

Blok przedsionkowo-komorowy III stopnia spowodowany hiperkaliemią w przebiegu rhabdomyolizy w trakcie leczenia statyną

Complete atrioventricular block due to hyperkalemia caused by rhabdomyolysis during treatment with statin

Marek Grabka¹, Krystian Wita², Adrianna Berger-Kucza¹, Tomasz Bochenek², Maciej Turski¹, Maria Trusz-Gluza²

¹I Oddział Kardiologii, GOK, Górnośląskie Centrum Medyczne, Katowice

²I Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Abstract

Complete atrioventricular block can occur, among others, in case of hyperkalemia, that is a life-threatening complication of rhabdomyolysis. Statins constitute the medication group that is especially associated with a possibility of muscle complications. Frequency of statin-associated myalgia is 5–10%, and potentially fatal rhabdomyolysis — 0.02–0.09%. We describe a male patient who was admitted due to syncope caused by complete atrioventricular block. Iatrogenic rhabdomyolysis with life-threatening hyperkalemia, that was related to statin, was diagnosed. After application of suitable pharmacotherapy, conduction abnormalities resolved. The patient was discharged in a good condition.

Key words: rhabdomyolysis, atrioventricular block, statins

Kardiol Pol 2010; 68, 12: 1376–1378

WSTĘP

Całkowity blok przedsionkowo-komorowy (AV) może wystąpić m.in. na skutek hiperkaliemii, która z kolei może być jednym z biochemicznych wykładników rhabdomyolizy. Rhabdomyolizę definiuje się jako rozpad mięśni szkieletowych, z następowym zespołem klinicznym spowodowanym przedostaniem się do osocza składników komórek mięśniowych (potasu, fosforanów, mioglobiny). Ten nierzadko zagrażający życiu zespół kliniczny może być wywołany m.in. ciężkim wysiłkiem fizycznym [1], ostrym niedokrwieniem kończyny, urazem, oparzeniem dużej powierzchni ciała, chorobami mięśni, infekcją (*shigella*, wirus grypy, *coxsackie*, tężca, CMV, HIV), działaniem substancji toksycznych (heroina, amfetamina, tlenek węgla, alkohol etylowy, glikol, amanitotoksyna) oraz niepożądanym działaniem niektórych leków (m.in. barbiturany, kolchicyna, fenotiazyny, haloperidol, statyny).

W większości przypadków martwica mięśni przebiega subklinicznie i można ją rozpoznać jedynie na podstawie przypadkowo wykonanych badań laboratoryjnych. W ciężkich przypadkach może dojść do sekwestracji płynów w uszkodzonych mięśniach z następową hipowolemią, kwasicy metabolicznej, zagrażającej życiu hiperkaliemii i ostrej niewydolności nerek [2]. Wskaźnikami ciężkiego przebiegu rhabdomyolizy są: podeszły wiek, przewlekła niewydolność nerek, cukrzyca, niedoczynność tarczycy, niedożywienie, przebiecie dużych zabiegów operacyjnych, a w przypadku rhabdomyolizy polekowej dodatkowo przyjmowanie leków hamujących cytochrom P450 [3].

Rhabdomyoliza wywołana statynami jest ściśle zależna od dawki statyny. W większości opisywanych w literaturze przypadków rhabdomyolizy spowodowanej działaniem statyn do uszkodzenia mięśni dochodziło po co najmniej tygodniu sto-

Adres do korespondencji:

lek. Marek Grabka, I Oddział Kardiologii, GOK, Górnośląskie Centrum Medyczne, ul. Ziołowa 45–47, 40–635 Katowice, e-mail: marekgrabka@interia.pl

Praca wpłynęła: 29.12.2009 r. Zaakceptowana do druku: 06.01.2010 r.

sowania leku. Opisano 1 przypadek rabdomiolizy występującej po pojedynczej dawce 40 mg simwastatyny [4].

