

Statiinidest põhjustatud rabdomüolüüs atorvastatiini näitel – haigusjuhu kirjeldus ja kirjanduse ülevaade

Greete Jakobson¹, Madli Pintson²

Statiinidest põhjustatud rabdomüolüüs on statiinidest põhjustatud müopaatia raske vorm, mille korral esineb kreatiinkinaasi taseme tõus üle 40 korra üle normi ülemise piiri ning patsient võib vajada haiglaravi lihaskiudude nekroosist tekkinud ägeda neerupuudulikkuse tõttu. Artiklis on esitatud 72aastase naispatsiendi haigusjuhu kirjeldus. Patsient oli erinevate haiguste tõttu saanud ravi nii piirkondlikus kui üldhaiglas ning mitmete ravimite manustamise koostoimel tekkis tal statiinidest põhjustatud rabdomüolüüs.

HAIGUSJUHT

72-aastane naine hospitaliseeriti piirkondliku haigla kardiointensiivravi osakonda ägeda seinaläbise müokardi eesseina infarktiga – STEMI, infarktitüüp 1. Kaasvalt esinesid patsiendil reumaatiline polümüalgia, reumatoidartriit, hüperkolesteroleemia, hüpertensioon, krooniline neerupuudulikkus ja bronhoektaasiatõbi. Kodune raviskeem oli patsiendil olnud tagasihoidlik: metüülprednisoloon annuses 4 mg, metotreksaat 10 mg, foolhape 5 mg üks kord nädalas.

Patsiendile tehti erakorraliselt selektiivne koronarograafia, kus ilmnes koronaararteri eesmise vatsakestevahelise haru keskosa preoklusioon, kuhu paigaldati stent. Patsiendil esines haiglasviibimise ajal subfebriliteet, mis normaliseerus kolmandaks ravipäevaks. CRV tõusis kuni

Tabel 1. Patsiendi tabletravi skeem piirkondlikust haiglast lahkumisel

Aspiriin 75 mg × 1
Tikagreloor 90 mg × 2
Pantoprasool 20 mg × 1
Atorvastatiin 80 mg × 1
Perindopriil 8 mg × 1
Metoprolol Re 25 mg × 1
Spironolaktoon 12,5 mg × 1
Metüülprednisoloon 4 mg × 1

113 mg/L, kuid patsient oli kaebusteta ning antibakteriaalset ravi ei alustatud. Edasiseks käsitluseks suunati patsient elukohajärgsesse üldhaiglasse. Patsiendile määrati uus raviskeem (vt tabel 1), kus varasematest ravimitest jäi ainsana alles metüülprednisoloon.

Üldhaiglas oli patsient algul heas üldseisundis. Järgmisel öhtul halvenes aga tema seisund kiiresti. Patsient kollabeerus, hingas agonaalselt, tõmbusi jäsemetes ei esinenud. Vererõhk ei olnud mõõdetav, südamerütm oli 50–70 lööki minutis, EKGs olid tekkinud uued T-saki elevatsioonid lülitustes V4–V6 ning vere hapnikuküllastus (SpO₂) püsis 80–90% vahel. Patsiendile manustati hapnikku ja noradrenaliini, misjärel tuli patsient teadvusele ning tema seisund stabiliseerus südaööks.

Järgmisel hommikul oli patsient kaebusteta, hemodünaamiliselt stabiilne. EKGs esines positiivne dünaamika, kuid vere analüüsides ilmnes kardiomarkerite ja vaatamata ravile amoksitsilliini-klavulaanhappega põletikunäitajate tõus kuni C-reaktiivne valgu väärtuseni 180 mg/L. Uriinist ega kopsudest infektsioonikollet ei leitud, reumatoloogilise haiguse ägenemise kahtlust ei olnud.

