
Simvastatinin Neden Olduğu Akut Pulmoner Emboliyi Taklit Eden Miyozit ve Ses Kısıklığı

Gül KARAKAYA*, Z. Toros SELÇUK*, A. Fuat KALYONCU*, Soner ÖZKAN**, Mustafa ARTVİNLİ*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Otuz yedi yaşında bir erkek hasta solda akut plöritik göğüs ağrısı nedeniyle başvurdu. Hasta son 7 hafta boyunca yüksek serum kolesterol seviyesi nedeniyle simvastatin ile tedavi ediliyordu. Fizik muayenesi, kan sayımı ve biokimyası, akciğer grafisi ve akciğer perfüzyon sintigrafisi yüksek serum kreatinin kinaz seviyesi (290 U/L) dışında normaldi. Ses kısıklığı ağrıdan 3 gün sonra ortaya çıkmıştı ve yapılan indirek laringoskopide bunu açıklayacak herhangi bir lezyon saptanmadı. Hastaya simvastatin nedeniyle ortaya çıkan disfoni ve ses kısıklığı tanısı koyuldu. İlaç kesildikten sonra 1 hafta içinde serum kreatinin kinaz seviyesi normale döndü ve göğüs ağrısı geçti. Disfoni ise 4 haftalık bir vokal fizyoterapi sonrasında düzeldi. Bizim bilgilerimize göre, daha önce simvastatinle ilişkili olarak ses kısıklığı bildirilmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Disfoni, miyozit, simvastatin.

SUMMARY

Simvastatin Induced Myositis Mimicking Acute Pulmonary Embolism and Hoarseness

A 37-year-old male patient presented with acute left sided pleuritic chest pain. He was being treated with simvastatin for high serum cholesterol during the last seven weeks. His physical examination, blood counts and chemistry, chest x-ray, pulmonary perfusion scintigraphy were unremarkable except for a high serum creatinine kinase level (290 U/L). Hoarseness appeared 3 days later, and indirect laryngoscopy was unrevealing. Simvastatin induced dysphonia and myopathy was diagnosed. Upon withdrawal of the drug, the high serum creatinine kinase normalized, and chest pain disappeared within a week. Dysphonia resolved in four weeks with vocal physiotherapy. To our knowledge, hoarseness has not been previously reported in association with simvastatin.

Key Words: Dysphonia, myositis, simvastatin.

Lovastatin ve simvastatin lipid düşürücü ajanlar içinde yeni bir grubun ilk 2 ilacıdır. Simvastatin lovastatinin bir metil analogudur (1-3). Her iki ilaç da son yıllarda pazara sunulmuş ve yaygın bir klinik kullanıma ulaşmışlardır. Bu ilaçlar hidrokksi-3-metilglutaril koenzim A redüktazın kom-

petitif inhibisyonu yoluyla sterol biyosentezini etkilerler ve primer olarak plazma kolesterol seviyelerini düşürürler. Total ve LDL kolesterol düzeyleri yüksek olan hastaların tedavisinde yeterlidirler ve klinik deneyimler bunların iyi tolere edilebilir ve güvenli ilaçlar olduğunu göstermiş-

tir (2). Transaminazlar ve kreatin kinaz düzeylerinde yükselmeler her iki ilaçla da gözlenmiş ve iskelet kası toksisitesi nadiren rapor edilmiştir (2,4-6). Simvastatinle tedavi edilen 17.000 hastanın %0.2'sinde miyopati bildirilmiş ve rabdomiyolizis nadiren tanımlanmıştır (2).

