

OLGU SUNUMU

FENOFİBRAT TEDAVİSİNDE RABDOMİYOLİZ OLMAKSIZIN GELİŞEN HİPERKREATİNİNEMİ

HYPERCREATININEMIA WITHOUT RHABDOMYOLYSIS FOLLOWING
FENOFIBRATE THERAPY

Hüseyin DURSUN

ÖZET

Burada fenofibrat tedavisi başlangıcından sonra kısa sürede nefropati gelişmesine rağmen yakınmasız olan, ilacın kesilmesi ile birlikte böbrek işlevleri normale dönen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Fenofibrat, Hipertrigliseridemi, Nefropati

SUMMARY

Here a case is presented in which the patient was asymptomatic despite the development of nephropathy in a short time after the beginning of fenofibrate treatment, and with discontinuation of drug , renal functions returned to normal.

Key Words: Fenofibrate, Hypertriglyceridemia, Nephropathy

GİRİŞ

Hipertrigliseridemi, hiperlipidemiler içerisinde serum trigliserid düzeylerinin yüksek olması (≥ 200 mg/dl) ile karakterize olan bir lipid metabolizması hastalığıdır. Koroner arter hastalığı ve akut pankreatit ile ilişkili olduğundan tedavisi önem taşımaktadır (1,2). 200-400 mg/dl arasındaki trigliserid düzeyleri için öncelikle zayıflama ve fiziksel aktivite artışı, çok yüksek trigliserid düzeyleri (≥ 500 mg/dl) için ise bu önerilere ek olarak sırasıyla fibratların, niyasin ve statinlerin tek veya birlikte kullanılmaları önerilmektedir (2).

Fenofibrat, hipertrigliseridemi tedavisinde sıklıkla kullanılan fibrik asit türevi bir ilaçtır. Etkisini Peroksisom Proliferatör Aktive Edilmiş Reseptör (PPAR) α 'yı uyararak gösterir (1,3). Fenofibrat tedavisine bağlı gastrointestinal sistem yakınmaları, kolelitiazis, bulantı, baş ağrısı, karaciğer işlev bozuklukları, anksiyete, döküntü, miyozit, rabdomiyoliz gibi yan etkiler bildirilmiştir (2-5).

Literatürde fenofibrat tedavisi ile serum kreatinin (Kr) değerinde çeşitli düzeylerde yükselmelerin görüldüğü yayınlar bulunmaktadır. Bu yayınlarda genellikle zeminde kronik böbrek yetmezliği olması ve renal hemodinamiği etkileyen ilaç kullanımı (Diüretik, kalsinörin baskılayıcıları ...) predispozan faktörler olarak kabul edilmiştir (3,5,6). Fenofibrat tedavisine bağlı rabdomiyoliz gelişimi de akut böbrek yetmezliğinin bilinen nedenlerindedir.

Hiperlipidemileri dışında sağlıklı olan bireylerde ise fenofibrata bağlı nefropati nadiren görülmektedir. Burada hipertrigliseridemi için fenofibrat tedavisi başlanan, ancak izlemde rabdomiyoliz gelişmeden serum yüksekliği görülen bir olgu sunulmuştur. Fenofibratın tek başına kullanıldığında hiperlipidemisi dışında sağlıklı olan bireylerde nefropatiye nasıl neden olabildiği ve fenofibrat tedavisinin izleminde böbrek işlevlerinin de kontrolünün önemi açıklanmaya çalışılmıştır.

OLGU

Herhangi bir kalb yakınması olmayan 58 yaşındaki erkek hasta kontrol için Ocak 2012' de Kardiyoloji Polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde hiperlipidemi dışında kronik bir hastalığı olmadığı ve şu anda herhangi bir ilaç tedavisi almadığı öğrenildi. Yaklaşık üç yıl önce hiperlipidemi tanısı konulduktan sonra ismini hatırlamadığı bir ilaç kullandığı, ilaca bağlı yakınma olmamasına rağmen serum kreatinin (Kr) değeri yükseldiği için ilacın kısa süre içinde kesildiği öğrenildi.