Tehti kompuutertomograafia uuring, kus leiti perikardiõones vähesel määral vedelikku. Järgmisel päeval tehti patsiendile ehhokardiograafia, kus perikardiõones

Eesti Arst 2024;
103(6–7):315–320

Saabunud toimetusse:
19.02.2024
Avaldamiseks vastu võetud:
13.03.2024
Avaldatud internetis:
25.06.2024

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna üliõpilane, ² Põlva haigla sisehaiguste osakond

Kirjavahetajaautor:
Greete Jakobson
greetejakobson@gmail.com

Võtmesõnad:
statiinidest põhjustatud rabdomüolüüs, atorvastatiin, statiinid

ilmestus 9 mm vedelikku. Patsient suunati perikardiidi kahtluse tõttu piirkondliku haigla kardioloogiaosakonda

Piirkondliku haigla kardioloogiaosakonnas tehti patsiendile järgemööda paari päeva jooksul kaks ehkardiograafia uuringut, kus ilmestus perikardiõõnes efusioon kuni 1,1 cm. Perikardiidi raviks alustati ravi kolhitsiiniga, kuid C-reaktiivse valgu sisaldus veres jätkas tõusu vaatamata ravile amoksitsilliini-klavulaanhappega. Konsulteriti reumatoloogi ja pulmonoloogiga, kelle hinnangul välistati nii reumaatilise haiguse ägenemine kui ka sobiva kopsuhaiguse esinemine.

Paar päeva hiljem tehti patsiendile müoperikardiidi kahtluse tõttu südame magnetresonantstomograafilise uuringu, kus lisaks perikardiidile leiti äge infarkt vasema alaneva koronaararteri varustusel. Kaks päeva hiljem tekkis patsiendil kodade virvendusarütmi episood frekventsiga kuni 160 korda minutis, siinusrütm taastus amiodarooni veenisisesel manustamise järel. Edaspidi jätkati amiodarooni tabletravi. Kolm päeva hiljem tehtud positronemissoon-tomograafilisel (PET) uuringul vaskuliidi kahtlus kinnitust ei leidnud.

Kokkuvõttes jäi arvamus, et tegu on infarktjärgse perikardiidi – Dressleri sündroomiga. Patsiendi enesetunne paranes, põletikunäitajad alanesid ning kolhitsiini-ravi lõpetati, sest perikardiõõnes enam vedelikuliiga ei leidunud. Patsient lubati rahuldavas üldseisundis kodusele ravile uuendatud raviskeemiga (vt tabel 2).

Kolm päeva hiljem tõi kiirabi patsiendi uuesti üldhaigla erakorralise meditsiini osakonda seedetrakti verejooksu tõttu. Katkestati ravi klopidogreeli, edoksabaani ja ramipriiliga. Patsiendile manustati tranek-

Tabel 2. Patsiendi uuendatud tabletravi skeem piirkondlikust haiglast lahkumisel

Klopidogreel 75 mg × 1
Edoksabaan 30 mg × 1
Amiodaroon 200 mg × 1
Pantoprasool 20 mg × 1
Atorvastatiin 80 mg × 1
Ramipriil 1,25 mg × 1
Metoprolool Ret 25 mg × 1
Spirolaktoon 12,5 mg × 1
Metüülprednisoloon 8 mg × 1 > 4 mg × 1
Torasemiid 10 mg × 1
Empaglifloosiin 10 mg × 1

saamhapet ja kaks doosi erütrotsüütide massi ning seedetrakti verejooks peatus. Patsient kaebas lihaskõrget ja jõuetust, mistõttu konsulteriti sisearstiga. Tehtud analüüsides leiti veres märkimisväärne müoglobiini, kreatiinkinaasi ja transaminaaside sisalduse suurenemine (vt tabel 3). Kahtlus jäi statiinidest põhjustatud rabadomüolüüsi suhtes, mistõttu lõpetati ravi amiodarooni ja atorvastatiiniga.

Patsient sai infusioonravi algul 1 liiter päevas, edaspidi 2 liitrit päevas ning ägedat neerukahjustust ei tekkinud. Patsiendi seisund paranes ning uuesti alustati ravi klopidogreeli ja edoksabaaniga. Amiodarooni ja atorvastatiini raviskeemi enam ei lisatud ning patsient lubati heas üldseisundis kodusele ravile.

Patsiendi seisund püsis kodus stabiilne. Kardioloog määras patsiendile uueks kolesteroolisisaldust alandavaks ravimiks evolokumabi annuses 140 mg kaks korda kuus süstena. Selle foonil on patsiendi kolesteroolinäitajad püsinud normivahemikus ning ta on seda ravimit hästi talunud.

