

FLUVASTATINOVÁ RHABDOMYOLÝZA – VÝJIMKA POTVRZUJÍCÍ PRAVIDLO?

MUDr. Ludvík Straka, MUDr. Pavel Bednařík, MUDr. Radim Blaha, MUDr. Václav Stránský

2. interní oddělení, Nemocnice s poliklinikou, Uherské Hradiště

Myotoxicity je nejzávažnější, ovšem vzácnou komplikací léčby statiny. Pětadesát procent statinových rhabdomyolýz je způsobeno lékovou interakcí. Za nejbezpečnější preparát je považován fluvastatin. Předkládáme případ pacienta s myopatií způsobenou lékovou interakcí fluvastatinu s felodipinem.

Úvod

Myotoxicity patří k nejzávažnějším, naštěstí však vzácným nežádoucím účinkům terapie inhibitory 3-hydroxyl 3-methylglutaryl-koenzym A reduktázy (tzv. statiny). American College of Cardiology a American Heart Association (ACC/AHA) rozlišují tzv. statinovou myalgií, což je svalová bolest bez elevace kreatininký (CK), myositidu, kdy jsou svalové symptomy provázeny zvýšením CK, a nejtěžší stádium představuje rhabdomyolýza, charakterizovaná přítomností svalových symptomů s výrazným zvýšením CK (typicky nad desetinásobek horní hranice normy) a se zvýšeným kreatininem odpovídajícím nefropatii vyvolané toxicitou myoglobinu. Tato definice však nezahrnuje zvýšené koncentrace CK bez svalových symptomů, nezahrnuje pacienty s výraznou elevací CK bez poruchy ledvin, jejíž rozvoj nezávisí pouze na stupni svalového poškození (4, 5).

Dle dosavadních poznatků je za nejbezpečnější preparát ze skupiny statinů považován fluvastatin (1, 4, 5).

Předkládáme případ pacienta léčeného na našem interním oddělení pro myopatii, kde jako příčinu předpokládáme právě terapii tímto hypolipidemikem.

Kazuistika

Třiapadesátiletý muž byl přijat na naše oddělení pro náhle vzniklý pocit dušnosti, bušení srdce, píchání v levé axile a pod levou lopatkou vázané na vrcholný nádech. Od roku 2003 byl sledován kardiologem pro paroxysmus atypického síňového flutteru s elektrickou kardioverzí a přechodnou antikoagulační léčbou. V témže roce byla rovněž provedena selektivní koronarografie s nálezem izolované pětáctiřetiprocentní stenózy a. coronaria dextra, ostatní cévy hladkostěnné, ejekční frakce levé komory byla 65%, nebyla popsána porucha kinetiky myokardu. Pacient byl několik let léčen s hypertenzí, před 3 měsíci měl diagnostikovanou hypercholesterolemii, ošetřující kardiologem byla zavedena léčba statinem. V 80. letech utrpěl válečné polytrauma. V medikaci uvedl Godasal 100 mg/den,

Monopril 10 mg/den, Plendil 5 mg/den, Lescol XL 40 mg/den.

Při přijetí jevil pacient známky lehké odeznívající ebriety, přiznal dvě odlivky vodky, hladina alkoholu nebyla stanovována. Byl klidově eupnoický, udával palpační bolestivost sternokostálního skloubení, jinak fyzikální nález bez pozoruhodností.