Kontrol Kr değeri normal olan hasta hiperlipidemisi için daha sonra başka bir ilaç tedavisi almadığını belirtti.

Hastanın fizik bakışında kan basıncı 120/70 mmHg, nabız 80 atım/dk tespit edildi. Sistem muayenesi normaldi. Kan biyokimyasında karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda olan hastada Üre: 25 mg/dl (17-43 mg/dl), Kr 1.1 mg/dl (0.8-1.3 mg/dl), Total Kolesterol (T.kol.): 215 mg/dl (110-199 mg/dl), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL): 45 mg/dl (40-85 mg/dl), Trigliserid (TG): 762 mg/dl (30-199 mg/dl) tespit edildi. Trigliserid düzeyindeki belirgin yükseklik nedeniyle düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) hesaplanamadı. Hastaya diyet ve egzersiz önerisi yanında fenofibrat 267 mg/gün tedavisi başlandı. İlaça bağlı nefropati öyküsü olduğundan 2 hafta sonra karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri için kontrole çağrıldı.

Üç hafta sonra kontrole gelen hasta ilaca bağlı yakınmasının olmadığını belirtti. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri kontrolünde özellikle serum Kr değerinde anlamlı artış görüldü (Üre: 41 mg/dl, Kr: 1.4 mg/dl). Bu nedenle fenofibrat tedavisi kesildi. İki hafta sonra tekrar edilen böbrek fonksiyon testlerinde ise Kr değerinin kendiliğinden normal seviyeye gerilediği görüldü (Üre: 20 mg/dl, Kr: 1.0 mg/dl). Hastaya fenofibrata göre nefropati riski daha az olan başka bir fibrat, gemfibrozil 1200 mg/gün tedavisi başlandı. Bir ay sonraki kontrolde: Üre: 21 mg/dl, Kr: 1.0 mg/dl, T.kol: 214 mg/dl, HDL: 46 mg/dl, LDL: 90 mg/dl, TG: 390 mg/dl, VLDL: 78 mg/dl tespit edildi. Gemfibrozil tedavisine devam edilmesine karar verildi.

TARTIŞMA

Hiperlipidemisi dışında sağlıklı olan bireylerde fenofibrata bağlı nefropati gelişimi nadiren bildirilmiştir (7-10). Literatürde fenofibrata bağlı serum Kr düzeylerinde ortalama %12-36 arasında artış gözlenmiştir. Ancak bu durum özellikle zeminde kronik böbrek yetmezliği ve böbrek fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanan hastalarda görülmüştür (3,6,10).

Fenofibratın rabdomiyolize neden olmadan yakınmasız hastalarda serum Kr değerini nasıl yükselttiği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Ancak çeşitli yayınlarda ilacın renal fonksiyonları (Glomerüler filtrasyon oranı, renal kan akımı) etkilemeden, kas dokusundan Kr üretimini artırarak serum Kr düzeyini artırabileceği, siklooksijenaz-2 enzimini baskılayıp, vazodilatör prostaglandin üretimini azaltarak, afferent

arteriolde vazokonstriksiyon gelişimine neden olup renal perfüzyonu azaltabileceği, proksimal tübülde kreatinin atılımını kompetitif olarak baskılayabileceği veya homosistein düzeyini artırarak glomerüler filtrasyon oranını azaltabileceği öne sürülmüştür (7-14).

Bu olgunun özelliği de fenofibrat kullanımı ile Kr artışının görüldüğü, hiperlipidemisi dışında yakınmasız ender olgulardan birisi olmasıdır (7,10). Fenofibrat 267 mg/gün tedavisi başlandıktan yaklaşık üç hafta sonra bakılan serum Kr değerinde % 27 oranında artış gözlenmiştir. İlacın kesilmesiyle birlikte literatürdeki olguların çoğunda olduğu gibi Kr düzeyi hızlı bir şekilde normale dönmüştür (5-7,10).