OPIS PRZYPADKU

Mężczyznę w wieku 51 lat przyjęto w trybie natychmiastowym na Oddział Kardiologii w ramach ostrego dżuru zawłowego z powodu omdlenia. Przed miesiącem w innym oddziale kardiologicznym u pacjenta rozpoznano wielonaczyniową chorobę wieńcową. W angiografii naczyń wieńcowych stwierdzono wówczas 60% zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, 80% zwężenie proksymalnego segmentu tętnicy zstępującej przedniej, 90% zwężenie gałęzi diagonalnej 1, 80% zwężenie gałęzi brzożnej 1 i 90% zwężenie prawej tętnicy wieńcowej. Chorego zakwalifikowano do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych w trybie pilnym. Pacjent był dodatkowo obciążony wieloletnią cukrzycą typu 2 z retinopatią cukrzycową oraz nefropatią cukrzycową w stadium przewlekłej niewydolności nerek. Przy wypisie przed miesiącem stężenie kreatyniny wynosiło 1,5–1,7 mg/dl, potasu 5,6 mmol/l, hemoglobiny 10,8 g/dl, a wartość hematokrytu 32%. Włączono wówczas następujące leki: bisoprolol 1 × 10 mg, chinapril 2 × 20 mg, spironolakton 1 × 50 mg, amlodypinę 1 × 10 mg, kwas acetylosalicylowy 1 × 75 mg, indapamid 1 × 1,5 mg, monoazotan izosorbidu 1 × 60 mg, simwastatynę 1 × 20 mg i insulinę wg profilu glikemii. Po wypisaniu ze szpitala stan pacjenta był stabilny. Przez kilka dni przed omdleniem chory skarżył się na biegunkę i bóle mięśni obu ud oraz podudzi. Wówczas lekarz rodzinny polecił choremu odstawienie simwastatyny, którą przyjmował w dawce 20 mg/d. nieprzerwanie od roku (przez większą część roku preparat oryginalny, w ciągu ostatniego tygodnia generyk).

W chwili przyjęcia na oddział stan pacjenta był średnio ciężki. Chory był przytomny, nieco splątany, z widocznymi cechami odwodnienia, nie stwierdzano osłuchowo cech zastoiny w krążeniu płucnym. Pacjent zgłaszał znaczne osłabienie i ból mięśni kończyn dolnych o niewielkim nasileniu, nie zgłaszał dolegliwości dławicowych. W EKG obecny był blok AV III stopnia z zastępczym rytmem komorowym o częstotliwości 30/min, ciśnienie tętnicze wynosiło 100/80 mm Hg. W badaniu echokardiograficznym uwidoczono uogólnioną hipokinęzę lewej komory z frakcją wyrzutową 30%, bez cech przerostu i rozstrzeni mięśnia sercowego, dodatkowo niedomykalność mitralną II/III stopnia i niedomykalność trójdzielną III stopnia. Obraz echokardiograficzny nie różnił się w stosunku do badania wykonanego w trakcie poprzedniej hospitalizacji. Wyniki badań laboratoryjnych były następujące: potas 9,3 mmol/l, sód 137 mmol/l, kreatynina 2,41 mg/dl (klirens obliczony wg wzoru Cockcrofta i Gaulta wynosił 30 ml/min), kinaza kreatyninowa 1093 j./l, CK-MB 33 j./l, ALAT 180 j./l, bilirubina 0,3 mg/dl, APTT 0,91, INR 1,1, troponina I 0,81 ng/ml, glikemia 243 mg/dl, TSH 1,16 jm./ml. W badaniu ogólnym moczu nie zaobserwowano istotnych nieprawidłowości. Na podstawie badania gazometrycznego stwierdzono kwasicę nieoddechową

(pH 7,15, pCO₂ 25 mm Hg, pO₂ 118 mm Hg, sat O₂ 97%, BE 20 mmol/l, HCO₃⁻ 8,5 mmol/l).

W trybie natychmiastowym choremu założono elektrodę endokawitarną z dostępu przez żyłę szyjną wewnętrzną, uzyskując skuteczną stymulację z wysokim progiem stymulacji (3,8 V). Zastosowano intensywną farmakoterapię: furosemid *i.v.*, glukozę z insuliną i furosemidem, mieszanek hipokaliemizującą składającą się z glukozy, insuliny, wodorowęglanu sodu, wapnia i 10-procentowego roztworu chlorku sodu. Podano doustnie żywicę jonowymienną (Resonium A) do 60 mg/d. Dodatkowo ze względu na chorobę podstawową pacjent otrzymywał kwas acetylosalicylowy (75 mg/d.) i mononitrat (60 mg/d.). Włączono również cefuroksym 2 × 1,5 g *i.v.* Stan chorego był ciężki, ale stabilny. Przez pierwszych kilkanaście godzin leczenia stale obecny był rytm ze stymulatora o częstotliwości 60/min, blok AV III stopnia ustąpił w 2. dobie hospitalizacji. Zarejestrowano wówczas rytm zatokowy z typowymi dla hiperkaliemii wysokimi, kończystymi załawkami T w odprowadzeniach przedsercowych. Ciśnienie tętnicze utrzymywało się w prawidłowych granicach. W 1. dobie hospitalizacji uzyskano diurezę 4300 ml, a w kolejnych dobach odpowiednio 1400 ml i 1050 ml.