V diferenciální diagnóze jsme zvažovali akutní koronární syndrom a plicní embolizaci. Klidová EKG křivka, RTG srdce a plic, duplexní ultrasonografie žilního systému dolních končetin a perfuzní plicní scan byly bez patologických nálezů, echokardiograficky byla prokázána jen hemodynamicky nevýznamná mitrální regurgitace, ostatní echokardiografické parametry byly v mezích normy. Troponin T byl opakovaně negativní, D dimer rovněž negativní, imponovalo však dvacetinásobné zvýšení hladiny myoglobinu, stodesetinásobné zvýšení aktivity CK, trojnásobné zvýšení aktivity laktátdehydrogenázy (LD), čtyřnásobné zvýšení aktivity alaninaminotransferázy (ALT) a dvacetitřinásobné zvýšení aktivity aspartátaminotransferázy (AST). V moči byla biochemicky prokázána krev bez současné přítomnosti erytrocytů, což lze přikládat myoglobinu (3), tento však v moči stanovován nebyl. (Laboratorní ukazatele myopatie podrobně viz tabulka 1.) V dalším průběhu hospitalizace došlo k rozvoji bolestí svalových skupin pletenců horních i dolních končetin, svalstva stehna a lýtek. Stav jsme tedy uzavřeli jako myopatii. Z diferenciálně diagnostických důvodů jsme doplnili odběr tyreostimulačního hormonu, hormonů štítné žlázy, laboratorních markerů zánětu. Patologické hodnoty těchto ukazatelů jsme však neprokázali, také glykemie byly opakovaně ve fyziologických mezích.

Statin byl vysazen, zahájili jsme rehydratační terapii (v úvodu hospitalizace parentální) za pečlivé kontroly bilance tekutin, hladin dusíkatých látek, mineralogramu včetně kalcémie, fosfatémie, transamináz a markerů myopatie. Při zavedené léčbě došlo k rychlému ústupu subjektivních potíží, úpravě laboratorních parametrů. Doplnili jsme vyšetření

clearance kreatininu, jehož hodnota byla v mezích normy. K doporučené alkalizaci moče jsme vzhledem k příznivému terapeutickému efektu samotné rehydratace nepřistoupili (3). Devátý den hospitalizace se objevila makroskopická hematurie, bolest v pravé bederní krajině, pacient uvedl, že před půl rokem měl diagnostikovanou pravostrannou nefrolitiázu. Doplnili jsme tedy urologické vyšetření včetně ultrasonografie ledvin a močových cest – nebyla prokázána patologie v urologické oblasti. Podali jsme spasmolytika, byl zvýšen perorální příjem tekutin, při zavedené léčbě došlo k regresi bolestí i hematurie. Čtrnáctý den hospitalizace byl pacient zcela asymptomaticky propuštěn do ambulantní péče. Nemocný byl mimospádový, o jeho dalším osudu nám není známo nic. Hlášeno SÚKL.

Diskuze

Rhabdomyolýza je nejtěžší stupeň myopatie charakterizovaný nekrozou buněk přičně pruhovaného svalstva a uvolněním jejich obsahu do cirkulace. Klinicky se pohybuje od asymptomatických případů k těžkým formám spojeným s vážnými elektrolytovými poruchami (hypokalcémie, hyperkalémie, hyperfosfatémie), akutním selháním ledvin na podkladě pigmentové nefropatie či rozvojem disseminované intravaskulární koagulace (3). Diagnóza myopatie je dána kromě typické klinické manifestace převážně laboratorním obrazem, s čímž koresponduje i popsáný případ. Známky svalového poškození jsme zachytili v rámci odběru kardijspecifických markerů již při přijetí, kdy pacient udával ne zcela charakteristické potíže, a svalová symptomatika se rozvinula až druhý den hospitalizace. Dle ACC/AHA je rhabdomyolýza definována přítomností svalové symptomatiky, elevací CK nad desetinásobek horní hranice normy a elevací plasmatického kreatininu (4, 5). Přestože v našem případě byla splněna pouze první dvě kritéria, vzhledem k absolutním hodnotám laboratorních markerů a dynamice choroby máme důvod se domnívat, že se o rhabdomyolýzu jednalo, ovšem v iniciálním stádiu, kdy díky agresivní léčbě nedošlo k rozvoji nefropatie.