Fenofibrat monoterapisinde sağlıklı bireylerde nefropati gelişimi nadir görüldüğünden hastaların ilk periyodik kontrollerinde ilaç karaciğerden metabolize olduğu için karaciğer fonksiyon testleri istenmektedir. Ancak literatürdeki yayınlar bu kontrollerde böbrek fonksiyon testlerinin de kontrolünün ilaca bağlı nefropati sıklığını gerçek anlamda gösterebileceğini ve nefropati gelişen hastalara ilacın kesilmesi gerektiğini göstermektedir (6,7,9,10).

SONUÇ

Fenofibrat tedavisi hipertrigliseridemi dışında sağlıklı olan bireylerde de serum Kr değerinde yüksekliğe yol açabilmektedir. İlacın kesilmesi ile serum Kr düzeyi genellikle kısa sürede normale geri dönmektedir. Fenofibrat kullanımı süresince sağlıklı bireylerde rutin Kr takibi açısından genel bir görüş birliği olmasa da, karaciğer fonksiyon testleri kontrolü sırasında böbrek fonksiyon testlerinin de kontrolünün faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

İLETİŞİM

Uz.Dr.Hüseyin DURSUN
Kardiyoloji Kliniđi, Tepecik Eđitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
Tel (İş): 0 (232) 469 69 69-3666
Cep: 0 505 719 21 50
e-posta: husamdursun@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Brown WV. Potential use of fenofibrate and other fibric acid derivatives in the clinic. *Am J Med* 1987;83 (5B):85- 9.
2. Tangı F, Top C. Hiperlipidemi tedavisine güncel yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2012;5(1):31-7.
3. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;19 (99);(6A):3C-18C.
4. Üsküdar Cansu D, Yaşar NS, Korkmaz C. Acute renal failure due to fenofibrate monotherapy. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*.2011;11(2):371-72.
5. Jianyong Wu, Yan Song, Heng Li, Jianghua Chen. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: Review of 76 published cases and a new case report. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65 (12):1169-74.
6. McQuade R, Griego J, Anderson J, Pai AB. Elevated serum creatinine levels associated with fenofibrate therapy. *Am J Health-Syst Pharm*. 2008; 65(2):138-41.
7. Hottelart C, El Esper N, Rose F, Achard JM, Fournier A. Fenofibrate increases creatininemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron*. 2002; 92 (3):536-41.
8. Wilson MW, Lay LT, Chow CK, Tai HH, Robertson LW, Glauert HP. Altered hepatic eicosanoid concentrations in rats treated with peroxisome proliferators ciprofibrate and perfluorodecanoic acid. *Arch Toxicol*. 1995; 69 (7):491-97.
9. Tsimihodimos V, Miltiadous G, Bairaktari E, Elisaf M. Possible mechanisms of the fibrate-induced increase in serum creatinine. *Clin Nephrol* 2002;57 (5):407- 8.
10. Ritter JL, Nabulsi S. Fenofibrate-induced elevation in serum creatinine. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (9):1145-49.
11. Keech A, Simes RJ, Barter P. et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366 (9500):1849-61.
12. Dierkes J, Westphal S, Luley C. Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate. *Lancet*. 1999; 354 (9174):219-20.
13. Dierkes J, Westphal S, Luley C. The effects of fibrates and other lipid lowering agents on plasma homocysteine levels. *Expert Opin Drug Safety*. 2004; 3 (2):101-11.
14. Milonis HJ, Papakostas J, Kakafika A, Chasiotis G, Seferiatis K, Elisaf MS. Comparative effects of atorvastatin, simvastatin and fenofibrate on serum homocysteine levels in patients with primary hyperlipidemia. *J Clin Pharmacol*. 2003; 43 (8):825-30.