Biz burada 7 haftalık simvastatin kullanımından sonra pulmoner emboliyi taklit eden akut torasik kas miyopatisi ve geçici disfoni gelişen bir hastayı sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Otuzyedi yaşında bir erkek doktor akut plöritik göğüs ağrısı nedeniyle başvurdu. Yüksek serum kolesterol düzeyi nedeniyle hastaya 1 yıl boyunca diyet verilmiş ve kolesterol düzeyi 164-202 mg/dL, HDL düzeyi 44-53 mg/dL ve VLDL düzeyi 17-36 mg/dL arasında seyretmişti. Diyete rağmen serum kolesterol düzeyi yüksek saptandığı için hastaya 7 hafta önce 10 mg/gün simvastatin kullanması önerilmişti. Başvurusundan önce hastayı sabah erken uykudan uyandıran solda akut bir plöritik göğüs ağrısı başlamıştı. Ağrı hastanın 30 dakikaya yakın bir süre hareket etmesine engel olmuş ve hasta acil servise başvurmuştu. Sigarayı 10 yıl önce bırakan hastaya 6 yıl önce Löfgreen sendromu tanısı koyulmuş ve semptomlar kısa kür steroid tedavisi ile hızla düzelmiş ve rekürrens olmamıştı. Yedi yıl önce 4 yıl süreyle polen allerjisi olduğu söylenip immünoterapi uygulanan hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde başka dikkate değer bir bulgu yoktu. Hastada akut pulmoner tromboemboli veya nefrolityazis ön tanıları düşünüldü. Fizik muayene bulguları normaldi. Akciğer grafisi, idrar tetkiki, tam kan sayımı, abdominal ultrasonografisi ve pulmoner perfüzyon sintigrafisi normal sınırlar içindeydi. Bununla birlikte, kreatinin kinaz düzeyi 290 U/L (normal sınırlar 30-170 U/L) ve ALT düzeyi 43 U/L (normal sınırlar 5-40 U/L) idi. Hastaya simvastatine bağlı miyopati tanısı koyularak ilaç kesildi. Göğüs ağrısından 3 gün sonra ses kısıklığı gelişen hasta yeterince uzun konuşamama, sesinde zayıflık ve sık disfoniyeler birlikte bir çeşit diplofoniden yakınıyordu. Yapılan indirek laringoskopide vokal kordlar normal olarak değerlendirildi. Ses değerlendirmesi sonucunda hastanın sadece toraks solunumu yap-

tığı ve karın duvarında sadece ağızdan inspiryum yaparken hafif hareket olduğu belirlendi. Sesin zayıf ve diplofonik olduğu saptandı. Abarlıklı solunum hareketleri ve vokal kordların artmış basıncıyla ortaya çıkan artmış solunum basıncı nedeniyle ses tizzidi. Bir hafta içinde göğüs ağrısı kayboldu ve kreatinin kinaz seviyesi normale döndü. Hasta 3 hafta boyunca 30 dakikalık seanslardan oluşan ve haftada 2 kez uygulanan ses terapisi programına alındı. Laringeal kas tonunu azaltmak ve hastanın abdominal ve torasik kas fleksibilitesini arttırmak amacıyla hastanın ses problemini düzeltmek için solunum egzersizleri kullanıldı. Terapi sonunda, hasta sesini normal şartlarda doğal frekans karakteristikleri ile kullanabiliyordu. Terapi öncesinde hasta yarım veya 1 saatlik bir konuşmadan sonra sesinin zayıfladığından yakınıyordu. Terapi programından sonra hasta 2 saatlik konuşma yapacak veya ders verecek duruma geldi. Hasta herhangi bir provokasyon testini kabul etmedi. Dört ay sonraki kontrol muayenesinde hastanın hiçbir problemi kalmamıştı.