Stopniowo w 1. dobie leczenia uzyskano spadek stężenia potasu do kolejno 8,6 mmol/l, 8,2 mmol/l i 5,0 mmol/l oraz wyrównanie kwasicy metabolicznej. Stężenia kinazy kreatyninowej wynosiły kolejno 805 j./l i 246 j./l. W 4. dobie usunięto elektrodę endokawitarną. Stan chorego systematycznie się poprawiał, dolegliwości bólowe mięśni całkowicie ustąpiły. Pacjenta wypisano w 8. dobie hospitalizacji z zaleceniem przyjmowania następujących leków: metoprolol 2 × 25 mg, kwas acetylosalicylowy 1 × 75 mg, monoazotan izosorbidu 1 × 60 mg, molsidomina 1 × 4 mg, trimetazydyna 2 × 35 mg.

OMÓWIENIE

Uszkodzenie mięśni związane z działaniem preparatów inhibitorów HMG-CoA może przebiegać pod różnymi postaciami. Miopatia jest ogólnym terminem określającym jakąkolwiek chorobę mięśni [3]. Mialgia określana jako odczuwany przez pacjenta ból i słabość mięśni bez wzrostu stężenia kinazy kreatyninowej dotyczy około 5–10% chorych. Termin *myositis* oznacza objawy mięśniowe z towarzyszącym zwiększeniem stężenia enzymatycznych markerów uszkodzenia mięśni i występuje u około 0,1% osób leczonych statynami. Najrzadszym, ale i najcięższym w przebiegu klinicznym powikłaniem mięśniowym tego leczenia jest rabdomioliza, gdy objawy uszkodzenia mięśni szkieletowych przebiegają ze znacznym wzrostem stężenia kinazy kreatyninowej i przedostaniem się z mięśni do osocza potasu, fosforanów i mioglobiny. To najgroźniejsze powikłanie występuje dość rzadko, bo u około 0,01–0,09% chorych leczonych z powodu zaburzeń lipidowych [3, 5]. W opisywanych w literaturze przypadkach do wywołanej statynami miopa-

tii dochodziło po co najmniej tygodniowym przyjmowaniu leku, ze średnim czasem od początku stosowania leku bądź intensyfikacji leczenia wynoszącym 1 miesiąc. Udowodniono, że do rhabdomyolizy indukowanej statynami przyczynia się jednocześnie leczenie fibratami, cyklosporyną, inhibitorami proteazy, makrolidami, warfaryną, digoksyną, amiodaronem, antagonistami wapnia, sildenafilem lub azolowymi lekami przeciwgrzybicznymi, a także spożywanie alkoholu i soku grejpfrutowego [3, 6].

Istnieją różnice między poszczególnymi lekami tej grupy dotyczące częstości niepożądanego wpływu na mięśnie. W licznych badaniach porównujących statyny (m.in. PRIMO, 2008 r. [5]) wykazano, że obecnie, po wycofaniu w 2001 roku ceriwestatyny, z którą było związanych blisko 100 przypadków zgonów w Stanach Zjednoczonych [3, 7], największy potencjał uszkadzający mięśnie mają atorwastatyna i simwastatyna (odpowiednio 14,9% i 18,2% niepożądanych objawów mięśniowych). Nieco mniej epizodów miopatii wystąpiło wśród pacjentów przyjmujących prawastatynę (10,9%), a zdecydowanie najbezpieczniejszą statyną okazała się fluwastatyna w dawce 80 mg (5,1%). Ma to zapewne związek z hydrofilnymi właściwościami fluwastatyny. Eksperymenty *in vivo* i *in vitro* sugerują bowiem, że statyny hydrofilne (fluwastatyna, rosuwastatyna, prawastatyna) znacznie gorzej penetrują do tkanki mięśniowej niż statyny lipofilne, takie jak simwastatyna, atorwastatyna i lowastatyna [8]. Opisano 1 przypadek śmiertelnej rhabdomyolizy na 23,4 mln pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Częstość zgonów z powodu śmiertelnej rhabdomyolizy spowodowanej przyjmowaniem simwastatyny wynosiła 1/8,3 mln, a prawastatyny 1/27,1 mln chorych. Dotychczas nie zarejestrowano żadnego przypadku zgonu z powodu rhabdomyolizy u pacjentów leczonych fluwastatyną [5].