Tabel 3. Patsiendi laboratoorsed näitajad üldhaiglas viibimise jooksul

Analüüs	Analüüsi tegemise aeg					
	07.10	10.10	11.10	12.10	13.10	18.10
Müoglobiin (mcg/L)	13 445			21 896		
ALAT (U/L)		307	381	533	491	209
ASAT (U/L)		815	1024	1226		91
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	28	26	34	40	40	53
Kreatiinkinaas (U/L)	7742	11 532	9835	21 593	12 306	492
CRV (mg/L)	10	36	33	51	24	27

ALAT – alaniini aminotransferaas, ASAT – aspartaadi aminotransferaas, eGFR – hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus, CRV – C-reaktiivne valk.

KIRJANDUSE ÜLEVAADE

Eestis on kasutusel viis statiini: atorvastatiin, fluvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin ja simvastatiin. Nendest kõige rohkem kasutatakse rosuvastatiini, selle järel atorvastatiini, simvastatiini, fluvastatiini ja pravastatiini. Eestis ei kasutata lovastatiini ja pitavastatiini (1).

Statiinid on hüdroksümetüülglutarüül-koensüüm A (HMG-CoA) reduktaasi inhibiitorid, mida manustatakse suu kaudu aktiivse hüdroksühappena, v.a simvastatiin, mis on laktooni eelravim ja hüdrolüüsitakse *in vivo* aktiivseteks hüdroksühappe vormideks. Statiinide substraate transporditakse portaalringest hepatotsüütidesse valkude OAT1B1 ja OAT1B3 (*organic anion transporting polypeptide*) vahendusel. Statiine eritatakse põhiliselt maksa biliarsüsteemi ja vähemal määral neerude kaudu – uriini kaudu eritatakse kõige suuremal määral pravastatiini (20%) ja kõige väiksemal määral atorvastatiini (< 2%) (2, 3).

CYP perekonna isoensüümid

Esmane statiinide metabolism toimub maksas CYP450 perekonna isoensüümide – CYP3A4 ja CYP2C9 – kaudu. Erandiks on pravastatiin, mis ei metaboliseeru läbi CYP450 perekonna isoensüümide. CYP3A4 kaudu metaboliseeruvad atorvastatiin ja simvastatiin, CYP2C9 kaudu metaboliseeruvad fluvastatiin ja rosuvastatiin (vaata ka tabel 4). Statiinide toimet võivad mõjutada mitmed ravimid, mis metaboliseeruvad samuti läbi CYP3A4 või CYP2C9, näiteks fibraadid (eriti gemfibrosiil), seenevastased ravimid (itrakonool, ketokonool), makroliidantibootikumid (klaritromütsiin), fusidiinhape, amiodaroon, kolhit-

siin, antidepressandid, retroviirusevastased ravimid (proteasaasi inhibiitorid) ja immuunsupressandid (tsüklosporiin) (4). Maksas toimub HMG-CoA reduktaasi inhibeerimine, mis lühiajaliselt ammendab intratsellulaarse kolesterooli varusid ning tekitab LDL-retseptorite produktsiooni. LDL-retseptorite suurem arv aitab kaasa LDLi vähendamisele plasmast maksarakkudes (2).

Biosaadavus

Statiinide biosaadavus on 5–50% sõltuvalt statiinist, kõige madalam simvastatiinil (5%) ning kõige kõrgem pitavastatiinil (50%) (vt ka tabel 4). Mida suurem on maksas toimuv esmane metabolism, seda väiksem on statiini biosaadavus. Madal biosaadavus on kasulik plasma HMG-CoA reduktaasi inhibitoorse toime vähendamiseks süsteemses vereringes, kus seda nii suurel määral ei vajata. Samas on madala biosaadavusega statiinid rohkem haavatavad koostoimete tekkest. Näiteks eemaldatakse simvastatiini puhul, mille biosaadavus on 5%, 95% ravimist vereringest maksa poolt. Seega võib üsna vähene simvastatiini maksaeliminatsiooni inhibeerimine märgatavalt selle plasma kontsentratsiooni tõsta. Kui maksas metaboliseeritakse 95% asemel 75% ja statiini biosaadavus muutub 5%-lt 25%-ks, siis statiini aktiivsete metaboliitide plasma kontsentratsioon tõuseb viis korda, mis toob kaasa kõrvaltoimete tekke suurenenud ohu. Kuna simvastatiin läbib esmast maksaeliminatsiooni suuremal määral kui atorvastatiin, on CYP3A4 inhibiitoriks olevad ravimid suurema efektiga simvastatiini kui atorvastatiini korral (2).

