

گزارش یک مورد رابدومیولیز شدید به دنبال مصرف همزمان استاتین و دیلتیازم

محمد سالکی (MD)^{۱*}، رضا کریمی (MD)^۲

۱- گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲- دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دریافت: ۸۸/۶/۱۲، اصلاح: ۸۸/۹/۱۸، پذیرش: ۸۹/۵/۱۳

خلاصه

سابقه و هدف: مشکلات عضلانی از مهم ترین عوارض داروهای استاتین می باشد که بصورت میالژی، میوپاتی و رابدومیولیز بروز می نماید. از آنجائیکه از استاتین ها جهت کاهش لیپیدهای سرم بمنظور پیشگیری از ایجاد و پیشرفت آترواسکلروز، عوارض قلبی عروقی و حوادث عروقی مغز استفاده می شود لذا بطور معمول در ترکیب با سایر داروهای ضد فشار خون و ضد آنژین بکار گرفته می شوند. در اینجا یک مورد رابدومیولیز بدنال مصرف همزمان استاتین و دیلتیازم معرفی می گردد.

گزارش مورد: بیمار مرد ۸۰ ساله ای است که با کاهش سطح هوشیاری به بخش اورژانس بیمارستان شهید یحیی نژاد مراجعه کرد. در سابقه بیمار مصرف توام دیلتیازم و لووستاتین ۴۰ میلی گرم روزانه سه روز قبل از عارضه ذکر می شود. براساس شرح حال، معاینات بالینی و آزمایشات انجام شده با توجه به هیپرکالمی و برادی آریتمی و کالپس عروقی تشخیص رابدومیولیز مسجل گردید. طی اقدامات انجام شده در جریان احیاء، ضمن درمان هیپرکالمی شرایط بحرانی همودینامیک و آریتمی اصلاح شد و پس از طی دوران نقاهت بدون عارضه و معلولیت بیمار در کمال سلامت مرخص گردید.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که مصرف همزمان داروهای استاتین و دیلتیازم می تواند بالقوه منجر به عوارض شدید گردد. با تاکید بر رعایت اصول فارماکولوژی در تجویز داروهای استاتین و اجتناب از تجویز همزمان با دیلتیازم خصوصاً در سنین بالا می توان از عوارض دارویی جلوگیری کرد.

واژه های کلیدی: آترواسکلروز، رابدومیولیز، استاتین، هیپرکالمی، برادی آریتمی، دیلتیازم.

مقدمه

HMGCOA) که استاتین نامیده می شوند، که در حال حاضر بسیار رایج می باشد. در یک مطالعه متآنالیز که مجموعاً دهها هزار بیمار بررسی شدند، مشخص گردید که استاتین ها میزان خطر مرگ کلی، مرگ و میر قلبی و عروقی و میزان بروز انفارکتوس میوکارد کشنده را در افراد دارای ریسک بیماری عروق کرونر (CAD) کاهش داده و در کاهش میزان بیماری های همچون آنژین صدری ناپایدار، انفارکتوس میوکارد غیر کشنده و حمله ایسکمی گذرا (TIA) نیز موثر بوده است (۳). علاوه بر اثرات فوق استفاده از استاتین ها به فاصله کمی از وقوع بیماری کرونری حاد (ACS) و انفارکتوس قلبی (MI) در چندین مطالعه در جلوگیری از وقوع مجدد این حملات و مرگ ناشی از آنها موثر بوده است (۳). از بین استاتین های موجود آترواستاتین، فلوواستاتین، پراواستاتین و سیمواستاتین از نظر تاثیر در پیشگیری از بیماری های قلبی و مغزی عروقی مشابه

عوارض عضلانی از مهمترین عارضه داروهای استاتین می باشد که بصورت میالژی میوپاتی و رابدومیولیز بروز می نماید. رابدومیولیز که منجر به میوگلوبینیوری و عوارض کلیوی و اختلالات الکترولیتی بصورت هیپرکالمی و هیپرنسفاتمی افزایش آنزیم، کراتین فسفوکیناز می گردد (۱و۲). شیوع کلی میوپاتی حدود ۱ درصد موارد مصرف در سال و شیوع رابدومیولیز حدود ۱ درصد هزار بیمار است (۲). نوروپاتی نیز در اثر مصرف استاتینها گزارش شده است که در مقایسه با مشکلات عضلات از اهمیت کمتری برخوردار است. آسیب کبدی نیز در حد افزایش ترانس آمینازها برگشت پذیر می باشد (۳-۵). کاهش لیپیدهای سرم خصوصاً کلسترول به منظور پیشگیری از ایجاد و پیشرفت آترواسکلروز و عوارض قلبی و مغزی آن از مهمترین توجهات درمانی پزشکان و از شایعترین درخواستهای بیماران است. استفاده از مهارکننده های آنزیم هیدروکسی متیل گلوکاتریل کوانزیم آ