U opisanego pacjenta choroba miała charakterystyczny przebieg z bólami mięśniowymi, pogorszeniem czynności nerek i zagrażającą życiu hiperkaliemią. Jednak przeszłość chorobowa pacjenta i współistnienie trójnaczyniowej choroby wieńcowej kwalifikowanej do rewaskularyzacji operacyjnej skłaniały w pierwszej kolejności do podejrzenia niedokrwiennego tła całkowitego bloku AV. Dlatego też nietrudno było jeszcze przed otrzymaniem wyników badań laboratoryjnych zdecydować o cewnikowaniu naczyń wieńcowych, co w tej sytuacji mogłoby jeszcze bardziej pogorszyć funkcję nerek i odwlec w czasie włączenie leków hipokaliemizujących. W tym kontekście opisywany przypadek może służyć ku przestrodze lekarzy diagnozujących pacjentów w izbie przyjęć. U tego chorego włączenie intensywnej farmakoterapii przyniosło stopniową, lecz szybką poprawę, wyrażoną normalizacją parametrów laboratoryjnych, poprawą funkcji wydalniczej nerek i ustąpieniem bloku AV III stopnia.

Warto zwrócić uwagę, że hiperkaliemia u opisywanego chorego najpewniej miała tło wieloczynnikowe. U pa-

cjenta wyjściowo stwierdzono obniżony klirens kreatyniny, a samo pogorszenie funkcji nerek na skutek niedokrwiennej niewydolności serca mogło stanowić niezależną przyczynę hiperkaliemii. Ponadto od czasu poprzedniej hospitalizacji mężczyzna przyjmował leki zwiększające stężenie potasu (chinapryl 2 × 20 mg, spironolakton 1 × 50 mg), czemu nie towarzyszyła ambulatoryjna kontrola stężenia elektrolitów. Udział uszkodzenia mięśni w powstaniu hiperkaliemii jest bezsporny, pozostaje natomiast pytanie, jaki wpływ na miopatię miała zamiana oryginalnej statyny na generyk.

Do rozważenia pozostaje kwestia, w jaki sposób leczyć zaburzenia lipidowe u chorych dużego ryzyka po epizodzie poważnego działania niepożądanego statyn. Według autorów amerykańskich [5, 7] istnieje kilka alternatywnych sposobów terapii. Pacjent powinien zostać pouczony o konieczności zgłaszania wszelkich dolegliwości mięśniowych i ewentualnej zmiany zabarwienia moczu. Poza zmniejszeniem dawki wcześniej źle tolerowanej statyny i ścisłym monitorowaniem stanu chorego oraz stężeń markerów mięśniowych (6–12 tygodni po rozpoczęciu leczenia i przy okazji każdej wizyty kontrolnej, jak również w przypadku pojawienia się dolegliwości mięśniowych [3]), zaleca się ewentualne włączenie fluwastatyny w połączeniu (lub bez) z ezetimibem [9]. Ta złożona terapia statyną i ezetimibem znalazła również miejsce w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2007 roku [6]. W przypadku nietolerancji powyższej terapii do dyspozycji pozostaje rosuwastatyna, ostatecznie colesevelam (lek wiążący kwasy żółciowe w jelicie i przerywający cykl krążenia jelitowo-wątrobowego kwasów żółciowych — niezarejestrowany w Polsce) [5].

Piśmiennictwo

1. Lonka L, Pedersen RS. Fatal rhabdomyolysis in a marathon runner. *Lancet*, 1987; 1: 857–858.
2. Myśliwiec M. Ostra niewydolność nerek. In: Szczeklik A ed. *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2005: 1261.
3. Pasternak R, Smith S, Bairey-Merz N et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation*, 2002; 106: 1024–1028.
4. Jamil S, Iqbal P. Rhabdomyolysis induced by a single dose of statin. *Heart*, 2004; 90: e3.
5. Jacobson T. Toward “pain free” statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc*, 2008; 83: 687–700.
6. Graham I, Atar D, Johnsen K. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*, 2007; 14 (suppl. 2): 56–63.
7. Thompson P, Clarkson P, Karas R. Statin-associated myopathy. *JAMA*, 2003; 289: 1681–1690.
8. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ*, 2008; 337: 1159–1162.
9. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S et al. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 1606–1613.