Tabel 4. Statiinide farmakokineetika põhilised näitajad. Mugandatud ja tõlgitud artikli „Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association“ järgi (2)

Statiin	Atorvastatiin	Fluvastatiin	Pravastatiin	Rosuvastatiin	Simvastatiin
Doos, mg	10–80	20–80	20–80	5–40	5–40
Poolväärtusaeg, h	14	3	2	19	2
Biosaadavus, %	15	25	15	20	5
Laktooni eelravim	Ei	Ei	Ei	Ei	Jah
CYP3A4 substraat	Jah	Ei	Ei	Ei	Jah
CYP2C9 substraat	Ei	Jah	Ei	Jah	Ei
OATP1B1 substraat	Jah	Ei	Jah	Jah	Jah
OATP1B3 substraat	Ei	Jah	Jah	Jah	Ei
P-gp substraat	Jah	Ei	Ei	Ei	Jah

Poolväärtusaeg

Lühikese poolväärtusajaga statiinid on fluvastatiin, pravastatiin ja simvastatiin, mille õhtune manustamine on efektiivsem võrreldes hommikuse manustamisega, sest maksasisene kolesterooli biosüntees on kõige aktiivsem öösel. Pikema poolväärtusajaga statiinid on atorvastatiin ja rosuvastatiin, mida võib seepärast manustada ükskõik mis kellaajal (2).

Statiinide koostoimed teiste ravimitega

Statiinide toimet, sh farmakokineetikat, efektiivsust ja kõrvaltoimeid mõjutavad teised ravimid rohkem kui statiinid teiste ravimite omi, v.a erandina varfariin. Enamik koostoimete puhul tõstavad teised ravimid statiinide süsteemset plasmakontsentratsiooni või nende aktiivsete metaboliitide taset ning seega suurendavad plasma HMG-CoA reduktaasi inhibitoorset toimet, mis omakorda suurendab müopaatiate ja rabdomüolüüsi riski. Kõige sagedamini tekivad lihaskahjustused CYP3A4, OATP1B1 ja/või P-glükoproteiini konkureeriva inhibeerimise tõttu. Hinnanguliselt on ligi 50% statiinidest põhjustatud rabdomüolüüsi juhtudest põhjustatud mitmete ravimite koostoimest (5).

Statiinidest põhjustatud müopaatia ja rabdomüolüüs

Statiinidest põhjustatud müopaatia on statiinide raske kõrvaltoime, mispuhul esineb väljendunud lihasvalu ja -nõrkus ning tõuseb lihaskoe kahjustusele viitav kreatiinkinaasi (CK) kontsentratsioon veres 10 või enam korda üle normi ülemise piiri. Rabdomüolüüs on statiinidest põhjustatud müopaatia raskeim vorm, mispuhul esineb lihaskoe ulatuslik kahjustus, millele viitab kreatiinkinaasi kontsentratsiooni tõus veres 40 või enam korda üle normi ülemise piiri, müoglobiini sisalduse tõus veres ning müoglobiinuuria (2). Uriiniga erituv müoglobiin võib neerutuubuleid topistades põhjustada neerupuudulikkuse, kreatiinkinaasi normväärtus naistel on < 192 U/L ning meestel < 308 U/L (6).

Müopaatia korral on lihassümptomid tavaliselt bilateraalsed, proksimaalsed, sümmeetrilised ja haaravad skeletilihaseid. Võimalik kaebus on ka mittespetsiifiline alaseljavalu (2). Müoglobiinuuria korral on uriin teevärvi pruunikas, raske müopaatia

korral esineb difuusne lihasnõrkus, kõndimisraskused, õhupuudus ja üldine väsimus (7). On leitud, et 26%-l patsientidest on uriini ribatest müoglobiini suhtes negatiivne ka müoglobiinuuria korral (8). Süsteemsetest nähtudest on raske müopaatia korral kirjeldatud tahhükardiat, palavikku, halba enesetunnet, iiveldust ja oksendamist (4).

