

Tikagrelor Kullanımı Atorvastatin İlişkili Rabdomiyoliz Riskini Artırabilir

Ticagrelor Use may Increase the Risk of Atorvastatin-Related Rhabdomyolysis

ÖZ

Tikagrelor, akut koroner sendrom sonrasında kullanılan antiplatelet agregasyon inhibitörüdür. Statinler gibi karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olmaktadır. Bu nedenle tikagrelor, atorvastatinin kan düzeyini artırarak statin ilişki rabdomiyolize neden olabilmektedir. Tikagrelorun son dönemde kullanımı giderek arttığından dolayı rabdomiyoliz yan etkisi de görülmektedir. Tikagrelor kullanan bir hastada, muhtemel atorvastatin düzeyinin artması sonucu gelişen şiddetli rabdomiyoliz olgusu sunacağız.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Tikagrelor, Rabdomiyoliz, Atorvastatin

ABSTRACT

Ticagrelor is an antiplatelet aggregation inhibitor used after acute coronary syndrome. It is metabolized by the cytochrome P450 enzyme system in the liver, like the statins. Using these two agents together may result in rhabdomyolysis because of the rising serum atorvastatin level. Due to the increasing use of ticagrelor in the recent period, rhabdomyolysis has been seen as a side effect. We present a case of severe rhabdomyolysis possibly due to increased level of atorvastatin, in a patient using ticagrelor.

KEY WORDS: Ticagrelor, Rhabdomyolysis, Atorvastatin

GİRİŞ

Tikagrelor akut koroner sendrom sonrasında kullanılan antiplatelet agregasyon inhibitörüdür. Trombosit agregasyonunda rol alan adenosin difosfatın bağlandığı trombosit reseptörü P2Y₁₂ reversible bağlanır. Klopidoğrele göre üstünlüğünün gösterildiği çalışmalar mevcuttur (1-3). Bundan dolayı son dönemde kullanımı giderek artmaktadır.

Tikagrelor ve atorvastatin sitokrom P450 (CYP) enzimi ile metabolize edilmektedir. Bu nedenle ilaç etkileşimleri olmakta ve tikagrelor, atorvastatin kan düzeyini yaklaşık olarak iki kat artırmaktadır (4,5). Yaşlı hastalarda bu ilaç etkileşimi ve yan etki insidansı artmaktadır (6). Statinlerin sık yan etkilerinden olan rabdomiyoliz, tikagrelor ile daha sık ve şiddetli şekilde görülebilmektedir.

Biz tikagrelorun, muhtemel atorvastatin serum düzeyini artırmasına bağlı diyaliz gereksinimi olan ve nadir görülen şiddetli rabdomiyoliz olgusundan bahsedeceğiz.

OLGU

Bir yıl önce ST elevasyonlu inferior miyokard infarktüsü geçiren 79 yaşında kadın hastaya, tikagrelor 90 mg günde iki kez, atorvastatin 40 mg, aspirin 100 mg, metoprolol 50 mg, ramipril 2,5 mg başlanmış. Tedaviden 11 ay sonra hasta bir ay düzenli diklofenak sodyum kullanımı sonrasında acil servise yaygın kas ağrıları ve kuvvetsizlik, bulantı, kusma, halsizlik, idrar miktarında azalma şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde şuur açık, takipneik, TA 125/78 mm Hg, nabızı dakika sayısı 65, tüm kaslarda 3/5 kas gücü kaybı saptandı. Tetkiklerinde kreatinin 8,1 mg/dl (bir ay önce kreatinin:1,1 mg/dl), Üre 272 mg/

Banu YILMAZ¹
Akar YILMAZ²
Sibel ERSAN¹
Alper ALP¹
Semih GÜLLE¹

- 1 Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye
- 2 Özel Medical Park Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye



Geliş Tarihi : 06.01.2017

Kabul Tarihi : 08.04.2017

Yazışma Adresi:

Banu YILMAZ

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği,
İzmir, Türkiye

Tel : +90 505 492 35 36

E-posta : banuyilmaz16@hotmail.com

dl, kreatinin kinaz 29880 U/L, AST 521 U/L, ALT 399 U/L LDH:1148 U/L, Ca²⁺ 6,7 mg/dl, PO₄ 6,3 mg/dl, idrar tetkikinde 3+ eritrosit, 2+ protein, spot idrar protein 314,1 mg/dl, spot idrar kreatinin 45 mg/dl (miyoglobüriye sekonder), pH: 7,26, HCO₃⁻ 16 mmol/L saptandı. Ultrasonda böbrek boyut, parankim kalınlık ve ekojenitesi normal saptandı. Hastaya klinik ve laboratuvar bulguları ile rabdomiyoliz ve akut böbrek hasarı tanısı konuldu. Anürik seyretmesi nedeniyle hemodiyalize alındı. Günlük hemodiyaliz uygulandı. Hidrasyon, idrar alkalizasyonu ve düşük doz diüretik tedavisi eklendi. Takipte idrar miktarı arttı, kreatinin kinaz ve akut böbrek hasarı geriledi (Tablo I). Koroner stent takılması üzerinden bir yıl geçmesi nedeniyle Tikagrelor tedavisi kesildi ve asetil salisilik asit 100 mg başlandı. LDL 58 mg/dl olması nedeniyle düşük doz statin tedavisi önerildi. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörü ve Steroid olmayan İnflamasyon giderici (NSAİ) kesildi.