* مسئول مقاله:

e-mail: saleki_inremist@yahoo.com

آدرس: بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، تلفن: ۰۱۱۱-۲۲۳۳۵۹۴-۶

علل دیگر، نارسایی کلیوی بیمار منفی بود و در نهایت تشخیص نارسایی کلیوی حد به دلیل رابدومیولیز ناشی از دارو محرز گردید. بیمار در سیر بستری نیاز به دیالیز پیدا نکرد و در بررسی های بعد از ترخیص نیز مقادیری از سطوح افزایش یافته اوره و کراتینین در بیمار باقی ماند که حاکی از وجود یک نارسایی کلیوی خفیف و مزمن در بیمار می باشد. آزمایشات بعد از ترخیص بیمار طی پیگیری دوساله پس از ترخیص حکایت از مقادیر طبیعی الکترولیتها و عملکرد کلیوی نزدیک به طبیعی می نماید.

BUN: 27 , Cr: 1.6 , Na: 140 , K: 4/2

بحث و نتیجه گیری

در این مورد گزارش شده بیمار با کاهش سطح هوشیاری بعلت رابدومیولیز در اثر مصرف همزمان لووآستاتین و دیلتیازم مراجعه کرد. گزارشات متعددی از بروز عوارضی همچون رابدومیولیز و هیپاتیت در نتیجه استفاده همزمان استاتین ها و دیلتیازم وجود دارد (۸-۱۲). لذا تنها مورد قابل طرح تداخل دارویی ناشی از استاتین و دیلتیازم می باشد که ایجاد رابدومیولیز در این بیمار را موجب گردید. چنانچه قطع لووآستاتین و ادامه درمان هیپرتانسیون با دیورتیک و بتابلوکر و مهار کننده کامل کلسیم منجر به بهبودی کامل شده و پیگیری طولانی مدت بی عارضه بودن رژیم درمانی بکار گرفته شده، قبلی را تایید کند. در اکثریت موارد عوارض استاتین ها برگشت پذیر است ولیکن در موارد محدود نیز به مرگ منجر شده است (۱۳و۲).

در یک مطالعه که حدود ۱۵ هزار بیمار بررسی شدند، در مجموع ۲٪ در اثر همین عوارض مجبور به قطع استاتین شده بودند (۴). در یک مطالعه جامع دیگر در ۱۰ سال اخیر در مورد رابدومیولیز از ۶۰۱ بیمار ۳۸ بیمار به دلیل شدت آسیب فوت نموده بودند (۲). اگرچه ژنتیک در ایجاد عوارض استاتین ها موثر می باشد (۱). اما وجود عوامل مستعد کننده به آسیب عضلانی همچون مصرف الكل، هیپوتیروئیدیسم، ورزش سنگین، تروما، جراحی، دیابت، نارسایی کبدی، عفونت ویروسی حاد و سندروم نفروتیک در بروز عوارض عضلانی بسیار موثر هستند (۱۶-۱۴و۴). علیرغم این که حتی در افراد مسن درصد ناپذیری دچار عارضه می شوند ولی به هر حال سن بالا یک فاکتور مستعد کننده می باشد (۱۷و۱۴). در بیمار معرفی شده همه عوامل خطر ساز، سن بالا، شروع دوز بالای استاتین و مصرف همزمان با دیلتیازم از یکسو و نارسایی مزمن کلیوی زمینه ای خفیف که براساس سطوح اوره کراتینین و سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR) قبلی بیمار مشخص می شود بعلت تشدید هیپرکالمی بحرانی ناشی از رابدومیولیز شده است (تشخیص رابدومیولیز براساس سطوح بالای CPK و آلدولاز و فسفات و پتاسیم و میوگلوبینوری محرز شده است) بیمار قبل از بحران ذکر شده تحت درمان هیپرتانسیون با داروهای بتابلوکر دیورتیک و دیلتیازم بوده و در نتیجه عارضه فعلی بدلیل همزمانی با شروع لووآستاتین و فقدان سایر عوامل سبب ساز، به مصرف این دارو نسبت داده می شود و کاهش سطح هوشیاری بیمار بعلت رابدومیولیز در اثر مصرف همزمان لووآستاتین و دیلتیازم مراجعه کرد.