Suurim risk rabdomüolüüsi tekkeks on statiinravi esimese aasta jooksul, statiini doosi suurendamisel või statiiniga koostoimeid omava ravimi manustamise alustamisel. Rabdomüolüüsi risk on 0,01% ning see on ennetatav statiinravi kiire lõpetamisega (2). Keskmiselt ilmnevad rabdomüolüüsi sümptomid 9 päeva jooksul statiinravi alustamisest, kuid intervall võib ulatuda 1–60 päevani. Statiinidest põhjustatud rabdomüolüüs võib tekkida kõikide statiinide kasutamisel (7) ning selle hinnanguline esinemissagedus on 1 juht 100 000 juhu kohta aastas (9) või 1–3 juhtu 100 000 patsiendiaasta kohta (10).

Statiinidest põhjustatud müopaatia või rabdomüolüüsi korral tuleb enne välistada teised põhjused, nagu eelnev tugev treening või hüpotüreoidism, mis võivad samuti kreatiinkinaasi taset tõsta ning lihassümptomeid põhjustada (2). Seetõttu ei ole kreatiinkinaasi rutiinsel testimisel ka ennustavat väärtust rabdomüolüüsi suhtes (10). Kui statiine kasutaval patsiendil esinevad märkimisväärsed seletamatud lihassümptomid või maksa transaminaaside kontsentratsiooni tõus enam kui 3 korda üle normi ülemise piiri, tuleks tal kreatiinkinaasi taset mõõta (2).

Kreatiinkinaasi tõusnud tase on kõige täpsem analüüs lihaskahjustuse hindamiseks ning võimaliku rabdomüolüüsi leidmiseks, kuid ka seerumi fosfaadi suurenenud sisaldus võib viidata lihaskahjustusele. Kreatiinkinaasi poolväärtusaeg on 1,5 päeva võrreldes müoglobiini poolväärtusajaga 2–4 tundi, mistõttu võib müoglobiini anda valenegatiivseid tulemusi rabdomüolüüsi kohta. Tõsine lihaskahjustus arvatakse tekkivat vere kreatiinkinaasi taseme korral üle 5000 U/L (4). Patsientidel, kelle kreatiinkinaasi tase on vähem kui 4 korda üle normi, tuleks kaaluda südame-veresoonkonna haiguste riskist sõltuvalt statiinravi lõpetamist või jätkata pärast mõnenädalast pausi sama statiiniga või proovida ravi teise statiiniga või jätkata sama statiini väiksema doosiga või statiini ülepäevase annustamisega või

teiste lipiidisisaldust vähendavate ravimitega (9).

Kui kreatiinkinaasi tase on tõusnud 3–4 korda üle normi ülemise piiri ning sümptomid on leebed, võib statiini tarvitamist jätkata ning korrata analüüse paari päeva pärast. Kui kreatiinkinaasi kontsentratsioon on langustrendiga või stabiilne, võib statiinravi jätkata ning hiljem uuesti kontrollida patsiendi seisundit (2). Kui kreatiinkinaasi tase on tõusnud üle 10 korra üle normi ülemise piiri, tuleks statiini kasutamine kohe lõpetada ning alustada vedelikravi (2). Rbdomüolüüsiga patsientidel tuleks sõltuvalt neerukahjustuse raskusest lisaks vedelikravile kaaluda uriini alkaliseerimist (9).

Rbdomüolüüsi kõige tõsisem tüsistus on ägeda neerupuudulikkuse teke, mis ilmneb 10–40%-l rbdomüolüüsiga patsientidest (4). Statiinravi lõpetamine leevendab tavaliselt sümptomeid ning alandab kreatiinkinaasi taset veres. Kui statiinravi lõpetamisel sümptomid ei leevene, tuleks patsienti uurida mõne teise lihaskahjustusega kulgeva haiguse suhtes (2).

Riskitegurid

Müopaatia ja rbdomüolüüsi riskitegurid ei ole lõplikult kindlaks tehtud, kuid arvatakse, et nende hulka kuuluvad patsiendi kõrge vanus, hüpotüreoidism, eelnev lihshaigus, neerukahjustus, naissugu, väiksem kehamass, *diabetes mellitus*, hüpertensioon, polüfarmakoteraapia, alkoholi ja/või ravimite kuritarvitamine ning geneetiline eelsoodumus (2, 4, 7). Üle 65aastastel patsientidel on statiinidest põhjustatud rbdomüolüüsi tõttu hospitaliseerimise risk 4 korda suurem võrreldes nooremate patsientidega, samuti on täheldatud rohkem kui kahekordset rbdomüolüüsiriski naispatsientide seas (5).