TARTIŞMA

Lovastatin ve simvastatin son zamanlarda pazarlanan lipid-düşürücü ilaçlardır. Bu ilaçların toksik profilleri güvenli kabul edilmesine rağmen sterol biyosentezine etkileri aracılığıyla nadiren miyopati, rabdomiyoliz, görme bozuklukları veya karaciğer hasarı olabilmektedir (2,7,8). Kas toksisitesi miyozitlerdeki intrasellüler kalsiyum artışı ile ilişkili olabilir (9). Simvastatin karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize edilir ve aynı metabolik yolu kullanan başka ilaçların eş zamanlı olarak verilmesi ilacın aktivitesini ve böylece yan etkilerini arttırabilir (1,10). Aynı zamanda siklosporin alan hastalarda bu tip yan etkiler daha sık görülebilir (1,10,11). Bizim hastamız için böyle bir ilaç etkileşimi söz konusu değildi ve travma, ağır egzersiz ve infeksiyon da saptanmamıştı. Çimen poleni duyarlılığına bağlı bir allerjik reaksiyon düşünülmüdü çünkü olay Ekim'de başlamıştı. Kas enzimleri çok yüksek olmamasına rağmen, akut göğüs ağrısı pulmoner emboli yönünden tetkik yaptıracak kadar şiddetliydi.

Simvastatine bağlı ses kısıklığı ve ses patolojisi daha önce bildirilmemiş yan etkilerdir. Torasik kaslarda miyopati respiratuar dinamiği etkielmiş ve sonuç olarak ses patolojisi gelişmiş olabilir. Göğüs ağrısı simvastatin kesildikten sonra kaybolmuştur. Ses kısıklığı ilacın kesilmesinden ve göğüs kafesi fonksiyonlarının normale dönmesinden sonra spontan olarak veya 4 haftalık ses fizyoterapisinden sonra düzelmiş olabilir. Ayrıca vokal kordlarda tek başına miyopati gelişmiş olabilir. Akut göğüs ağrısı ve ses kısıklığının eş zamanlı olarak ortaya çıkması ve bu semptomların ilacın kesilmesinden sonra düzelmesi nedeniyle biz bu hastadaki geçici ses kısıklığı ve pulmoner emboliyi taklit eden torasik kas miyopatisinden simvastatinin sorumlu olduğuna inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Mauro VF. Clinical pharmacokinetics and practical application of Simvastatin. *Clin Pharmacokinet.* 1993; 24: 195-202.
2. Walker JF. Worldwide experience with simvastatin/lovastatin. *Eur Heart J* 1992; 13 (suppl B): 21-2.
3. Farmer JA, Gotto Jr AM. Choosing the right lipid regulating agent. *Drugs* 1996; 52: 649-61.
4. Bizzaro N, Bagolin E, Milani L, et al. Massive Rhabdomyolysis and simvastatin. *Clin Chem* 1992; 38: 1504.
5. Berland Y, Vacher-Coponat H, Durand C, et al. Rhabdomyolysis with simvastatin use. *Nephron* 1991; 57: 365-6.
6. Deslypere JP, Vermeulen A. Rhabdomyolysis and simvastatin. *Ann Intern Med* 1991; 114: 342.
7. Walterbeek R, Stricker BH. Bijwerkingen van cholesterol-syntheseremmers (Side-effects of cholesterol synthesis inhibitors). *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 973-7.
8. Sirtori CR. Tissue selectivity of hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitors. *Pharmacol Ther* 1993; 60: 431-59.
9. Nakahara K, Yada T, Kuriyama M, Osame M. Cytosolic Ca²⁺ increase and cell damage in L6 rat myoblasts by HMG-CoA reductase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 202: 1579-85.
10. Meier C, Stey C, Brack T, et al. Rhabdomyolyse bei mit Simvastatin and Ciclosporin behandelten Patienten: Rolle der Aktivität des Cytochrom-P450-Enzymsystems der Leber. (Rhabdomyolysis in patients treated with simvastatin and cyclosporin: role of the hepatic cytochrome P450 enzyme system activity). *Schweiz-Med-Wochenschr* 1995; 125: 1342-6.
11. Arnadottir M, Eriksson LO, Thysell H, Karkas JD. Plasma concentration profiles of simvastatin 3-hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitory activity in kidney transplant recipients with and without cyclosporin. *Nephron* 1993; 65: 410-32.

Yazışma Adresi:

Dr. Gül KARAKAYA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

06100, Sıhhiye, ANKARA