

Fenofibrat Kullanımına Bağlı Bir Rabdomiyoliz Olgusu

Tamer Yazar¹, Yusuf Kayran²,
Murat Çabalalar¹, Ayla Çulha²,
Vildan Yayla¹

¹Nörolog, ²Asist. Dr., Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

ÖZET

Fenofibrat kullanımına bağlı bir rabdomiyoliz olgusu

Fibratlar, dislipidemi ve hipertrigliseridemi tedavisinde sık kullanılan, fibrik asit türevi geniş spektrumlu bir ilaç grubudur. Yan etkileri sıklıkla çizgili kaslar, böbrek ve karaciğer ile ilgilidir. Bu yan etkilerin en ciddi ve potansiyel olarak ölümcül olanı rabdomiyolizdir. Rabdomiyoliz, travmatik (deprem, trafik kazası vs.) veya nontravmatik nedenlere bağlı olarak çizgili kas hücrelerinin akut nekrozu sonucu kas hücre içeriğinin dolaşıma katılmasıyla gelişen klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Klinik seyir asemptomatik tablo, miyopati ile hayatı tehdit eden hipovolemik şok, kardiyak aritmiler ve akut böbrek yetmezliğine kadar değişkenlik gösterebilir. Miyoglobüri kas hücre yıkımının en belirgin sonucudur ve vakaların %15-33'ünde böbrek yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir. Bu yazıda, fenofibrat kullanan bir olguda ilaca bağlı gelişen miyopati ve rabdomiyoliz gelişimi sunuldu.

Anahtar kelimeler: Fibrat, rabdomiyoliz, miyopati

ABSTRACT

A case of rhabdomyolysis due to fenofibrate use

Fibrates, wide-spectrum fibric acid derivatives, are used for dislipidemia and hypertriglyceridemia treatment. The adverse effects are on striated muscles, kidney, and liver but the most serious and potentially mortal effect is rhabdomyolysis. Rhabdomyolysis is a clinical and biochemical syndrome resulted from acute necrosis of striated muscles and release of these into the circulation due to traumatic (earthquake, road accident etc.) or non-traumatic causes. Clinical course may vary from an asymptomatic syndrome to myopathy, life-threatening hypovolemic shock, cardiac arrhythmias or acute renal failure. Myoglobinuria is the most prominent consequence of muscle cell damage that results with renal failure in 15-33% of patients. In this paper, a case with myopathy and rhabdomyolysis, as a result of fenofibrate treatment is presented.

Key words: Fibrates, rhabdomyolysis, myopathy

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Nörolog Tamer Yazar, Bakırköy Dr. Sadi Konuk
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği,
İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-414-7171

Elektronik posta adresi / E-mail address:
tamer.yazar@yahoo.com.tr

Geliş tarihi / Date of receipt:
29 Aralık 2010 / December 29, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance:
05 Şubat 2011 / February 05, 2011

GİRİŞ

Fibratlar, dislipidemi ve hipertrigliseridemi tedavisinde kullanılan bir fibrik asit türevidir. Fibratlar trigliseridenden zengin lipoprotein düzeylerini azaltır, yüksek yoğunluklu lipoproteinleri (HDL) artırır ve aterosklerotik küçük yoğun lipoprotein (LDL) partiküllerini azaltır (1).

Miyopati, fibratların, ≤ 3 hafta - 3 ay arasında gelişen, ilaca devam edilirse rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilecek ciddi bir yan etkidir (1,2).

Bu yazıda, yaygın kas ağrısı ve ani gelişen paraparezi tablosu ile nöroloji acil ünitesinde görülen, inflamatuvar miyojen hastalıklar, akut gelişen miyelit sendromları, disk patolojileri gibi hastalıkların klinik ve bulguları ile örtüşen özellikleri olduğu düşünülen ve erken tanı ve tedavinin hayat kurtarıcı olması nedeniyle özellikli bulunan, fenofibrat kullanan bir olguda ilaca bağlı gelişen miyopati ve rabdomiyoliz gelişimi sunulmuştur.

OLGU

Altmış üç yaşındaki kadın hasta yaygın kas ağrısı, bacaklarda güçsüzlük yakınmaları ile acil servisimize başvurdu. Özgeçmişinde hipertansiyon, hiperkolesterolemi (başvurusundan yaklaşık on gün önce hiperlipidemi tanısı ile fenofibrat 200 mg/gün tedavisi başlanmıştı), iskemik serebrovasküler hastalık (25 yıl önce geçirilmiş sol hemiparezi) öyküsü vardı. Fizik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Nörolojik muayenede, sol üst ekstremitede 4/5, alt ekstremitelerde 2/5 düzeyinde olan kas gücü ve alt ekstremitelerde azalmış derin tendon refleksleri dışında patolojik bulgu yoktu.