K hlavním příčinám myopatie patří přímé poranění svalu, ischemie, nadměrná fyzická námaha, status astmoticus, epilepticus, zánětlivá (infekční) onemocnění, poruchy produkce energie ve svalu při hypokalemii, hypofosfatemii, hypotermii, endokrinní poruchy, zejména tyreopatie a diabetes mellitus. Výše uvedené jsme anamnesticky, klinicky a laboratorně vyloučili. Poměrně širokou skupinou etiologických agens jsou toxické látky, mj. rovněž alkohol. Excesivní požití alkoholu bezprostředně před přijetím k hospitalizaci náš pacient negoval, přiznal jen dvě odlivky vodky. Tuto informaci však nelze ověřit, hladina alkoholu totiž není na našem oddělení rutinně stanovována, nejsou-li rozpaky nad diagnózou ebriety, dále u lehkých ebriety a není-li toto stanovení nutné z forenzních důvodů. Odběr rovněž vyžaduje souhlas pacienta. V době, kdy již bylo pomýšleno na myopatii a úloha alkoholu jako etiologického agens byla zvažována, ebrieta odezněla a stanovení hladiny alkoholu bylo tedy bezpředmětné. Hladina gamaglutamyltransferázy (GMT) byla v normě, střední objem erytrocytu a barevná koncentrace byly sice zvýšeny, v krevním obraze však nebyla anémie, hladinu karbohydrát deficientního transferinu v naší biochemické laboratoři stanovit nelze. V otázce chronického ethylismu jsme se tedy opřeli především o anamnestická data, kdy dlouhodobý abúzus alkoholu nemocný popřel. Častá jsou rovněž svalová poškození způsobená léky (3). Z provokace myopatie byl v pacientově medicaci podezřelý pouze fluvastatin. Pátrali jsme i po možných lékových interakcích. Cílenými dotazy jsme vyloučili užití azolových antimykotik, antivirotik, makrolidových antibiotik, cytostatik, kortikosteroidů, fibrátů, amiodaronu, fenylalkylaminů, benzothiazepinů, nadměrnou konzumaci grapefruitové šťávy (4, 5, 6). V nedávno publikovaném lékovém profilu fluvastatinu je uveden rovněž dihydropyridin II. generace felodipin, který pacient dlouhodobě užíval. Přesnou dobu medikace felodipinem pacient neznal, jednalo se řádově o roky (1).

Výskyt statinových myopatií v placebem kontrolovaných studiích se pohybuje kolem 5%, z nichž pouze v 7,6% se jedná o fatální rhabdomyolýzu. Dle analýzy americké Food and Drug Administration (FDA) je incidence fatální rhabdomyolýzy 0,15 úmrtí na jeden milion receptů (4, 5). Z přehledu literárních údajů uváděných Widimským vyplývá, že výskyt fatálních rhabdomyolýz byl nejvyšší u cerivastatinu (16–80× vyšší než u ostatních statinů), naopak u fluvastatinu nebyl dosud popsán žádný případ fatální rhabdomyolýzy (5). Fluvastatin je semisyntetický statin II. generace, působí přímo, je silně vázán na plazmatické bílkoviny,

Tabulka 1. Laboratorní markery myopatie

	CK	myoglobin	LD	ALT	AST
referenční meze	0–3,7 μkat/l	0–70 ug/l	0–7,5 μkat/l	0,15–0,78 μkat/l	0,22–0,87 μkat/l
vstupní hodnoty	686	1649	25,8	3,13	15
výstupní hodnoty	3,7	60	4,5	0,61	0,39

je spíše hydrofilní. Stejně jako ostatní preparáty ze skupiny statinů vyjma pravastatinu, je i fluvastatin biotransformován v játrech cestou cytochromu P-450, na rozdíl od ostatních statinů je metabolizován v 75% isoenzymem CYP 2C9, jen z 20% isoenzymem CYP 3A4, z 5% CYP 2C8 a CYP 2D6. (1)

Vlastní mechanismus vzniku statinové myopatie není znám. Předpokládá se, že inhibicí hydroxymethylglutarylkoenzymu A dochází nejen k snížení tvorby cholesterolu, ale i jiných isoprenoidních sloučenin, čímž lze vysvětlit jak příznivé tzv. extralipidové účinky statinů (2), tak vznik myopatie. Zvažován je především deficit ubiquinonu jako esenciálního zdroje energie myocytárních mitochondrií a inhibice prenylace tzv. malých regulačních proteinů vázajících GTP, jejichž deficit zřejmě stimuluje apoptózu buněk. Je možné, že tato apoptóza v buňkách hladké svaloviny brání progresi aterosklerotického plátu, ale v kosterním svalu může být příčinou myotoxicity (4). Riziko rhabdomyolýzy se zvyšuje s narůstající koncentrací léku, jak plazmatickou, tak intramyocytární. Dle FDA je 55% statinových myopatií způsobeno lékovou interakcí (nejčastěji na systému CYP 3A4), která vede k nárůstu koncentrací některých statinů (4).