Statiinidest põhjustatud müopaatiat soodustavatest geenimutatsioonidest võivad olla muutused *SLCO1B1* geenis, mis kodeerib aniooni transportijat *OATP1B1*, mille kaudu transporditakse statiine maksarakkudesse ja reguleeritakse ka statiinide absorptsiooni maksas (5, 11). *CC*-genotüübiga patsientidel ei suuda vastav transportija viia simvastatiinhapet piisaval määral rakkudesse ning *LDL*-kolesterooli sisalduse vähenemine jääb seetõttu tagasihoidlikuks. Pauliina Ranne bakalaureusetöös ilmnes, et uuritud isikutest 40%-l esines geen *SLCO1B1*

transportija *OATP1B1* funktsiooni aeglustav variatsioon, neist omakorda 5,2%-l esines homosügootne variant ning seetõttu ilmnes ka kõrvaltoimete tekke suurem risk simvastatiini kasutamisel (11).

Riskitegurite maandamiseks soovitatatakse rohkem kasutada hüdrofiilseid statiine, nagu rosuvastatiin ja pravastatiin, millel arvatakse olevat vähem kõrvaltoimeid. Kui patsiendil esineb rbdomüolüüs lipofiilset statiini (atorvastatiin, simvastatiin) tarvitades, tuleks edaspidi statiinravis vahetada see hüdrofiilse statiini vastu (5). Doosist sõltuva müopaatia tekkerisk on leitud pravastatiinil, rosuvastatiinil. Selgelt doosist sõltuvat müopaatia tekkeriski ei ole leitud ei atorvastatiinil ega fluvastatiinil. Atorvastatiini 10 mg vs. 80 mg kasutamisel ei esinenud olulist erinevust müopaatia või rbdomüolüüsi juhtude esinemisel ning see jäi alla 0,1% mõlema doosi puhul (2).

Mis võis kirjeldatud juhul viia rbdomüolüüsi tekkeni?

Patsient oli veidi rohkem kui kuu aja jooksul tarvitanud mitmeid uusi ravimeid, mida varem tema raviskeemis ei olnud. Ravimid, mis võisid atorvastatiini kõrval rbdomüolüüsi teket soodustada, olid amiodaroon, kolhitsiin ja tikagreloor.

Rbdomüolüüsi tekke ohtu suurendavad atorvastatiini kasutamine samal ajal nii amiodarooni kui ka kolhitsiiniga. Amiodaroon on *CYP3A4*, *CYP2C9* ja *P*-glükoproteiini inhibiitor ning sel on pikk poolväärtusaeg, pärast ravi katkestamist väljub ravim organismist veel mitme kuu vältel, terapeutiline toime püsib 10 päeva kuni kuu aega. Seega võivad amiodarooni ja teiste ravimite koostoimed ilmned ka nädalaid või kuid pärast amiodaroonravi lõpetamist (12).

Kolhitsiinil on mitmeid atorvastatiiniga sarnaseid farmakoloogilisi omadusi – see läbib laialdast esmast maksametabolisatsiooni, mida vahendab suures osas *CYP3A4*, ning interakteerub *P*-glükoproteiiniga. Arvatakse, et koostoimete osas on *CYP3A4*-st isegi olulisem *P*-glükoproteiini inhibeerimine. Nii statiinid kui ka kolhitsiin inhibeerivad *P*-glükoproteiini ning võivad seetõttu tõsta lihaskudede metaboliitide taset, mis võib viia rbdomüolüüsi suurenenud riskini (3).

Lisaks on kirjeldatud atorvastatiinravi foonil tikagrelooriga alustamisel kahte rbdomüolüüsijuhtu (13, 14), kuigi

atorvastatiini biosaadavus suureneb tika-greloori koostoimel vaid vähesel määral. Omavahel annavad koostoimeid ka eespool mainitud mehhanismide kaudu kolhitsiin ja amiodaroon, mida haigusjuhu kirjelduses käsitletud patsiendile manustati samal ajal. Kirjeldatud juhul ei ole võimalik tagantjärele kindlaks teha, kas rabdomüolüüs tekkis ühe või mitme ravimi tõttu, kas tegemist oli statiinile lisandunud amiodarooni ja kolhitsiini toimega või oleks rabdomüolüüs tekkinud ka ilma statiini olemasoluta. Küll aga on kindel, et vähemalt kolm ravimit patsiendi raviskeemis, mida manustati teatud ajavahemikul ka ühel ajal, mõjutasid rabdomüolüüsi teket.

likule koostoimele, määrata kretiniini tase veres ja vajaduse korral katkestada ravi statiiniga, et vältida raskete tüsistuste teket.