Hastanın idrar miktarında azalma yoktu. İdrar renginde koyulaşma olmadığı öğrenildi. İdrar analizinde, eritrosit +2 (15/HPF), lökosit 30/HPF bulundu. Başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri; kreatinin kinaz (CPK) 40627 IU/L (normal: 10-172 IU/L), AST 799 IU/L (normal: 0-35),

ALT 247 IU/L (normal: 0-35), LDH 1189 IU/L (normal: 100-245), serum kreatinin 1.49 mg/dL (normal: 0.6-1.3), BUN 76 mg/dL, açlık kan glukozu 104 mg/dL, serum albümin 3.6 g/dL, hemoglobin 13.9 g/dL, serum potasyum 4.3 mmol/L, serum kalsiyum 9.4 mg/dL ve eritrosit sedimentasyon hızı 29 mm/saat olarak saptandı. Tiroid fonksiyon testleri normaldi ve antikorlar (antiTPO, ANA, antidsDNA, anti Jo1) negatif olarak saptandı. Hepatit B, C ve HIV için testleri negatifti. Kan gazı analizinde pH: 7.42; pO₂: 88.6 pCO₂: 31.7, HCO₃: 20.4 idi. Tüm batin ve üriner sistem ultrasonografisinde patoloji saptanmadı.

Paraparezi, yaygın kas ağrısı şikayeti ile başvuran hastanın yapılan elektromiyografisi, iki yanlı L4-L5 innervasyonlu kaslarda kronik nörojenik tutulum ile uyumlu olarak değerlendirildi. Servikal ve torakal magnetik rezonans görüntülemelerde (MRG) patoloji görülmedi. Kranial MRG'de korona radiata ve sentrum semiovale düzeylerinde, özellikle subkortikal yerleşimli multifokal iskemik-gliotik alanlar görüldü. Lomber MRG'de L3-4 ve L4-5 diskinde, dural keseye indente bulging dışında anlamlı patoloji saptanmadı.

Olguya, fenofibrat kullanımına ikincil gelişen rabdomiyoliz ve rabdomiyoliz sonucu gelişen akut böbrek yetmezliği tanısı konuldu. Fenofibrat tedavisi kesildi. Sıvı desteği yapıldı. Servise yatışının ikinci gününde alınan kan değerlerinde üre 103, kreatinin 2.33 IU/L, AST 555 IU/L, ALT 276 IU/L, LDH 1429 IU/L, CPK 22744 IU/L olarak tespit edildi. Takipler sırasında hemodiyaliz gereksinimi gözlenmedi. Bu tedavi sonucu hastanın yatışının 8. gününde, üre 38, kreatinin 0.98 mg/dL, CPK 71 IU/L değerlerine geriledi ve nörolojik muayenesi, sol hemiparezi sekeli dışında normal olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Rabdomiyoliz, normalin üst sınırının on katından fazla kreatin kinaz yükselmesi ve birlikte kas semptomlarının olduğu ciddi miyopati olarak tanımlanır. İleri yaş, ince vücut yapısı, aşırı alkol alımı, infeksiyonlar, metabolik bozukluklar, kollajen doku hastalıkları, travma, hipertermi, hipotiroidi, fibratlar, kolşisin, lityum, makrolid grubu antibiyotikler, azol grubu antifungaller, verapamil, amiodaron, nikotinic asit gibi diğer riskli ilaçlarla statinlerin birlikte kullanımı en önemli risk faktörleridir.

Bununla beraber, herhangi bir nedenin bulunmadığı olgulara da rastlanmaktadır (1-8).

Kolesterol düşürücü ajanlar ani veya yavaş gelişen miyopatiye neden olabilmektedir. Rabdomiyolizde normal veya miyojen özellikle elektrofizyolojik bulgular görülebilir. Yavaş gelişen miyopatide, spontan fibrilasyon ve pozitif dikenlerin yanı sıra, kompleks repetitif deşarjlar, kramplar ve hatta miyotonik boşalmalara rastlanabilir (9). Bizim olgumuzda EMG'de lomber disk patolojisine bağlı olduğu düşünülen kronik nörojen değişiklikler görülmüş, miyojen tutulum lehine patoloji saptanmamıştır. EMG'nin miyojen özellikler taşımaması, olgumuzdaki miyopati tablosunun ani gelişmiş ve erken dönemde görülmüş olması ile ilişkilendirilmiştir.