Na otázku, proč u našeho pacienta došlo k rozvoji myopatie při medikaci fluvastatinem i přes bezpečnostní profil tohoto preparátu, nedokážeme spolehlivě odpovědět. Domníváme se, že příčinou myotoxicity byla ve shodě s literárními údaji léková interakce s felodipinem (1). Tuto tezi stavíme na dvou předpokladech:

1. Byť léková interakce s isoenzymem CYP 3A4 snižuje clearance fluvastatinu jen částečně, aktivita CYP 3A4 se může v důsledku genového polymorfismu lišit u různých jedinců až desetinásobně, čímž může být ovlivněn podíl isoenzymu CYP 3A4 na biotransformaci fluvastatinu.

2. Hydrofilita statinu sice zpomaluje průnik léčiva do myocytu, což teoreticky snižuje riziko poškození svalu, ovšem na rozpustnosti statinu závisí také jeho výstup z buňky, který je u hydrofilních preparátů dějem aktivním – zprostředkovaným, a to mj. i tzv. kanalikulárním multispecifickým přenašečem anorganického anionu (MRP2). Ačkoli tedy nemusí být koncentrace fluvastatinu významně ovlivňována lékovou interakcí na isoenzymu CYP 3A4, může být ovlivněna inhibicí aktivity MRP2, čímž teoreticky dochází k hromadění léčiva ve svalové buňce (4).

Podíl alkoholu na vzniku rhabdomyolýzy u našeho pacienta není zcela jasný. Interakci s léčbou statiny jsme v nám dostupné literatuře nenalezli. Alkohol jako takový je považován za samostatný rizikový faktor myopatie, udávána je jeho přímá toxicita na sval (3).

Popsaný případ nám rozšířil již tak širokou škálu diferenciální diagnostiky bolestí na hrudi, připomněl význam lékových interakcí jako rizika polyfarmacie a v době rutinního stanovení srdečních troponinů v našich očích rehabilitoval význam dnes někdy opomíjené kreatinkinázy a myoglobinu v diferenciální diagnostice akutního koronárního syndromu.

Závěr

Inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymu A reduktázy jsou klíčovou skupinou léčiv užívaných v terapii hyperlipoproteinémií a klinických projevů aterosklerózy srdce a cév. Na základě klinických a experimentálních studií z 90. let minulého století nacházejí statiny široké uplatnění v současné humánní medicíně (6), což s sebou samozřejmě přináší i problematiku eventuálních komplikací léčby, z nichž nejzávažnější je myopatie. Ačkoli je její incidence malá, nesmíme na ni v klinické praxi zapomínat.

Literatura

1. Česka R, Vnoučková K. Fluvastatin. Remedia 2004; 2: 91–100.
2. Görecká K, Tilšer I, Nachtigal P, Kopecký M, Vlček J. Extralipidové účinky statinů-nový pohled na farmakodynamiku inhibitorů HMG-CoA reduktázy. Remedia 2004; 4: 355–363.
3. Kroužek A, Matějovič M, Rokyta R, jr, Novák I. Rhabdomyolýza-mechanismus vzniku, příčiny, důsledky a léčba. Vnitřní lékařství 2003; 8: 668–672.
4. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Myopatie související s léčbou statiny. JAMA-CS 2003; 9: 595–604.
5. Widimský J. Poškození svalů při léčbě inhibitory HMG CoA reduktázy-statin. Cor et vasa 2003; 7–8: 376–386.
6. Widimský J. Statiny v sekundární prevenci ICHS. Remedia 2004; 2: 166–176.