Tablo I: Hastanın başlangıç ve taburcu öncesi laboratuvar bulguları.

Laboratuvar parametreleri	Başlangıç	Tedavi sonrası
Üre (mg/dl)	272	43
Kreatinin (mg/dl)	8,1	1,2
AST (U/L)	521	45
ALT (U/L)	399	40
Kreatinin kinaz (U/L)	29880	135
LDH (U/L)	1148	253
Sodyum (mmol/L)	132	136
Potasyum (mmol/L)	5,46	4,1
Kalsiyum (mg/dl)	8,6	8,8
Fosfor (mg/dl)	6,3	4,2
eGFR (ml/dk/1,73m ²)	4	43

TARTIŞMA

Tikagrelor karaciğerde sitokrom P450 3A4 üzerinden elimine edildiği için atorvastatin kan düzeyini artırmaktadır. Böylece atorvastatinin rabdomiyoliz insidansı artmaktadır. Fakat akut böbrek hasarı rabdomiyoliz ilişkili olabileceği gibi direkt tikagrelora bağlı olarak da bildirilmiştir. PLATO çalışmasında (3), tikagrelor ile serum kreatinin düzeyi %25-30 civarında artış gösterilmiştir. Ancak olguların çoğunluğunu yaşlı hastalar ve beraberinde anjiyotensin tip II reseptör blokörü kullanımı bulunmaktadır (3,7). Kreatinin artışının mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tikagrelor, adenozin sellüler uptakeini azaltıp, plazma kan düzeyinin artışına neden olur. Dolayısı ile tübülöglomeruler feedback sisteminde değişiklikler ve direkt vasküler tonusu etkileyip akut böbrek hasarına neden olabilir (8). Olgumuzda ön planda rabdomiyolize bağlı, fakat NSAİİ, dehidratasyon ve ACE inhibisyonunun da katkıda bulunduğu şiddetli akut böbrek hasarı geliştiği düşünülmüştür.

Literatürde Tikagrelor ve statin etkileşimine bağlı sadece iki olgu vardır (9,10). Vuren ve ark.'nın olgusunda tikagrelora bağlı rosuvastatin serum düzey artışın neden olduğu renal fonksiyonlarda bozulma ve rabdomiyoliz görülmüştür. Ancak diyaliz ihtiyacı olmamıştır (9). Ayrıca rosuvastatin yüksek doz kullanılmıştır. Kido ve ark. olgusunda, yine atorvastatin 80 mg/gün gibi yüksek doz başlanmış ve ılımlı düzeyde renal fonksiyonlarda bozulma görülmüştür (10). Bizim hastamızda şiddetli rabdomiyoliz gerçekleşmiştir. Renal yetmezlik anürik seyretmiş ve diyaliz ihtiyacı olmuştur.

Diklofenak sodyum da yine sitokrom p450 üzerinden elimine edilmektedir (11). Diklofenak sodyum kullanımı da olgumuzda rabdomiyoliz ve ilişkili böbrek hasarı gelişimine katkıda bulunmuş olabilir.

Bizim önerimiz tikagrelor kullanılan hastalarda statin tedavisi planlanırken, statin dozunun düşük tutulması ve yakın kreatinin, kreatinin kinaz takibi yapılmasıdır. Eş zamanlı diğer nefrotoksiklerin kullanımından da kaçınılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-1057
- Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, Akl EA, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA: Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis; American College of Chest Physicians. Chest 2012;141:e637S-368S
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators: Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015;372:1791-1800
- Zhou D, Andersson TB, Grimm SW: In vitro evaluation of potential drug-drug interactions with ticagrelor: Cytochrome P450 reaction phenotyping, inhibition, induction, and differential kinetics. Drug Metab Dispos 2011;39:703-710
- Teng R, Mitchell PD, Butler K: Pharmacokinetic interaction studies of co-administration of ticagrelor and atorvastatin or simvastatin in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:477-487
- Gibson DM, Bron NJ, Richens A, Hounslow NJ, Sedman AJ, Whitfield LR: Effect of age and gender on pharmacokinetics of atorvastatin in humans. J Clin Pharmacol 1996;36:242-246
- DiNicolantonio JJ, Serebruany VL: Angiotensin receptor blockers worsen renal function and dyspnea on ticagrelor: A potential ticagrelor-angiotensin receptor blocker interaction. Clin Cardiol 2012;35:647-648

8. Li L, Mizel D, Huang Y, Eisner C, Hoerl M, Thiel M, Schnermann J: Tubuloglomerular feedback and renal function in mice with targeted deletion of the type 1equilibrative nucleoside transporter. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304:F382-389
9. van Vuren AJ, de Jong B, Bootsma HP, Van der Veen MJ, Feith GW: Ticagrelor-induced renal failure leading to statin-induced rhabdomyolysis. *Neth J Med* 2015;73:136-138
10. Kido K, Wheeler MB, Seratnahaei A, Bailey A, Bain JA: Rhabdomyolysis precipitated by possible interaction of ticagrelor with high-dose atorvastatin. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2015;55:320-323
11. Ertekin YH, Yakar B, Ertekin H, Uludağ A, Tekin M: Diclofenac and pantoprazole-induced rhabdomyolysis: A potential drug interaction. *Drug Saf Case Rep* 2015;2:10