Rabdomiyolizin mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte farklı görüşler mevcuttur. Asidoz ve iskemiye neden olarak hücre yıkımına sebep olduğu düşünülen ilgili etkenlerin, böbrek damarlarında kasılma, tübüler silendir oluşumu ve miyoglobinin yol açtığı toksisite ile rabdomiyolize ve akut böbrek yetmezliğine neden olduğu düşünülmektedir (2-5,10).

Fibrat deriveleri monoterapisiyle rabdomiyoliz gelişmiş az sayıda vaka rapor edilmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Uygulamaları Ajansına bildirilen istenmeyen olaylar arasında, tek başına fenofibrat tedavisi verilenlerde rabdomiyolizin eşlik etmediği kasla ilişkili belirtilerin oranı milyon reçete başına 8.8 iken, rabdomiyoliz için bu oran 5.5'tir (1). Graham ve arkadaşları (11) 252.460 lipid düşürücü alan hastada yaptıkları çalışmada; rabdomiyoliz ortalama yıllık insidansının her 100.000 kişi başına, statin monoterapisi için 0.44, fibrat monoterapisi için 2.82, statin ve fibrat kombine tedavisi için 5.98 olduğunu ve özellikle diyabet hastası olan yaşlı hastalarda insidansının daha da arttığını bildirmişlerdir (11). Olgumuzda semptomların başlangıcının ilaç kullanımı ile ani gelişmiş olması, herhangi başka bir etiyolojik ajan olmaksızın kreatinin kinaz seviyelerinin aşırı yükselmesi, fibrat tedavisinin kesilmesi ve destek tedavisi ile hastanın klinik ve laboratuvar parametrelerinin hızla normale dönmesi fenofibrat kullanımına bağlı rabdomiyolize işaret etmektedir.

Bu yazıda öncelikle, nöroloji acil pratiğinde yaygın kas ağrıları ve güçsüzlüğü ile başvuran, tanımlanan risk faktörleri olan hastalarda hızlı tanı ve tedavinin hayat

kurtarıcı olduğu rabdomiyoliz tanısının akla gelmesi gerektiğini vurgulamak istedik. Fenofibrat reçete edilirken, rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği gibi potansiyel olarak ölümcül yan etkilerin bilincinde olunmalı ve ilacın kesin endikasyonlarında kullanılmasına özen gös-

terilmelidir. İlacın kullanımını süresince karaciğer ve böbrek fonksiyonları ile kas enzimlerinin titizlikle takibi önemlidir. Hastalara ilacın riskleri ve kas güçsüzlüğü ve kas ağrıları gibi olası yan etkileri hakkında bilgi verilme-

KAYNAKLAR

1. Davidson MH, Armani A, Mckenne JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99:3-18.
2. Ünal A, Sipahioğlu MH, Tokgöz B, Akçakaya M. Antihiperlipidemik tedavi sonrası gelişen rabdomiyoliz: Üç olgu sunumu. *Erciyes Tıp Dergisi* 2009; Suppl 1:1-4.
3. Çevik Ç, Çakır M, Soysal D, Avcı A, Gürgör N. Simvastatin ve İtraknazolün birlikte kullanılmasına bağlı bir rabdomiyoliz olgusu. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2003;23:150-153.
4. Yıldız G, Uygun Y, Marşan E, Tümcün M, Candan F. Statin ve Fibrat kombinasyonuna bağlı rabdomiyoliz gelişimi ile ilişkili akut böbrek yetmezliği: İki olgu sunumu. *Cumhuriyet Tıp Dergisi* 2009; 31:2.
5. Yüksel H. Hiperlipidemide fibratlar. *Türkiye Klinikleri* 2006; 2:73-78.
6. Soysal D, Çevik D, Kırılı A, Avcı A, Tonguç F. Serivastatin, gemfibrozil ve bir makrolid antibiyotiğin birlikte kullanılmasına bağlı rabdomiyoliz olgusu. *Türkiye Klinikleri Kardioloji Dergisi* 2001; 14: 310-312.
7. Schech S, Graham D, Staffa J, Andrade S, La Granade L, Burgess M, Blough D, Stergachis A, Chan KA, Platt R, Shatin D. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:352-358.
8. 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.
9. Ertekin C. Santral ve Periferik EMG. *Meta basım matbaacılık hizmetleri*, İzmir, 2006.
10. Gupta P, Singh VP, Agarwal AK. Acute renal failure resulting from rhabdomyolysis following a seizure. *Singapore Med J* 2010; 51:79-80.
11. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Abdrade SE, Schech SD, La Granade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292:2585-2590.