در سالهای اخیر مطالعاتی در مورد استفاده یک روز در میان استاتینها و نیز استفاده از داروی جدید (ازتیمیب) همراه با استاتینها و یا به عنوان جایگزین به منظور کاستن از عوارض صورت گرفته است. اگر چه طبق برخی گزارشات این رژیمهای درمانی اثرات مشابه و عوارض کمتری داشته اند، گزارشاتی در مورد

می باشند و تنها آتورواستاتین در بهبود بیماران قلبی علامتدار موثرتر بوده است (۶). اصولاً استاتینها عوارض کمی دارند و خوب تحمل می شوند آسیب برگشت پذیر کبدی که با افزایش ترانس آمینازهای سرم مشخص می شود، میبویاتی که با افزایش کراتین فسفوکلیناز (CK) سرم مشخص می شود از عوارض این داروهاست. تنها عارضه بالقوه کشنده این داروها رابدومیولیز است که در مطالعات مختلف شیوع آن بین ۰/۳ تا ۱۳/۵ در یک میلیون استفاده کننده درسال بوده است.

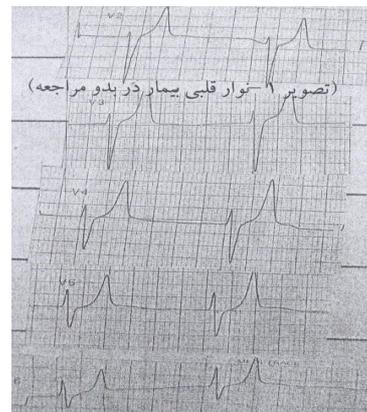
در این گزارش بیماری که پس از سه روز مصرف ۴۰ میلی گرم لوآستاتین دچار رابدومیولیز و متعاقب آن هیپرکالمی شدید برادی آریتمی، شوک و کلاپس عروقی گردیده، معرفی می گردد.

گزارش مورد

بیمار مرد ۸۰ ساله ای است که در وضعیت افت شدید هوشیاری به بخش اورژانس بیمارستان آورده شد، شروع علائم حدود سه ساعت قبل از مراجعه بصورت کاهش هوشیاری و بی اختیاری ادراری بود، بیمار سابقه هیپرتانسیون و هیپرلیپیدمی داشته که داروهای آنتولول، دیلتیازم و لوآستاتین (شروع از سه روز قبل به میزان ۴۰ میلی گرم روزانه) مصرف می نمود در بدو مراجعه در بررسی علائم حیاتی، فشارخون، غیر قابل اندازه گیری، فقط نبض های مرکز قابل لمس بود (۳۵ ضربان در دقیقه)، تعدا تنفس: ۸ در دقیقه و GCS: ۳/۱۵ بود.

در معاینه بیمار در وضعیت اغما بود، پوست رنگ پریده، مردمکها بدون واکنش به نور، سمع قلب بیمار صداهای S_1, S_2 طبیعی همراه با بردیکاردی سمع شد. نبض برجسته جگولار، ریه ها رال قاعده ای داشته معاینه شکم منفی بود. درمانیتورینگ قلبی ریتم جانکشال با امواج QRS و امواج T بلند با سرعت ۴۰ الی ۵۰ ضربان در دقیقه دیده شد، به دلیل وخامت حال بیمار در اورژانس بستری شده و تحت مانیتورینگ قلبی قرار گرفت. نتیجه آزمایشات اولیه بیمار به این ترتیب بود:

Na=141 K=8.0 BUN=73 CR=2.6



باتوجه به هیپرکالمی شدید درمان باکلسیم گلوکونات، گلوکزهیپرتونیک (۵۰٪ Vial) و انسولین رگولاز ده واحد و بیکربنات سدیم ۴۴ میلی مول سریعاً شروع شد. خوشبختانه سطح پتاسیم سرم به تدریج کاهش یافت و وضعیت همودینامیک و هوشیاری بیمار بهبود یافت. آزمایشات تکمیلی بیمار حاکی از افزایش سطح $CPK=1710$ و آلدولاز= $8/2$ بود. بررسی های بعدی برای رد

کاهنده چربی با رعایت تداخلات اثر، نمود. استاتین ها در شروع می بایست به آهستگی و با دوز پایین تجویز شوند تا عوارض به حداقل برسند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کلیه دستیاران، کاروزان داخلی، پرستاران و پرسنل واحد احیاء قلبی ریوی بخش اورژانس بیمارستان شهید یحیی نژاد که در احیاء بموقع این بیمار همت گماردند نهایت تشکر و قدردانی را می نمایم.

عوارض شدید آنان نیز وجود دارند (۲۰-۱۸). تغییر نوع استاتین در صورت عدم تحمل یک دسته دارویی نیز می تواند راهی برای تحمل مجدد این داروها باشد که البته همیشه موفق نیست (۱۹).

