselmesi ve birlikte kas semptomlarının olduğu ciddi miyopati olarak tanımlanır (3). Rabdomiyolizin başlıca nedenleri; ilaçlar, toksinler, enfeksiyonlar, kas travması, hipertermi, elektrolit dengesizlikleri, kas enzim defektleri, alkol ve kokain kullanımınıdır (3). Batı ülkelerinde en sık neden ilaçlar iken, gelişmekte olan ülkelerde başlıca neden travmalardır (4).

Rabdomiyolizi kolaylaştırıcı faktörler arasında; ileri yaş (>65 yaş), kadın cinsiyet, ince vücut yapısı, aşırı alkol alımı, enfeksiyonlar, kollojen doku hastalıkları, metabolik bozukluklar, diyabet, hipotiroidi, travma, fibratlar (özellikle gemfibrozil), statin, makrolid grubu antibiyotikler, azol grubu antifungallar, verapamil, amiodaron, siklosporin, kolşisin, lityum, nikotinik asit gibi ilaçların birlikte kullanımı sayılabilir (3-5). Olgumuz 50 yaşında, antihiperlipidemik ilaçları kullanmadan önce bilinen böbrek hastalığı

Tablo 1. Hastanın Laboratuvar Sonuçları.

	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün
Kreatinin kinaz (U/L)	> 42670	> 42670	3421	1.114
AST (U/L)	> 913	868	214	87
ALT (U/L)	666	503	288	222
Laktat dehidrogenaz (U/L)	> 1995	> 1995	1020	909
Ürik Asit (mg/dl)	4.7		7.58	
BUN (mg/dl)	23	23	27	26
Kreatinin (mg/dl)	1.79	1.54	1.25	1.0
Sodyum (mEq/L)	140	142	144	142
Potasyum (mEq/L)	4.7	4.8	3.4	3.5
Fosfor (mg/dl)	3.98	3.38	3.03	3.30
Kalsiyum (mg/dl)	9.1	8.9	7.9	8.1

alkol kullanma öyküsü olmayan erkek hastaydı ve hastamızda rabdomiyolize sekonder akut böbrek yetmezliği gelişti. 20 mg statine ek olarak 250 fenofibratın birlikte kullanımı olgumuzdaki en önemli rabdomiyolizi kolaylaştırıcı faktör olarak düşünüldü. Ayrıca hastamızda rabdomiyolizi kolaylaştırabileceğini düşündüğümüz uzun süreli yürüyüş yapma öyküsü de vardı.

Hiperlipidemi tedavisinde sık kullanılan ilaçlardan olan statinler ve fibratlar genellikle güvenilir ilaçlardır. Bununla beraber, statin ve fibrat türevi kullanan hastalarda kas güçsüzlüğü, miyalji gibi spesifik olmayan semptomlardan, rabdomiyoliz sonucu gelişen akut böbrek yetmezliğine kadar uzanan bulgular görülebilmektedir (6). Antihiperlipidemik ilaçlar (statinler ve fibratlar) ile ilişkili rabdomiyoliz gelişmesi için ilaçların yüksek dozda (atorvastatin için 80 mg/gün veya üzeri, fenofibrat için 200 mg/günden daha yüksek dozlar) kullanımı risk faktörlerindedir (7,8). Olgumuzda kullanılan ilaç dozları göreceli olarak düşüktü. Hasta atorvastatin 20 mg/gün, fenofibrat 250 mg/gün kullanmaktaydı.

Statinlere bağlı kas semptomlarının ortaya çıkışı, genellikle ilaç alımından 1-2 hafta ile 1-2 ay arasında değişmektedir. Ancak olgumuzda kombinasyon tedavisinin dördüncü yılında rabdomiyoliz gelişmişti. Hastamızda ağır egzersiz (uzun süreli yürüyüş) rabdomiyolize katkıda bulunmuş olabilir. İlaç kesildikten sonra kas gücünün ve kreatinin kinaz seviyelerinin normale gelmesi 1-2 gün veya 2-3 haftayı almaktadır (3). Olgumuzda iki hafta içinde enzim düzeyleri normal sınırlara kadar düştü (Tablo 1).

Rabdomiyolizin klinik bulguları arasında kaslarda ağrı, hassasiyet, etkilenen bölgede deride renk değişikliği, ateş, halsizlik, taşikardi, bulanıklı ve kusma sayılabilir.(3). Rabdomiyolizin en yaygın bulguları kas güçsüzlüğü, ağrı, kramplar ile birlikte çay rengi (kızıl-kahverengi) idrardır (3). Yaygın kas ağrıları olan olgumuzun idrar rengi kırmızıydı ve idrar pH'sı asidik idi. Kreatinin kinaz enzim düzeyinde 10 kattan fazla artış mevcuttu ve akut böbrek hasarı gelişmişti.

Statin ve fibrat kombinasyonunda, ileri yaş ve diyabetiklerde rabdomiyoliz riskinin artmış ol-

duğu bildirilmiştir (9). Rabdomiyolize bağlı akut böbrek yetmezliği, rabdomiyolizin yol açtığı hipovolemi ya da altta yatan sebep yoksa miyoglobulinin direkt toksik etkisi nedeniyle gelişebilir (3). Olgumuzda da statin ve fibrat kombinasyon tedavisi söz konusu idi. Akut böbrek yetmezliği hidrasyon ile geriledi ve hemodiyaliz ihtiyacı olmadı.

Sonuç olarak; statin ve fibrat türevi ilaçların kullanımının yaygınlaştığı günümüzde, potansiyel ve ölümcül olabilen yan etkilerinden dolayı bu ilaçların tercih edilmesinde dikkatli olunmalıdır. Bu grup ilaçları kullanırken doğru endikasyonlarda kullanılmasına özen gösterilmeli, böbrek, karaciğer fonksiyonları ve kas enzimleri belli aralıklarla takip edilmelidir. Hastalar rabdomiyolizi kolaylaştırıcı faktörler yönünden değerlendirilmeli, yan etkiler ve miyopati semptomları konusunda bilgilendirilmelidirler.

REFERANSLAR

1. Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA. 2009;302:1993-2000.
2. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013
3. Kokko JP. Rhabdomyolysis. In: Goldman L, Bennett JC, eds. Cecil Textbook of Medicine. 22nd ed. Philadelphia, Pa:WB Saunders 2004:649-51.
4. Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. Am Fam Physician 2002;65:907-12.
5. Schech S, Graham D, Staffa J, Andrade SE, La Grenade L, Burgess M, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16:352-8.
6. Michal Tomaszewski, Karolina M. Stapien, Joanna Tomaszewska, Stanislaw J. Czuczwar. Statin-induced myopathies. Pharmacol Rep 2011;63:859-866.
7. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. Arch Intern Med 2005;165: 2671-6.
8. Dormuth CR1, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, Lafrance JP, Levy A, Garg AX, Ernst P; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. BMJ 2103;346:f880
9. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, LaGrenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. JAMA 2004;292:2585-90.