AUTORITE VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Statin-induced rhabdomyolysis using atorvastatin as an example

Greete Jakobson¹, Madli Pintson²

Statin-induced rhabdomyolysis is a rare but important and potentially life-threatening condition characterized by muscle symptoms and an increase in creatine kinase levels. Statin-induced rhabdomyolysis is often caused by the interactions of several drugs metabolized by the CYP450 family, which is why in using polypharmacotherapy it is necessary to evaluate the interactions and side effects of different drugs. Since statin-induced rhabdomyolysis is a fairly rare condition, it is important to recognize its symptoms and identify the condition as being induced by statins. Only then is it possible to stop the treatment with statins and avoid serious complications.

¹ Student, Faculty of Medicine, University of Tartu,

² Department of Internal Medicine, Põlva Hospital

Correspondence to: Greete Jakobson
greetejakobson@gmail.com

Keywords: statin-induced rhabdomyolysis, atorvastatin, statins

Kokkuvõte

Statiinidest põhjustatud rabdomüolüüs on harva esinev, kuid potentsiaalselt eluohtlik seisund, mida iseloomustab lihassümptomite teke koos kreatiinkinaasi taseme tõusuga veres. Statiinidest põhjustatud rabdomüolüüs tekib tihti mitmete CYP450 perekonna kaudu metaboliseeritavate ravimite koostoimel, mistõttu on polüfarmakoteraapia korral oluline hinnata määratud ravimite võimalikke koos- ja kõrvaltoimeid. Kuna statiinidest põhjustatud rabdomüolüüs on harva esinev seisund, on lihassümptomite tekkimisel oluline mõelda ravimite võima-

KIRJANDUS / REFERENCE

- Ravimiamet. Humaanravimite statistika [Internet]. Ravimiamet; 2023. [Vaadatud 08.02.2024.] <https://ravimiamet.ee/statistika-ja-kokkuvotted/statistika/humaanravimite-statistika>.
- Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;2: e38-e81.
- Tufan A, Sener Dede D, Cavus S, Defne Altintas N, Bektas Iskit A, Topeli A. Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and Atorvastatin. *Ann Pharmacother* 2006;40:1466-9.
- Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J* 2015;15:58-69.
- Safitri N, Alaina MF, Pitaloka DA, Abdulah R. A narrative review of statin-induced rhabdomyolysis: Molecular mechanism, risk factors, and management. *Drug Healthcare Patient Safety* 2021;13:211-9.
- Reimand K. Kreatiini kinaas (S, P-CK). Tartu Ülikooli Kliinikum. [Vaadatud 08.02.2024.] https://www.kliinikum.ee/yhendlabor/raamat/K/Kreatiini_kinaas.pdf.
- Tomaszewski M, Stępień KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. *Pharmacol Rep* 2011;63:859-66.
- Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 1982;61:141-52.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: Impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, aetiology and management. *Eur Heart J* 2015;36:1012-22.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019;41:1111-88.
- Ranne P. Ennetava farmakogeneetilise testimise vajalikkus ning potentsiaal Eesti tervishoiusüsteemis. Bakalaureusetöö. Tartu: Tartu Ülikool; 2017.
- Ravimiamet. Ravimi omaduste kokkuvõte - Amiokordin 200 mg. 2022. [Vaadatud 08.02.2024.] https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1044616.pdf.
- Kido K, Wheeler MB, Seratnahaei A, Bailey A, Bain JA. Rhabdomyolysis precipitated by possible interaction of ticagrelor with high-dose atorvastatin. *Am Pharma Assoc*. 2015;55:320-3.
- Banakh I, Haji K, Kung R, Gupta S, Tiruvoipati R. Severe rhabdomyolysis due to presumed drug interactions between atorvastatin with Amlodipine and Ticagrelor. *Case Reports in Critical Care* 2017;2017:1-4.