بروز رابدومیولیز خطرناک به دنبال مصرف تنها چند دوز از داروی لوواستاتین در بیمار مورد بحث نشانگر این مطلب مهم است که در افراد مسن به خصوص در صورت وجود بیماریهای زمینه ای بهتر است ابتدا روشهای غیر دارویی همچون فعالیت های ورزشی و رژیم غذایی به صورت جدی و به مدت مناسب آزمایش گردیده و سپس در صورت عدم موفقیت مبادرت به مصرف داروهای

A Case Report of Severe Rhabdomyolysis after Lovastatin and Diltiazem Consumption

M. Saleki (MD)^{1*}, R. Karimi (MD)²

1. Department of Internal Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

2. Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

J Babol Univ Med Sci;12(4); Oct-Nov 2010

Received: Sep 3rd 2009, Revised: Dec 9th 2009, Accepted: Aug 4th 2010.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Muscular involvement presenting as myalgia, myopathy and rhabdomyolysis are the most important side effects of statins. Frequently statins and other antiangina and antihypertensive agent are used as combination in order to preventing and management of atherosclerosis and cardiovascular and cerebrovascular disorders. Here we present a case of rhabdomyolysis after lovastatin and diltiazem consumption.

CASE: An 80 year old man with decreased level of consciousness presented to emergency ward of Shahid Yahyanejad hospital of Babol, Iran. Past medical history revealed diltiazem and lovastatin consumption (40mg/daily) from three days before. Diagnosis of rhabdomyolysis was documented according to history, physical exam and laboratory test regarding hyperkalemia and bradyarrhythmia leading to cardiovascular collapse. During successful resuscitation arrhythmia and hemodynamic failure and hyperkalemia was corrected and patient was discharged from hospital without any morbidity after convalescence.

CONCLUSION: The results of this study showed that combination of statins and diltiazem can potentially lead to serious side effects that can be prevented by accenting on pharmacology consideration in prescribing statins and avoiding conjoins these agents with diltazem especially in old age patient.

KEY WORDS: *Atherosclerosis, Rhabdomyolysis, Statin, Hyperkalemia, Bradyarrhythmia, Diltiazem.*

*Corresponding Author;

Address: Shahid Yahyanejad Hospital, Babol, Iran

Tel: +98 111 2223594-6

E-mail: Saleki_internist@yahoo.com

References

1. Oh J, Ban MR, Miskie BA, Pollex RL, Hegele RA. Genetic determinants of statin intolerance. *Lipids Health Dis* 2007;6:7.
2. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003;163(5):553-64.
3. De Langen JJ, van Puijenbroek EP. HMG-CoA-reductase inhibitors and neuropathy: reports to the Netherlands Pharmacovigilance Centre. *Neth J Med* 2006;64(9):334-8.
4. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14, 236 patients. *Am J Cardiol* 2006;97(Issue 1):61-7.
5. de Graaf L, Brouwers AH, Diemont WL. Is decreased libido associated with the use of HMG-CoA-reductase inhibitors? *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(3):326-8.
6. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11(14):1-160, iii-iv.
7. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1814-21.
8. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(6):565-81.
9. Gladding P, Pilmore H, Edwards C. Potentially fatal interaction between diltiazem and statins. *Ann Intern Med* 2004 ;140(8):W31.
10. Peces R, Pobes A. Rhabdomyolysis associated with concurrent use of simvastatin and diltiazem. *Nephron* 2001 ;89(1):117-8.
11. Lewin JJ 3rd, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem. *Ann Pharmacother* 2002;36(10):1546-9.
12. Kanathur N, Mathai MG, Byrd RP Jr, Fields CL, Roy TM. Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis. *Tenn Med* 2001;94(9):339-41.
13. Schmidt GM, 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(4):411-16.
14. Ronaldson KJ, O'Shea JM, Boyd IW. Risk factors for rhabdomyolysis with simvastatin and atorvastatin. *Drug Saf* 2006;29(11):1061-7.
15. Yeter E, Keles T, Durmaz T, Bozkurt E. Rhabdomyolysis due to the additive effect of statin therapy and hypothyroidism: a case report. *J Med Case Reports* 2007;1:130.
16. Jose J, Saravu K, Shastry BA. Atorvastatin-induced early-onset rhabdomyolysis in a patient with nephrotic syndrome. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(7):726-9.
17. Hey-Hadavi JH, Kuntze E, Luo D, Silverman P, Pittman D, Lepetri B. Tolerability of atorvastatin in a population aged >or =65 years: a retrospective pooled analysis of results from fifty randomized clinical trials. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4(2):112-22.
18. Weffald LA, Flach LA. Myopathy associated with atorvastatin-ezetimibe combination therapy. *Pharmacotherapy* 2007;27(2):309-11.
19. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med* 2005;165(22):2671-6.
20. Patel AR, Ambrose MS, Duffy GA, Cote H, DeNofrio D. Treatment of hypercholesterolemia with ezetimibe in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(3):281-4.