

Lipid Düşürücü İlaçlara Bağlı Rabdomyoliz

Uzm. Dr. Nur Yüceyar
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

Doç. Dr. Hatice Karasoy
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

Doç. Dr. Hadiye Şirin
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

Prof. Dr. Nilgün Araç
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

İletişim:

Dr. Nur Yüceyar
EÜTF Nöroloji ABD
Bornova, İzmir

Tel: 0232. 388 09 80

Fax: 0232 388 09 80

E mail: nyuceyar@med.ege.edu.tr

Lipid Düşürücü İlaçlara Bağlı Rabdomyoliz

ÖZET Statinler kolesterol düşürücü ajan olarak hiperlipidemili olgularda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kanıtlanmış güvenilirlik ve etkinlik profillerine karşın rabdomyolize kadar varabilen myotoksik yan etkileri nadir olarak bildirilmektedir. Benzer klinik tablo oluşturabilen fibrik asit deriveleri ile statinlerin kombine tedavisi myopati riskini arttırmaktadır. Bu sunumda farklı sürelerle (1 yıl ve 1 ay) statin (provastatin, simvastatin) ve gemfibrozil

kombine kullanımı ardından rabdomyoliz ve myopati gelişen 2 bayan olgu (52 ve 74 yaşında) sunulmuştur. Proksimallerde egemen yaygın kas güçsüzlüğü, fasiyal ve boyun güçsüzlüğü ile benzer klinik tabloya sahip olguların deltoid kas ışık mikroskopik incelemesinde non-spesifik miyopatik bulgular saptandı. Lipid düşürücü ilaçların (LDİ) kesilmesi ardından giderek tam iyileşme gözlemlendi. Kas ağrısı, proksimal güçsüzlük, CK yüksekliği gösteren ve myoglobinüri saptanan olgularda etiolojide LDİ kullanım öyküsü ayrıca sorgulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: statinler, fibrik asit deriveleri, lipid düşürücü ilaçlar, myopati, rabdomyoliz

Rhabdomyolysis induced by Lipid-Lowering Agents

ABSTRACT Statins are potent cholesterol-lowering agents that have been widely used in the patients with hyperlipidemia. Despite having good safety and efficacy profiles, adverse effects on skeletal muscle that may proceed to rhabdomyolysis have been rarely described. Fibric acid derivatives can cause a similar syndrome and the coadministration of statins with fibric acid derivatives can also increase the risk of myopathy. We describe two female patients who had rhabdomyolysis and myopathy associated with concurrent use of statins

(provastatin, simvastatin) and gemfibrozil after different periods of treatment (1 year and 1 month, respectively). The patients' clinical picture was similar with diffuse weakness prominent in proximal limb, facial and neck weakness. Light microscopic findings of deltoid muscle revealed non-specific myoptical changes. Full recovery occurred gradually with cessation of lipid-lowering agents (LLA). The history of taking LLA should be considered in any patient with muscle pain, proximal weakness, elevated CK levels and myoglobinuria.

Key Words: statins, fibric acid derivatives, lipid-lowering agents, myopathy, rhabdomyolysis

GİRİŞ

Terapotik amaçlı kullanılan ilaçların periferik sinir sistemi ve nöromusküler bileşke yanısıra kas üzerine olan yan etkileri uzun yıllardır bilinmektedir (14,15,18). Modern çağın ilaçları arasında yer alan ve kolesterol oranlarını belli derecelerde (LDL-kolesterol seviyesini % 20-55, total kolesterol seviyesini % 15-23 oranlarında) düşürdüğü (5,12), koroner aterosklerozlu olgularda kalp hastalığına bağlı mortalite ve morbiditeyi % 22 oranında, stroke riskini % 32 oranında azalttığı (5,22) bilinen kolesterol düşürücü ilaçlar (KDI), hiperlipidemili ve hiperlipideminin eşlik ettiği kardiyak veya serebral aterosklerozlu olgularda yaygın olarak kullanılmaktadır. Farmakolojik olarak statin grubundan olan bu ilaçlara bağlı

asemptomatik kreatin kinaz (CK) yüksekliğinden kas krampları, proksimallerde egemen kas güçsüzlüğü ve nadir olarak myoglobulinüri ve sistemik komplikasyonların eşlik ettiği rabdomyolize uzanan oldukça geniş yelpazede klinik bulgular görülebilmektedir (1,7,8,11,14,15,16,18,24).

İlaç etkileşimleri, genetik yatkınlık, sistemik hastalıkların varlığı bu riski arttırmaktadır. KDI' lar kesilmeleri ile gerileyici bir klinik tablo oluşturmalarına karşın rabdomyoliz gibi ciddi klinik tablolara yol açabilmeleri açısından pratikte önemi olan ilaçlardır.

Bu sunumda kombine anti-hiperlipidemi tedavisi altında iken myopati ve rabdomiyoliz

gelişen ve lipid düşürücü (LDİ) ilaçların kesilmesi ile tam iyileşme gözlenen iki olgu sunulmuş, literatür eşliğinde ayrıntılı tartışılmıştır.

OLGU SUNUMLARI

Olgu-1: AF, 52 yaşında bayan hasta, 1 hafta önce sağ kolda ortaya çıkan ve ilerleme göstererek sol kola ve sağda daha fazla olmak üzere her iki bacağı yayılan ağrı ve güçsüzlük yakınması ile başvurdu. 1 yıl önce anjioplasti öyküsü olan hasta hipertansiyon nedeniyle amlodipin, hiperlipidemi açısından 8 yıldır provastatin 20 mg /G ve 1 yıldır eklenen gemfibrozil 1200 mg /G kullanmakta idi. Öyküden hastanın yaklaşık 1 aydır aşırı diyet ve egzersiz uyguladığı öğrenildi. Kas gücü bakımında (MRS skalası) bilateral fasiyal güçsüzlük, boyun fleksor kaslarında 3/5, ekstansör kaslarda -4/5, sağ üst proksimalde 2/5, distalde -4/5, sol üst ekstremitede proksimalde 3/5 distalde +4/5, her iki alt ekstremitede proksimalde 2/5, ayak bileği dorsifleksiyon ve plantar fleksiyonda 5/5 kas gücü saptandı. DTR dört yanlı azalmıştı. Laboratuvar incelemelerinde CK da normalin yaklaşık 200 katı, SGOT değerinde 50 katı ve SGPT değerinde 10 katı yükseklik göze çarpıyordu. GGT, iyonlar, üre ve kreatinin değerleri, hemogram, ürogram, sedimantasyon, total kolesterol, trigliserid (TG) normaldi. HDL-kolesterol düzeyi ılımlı düşük ve LDL-kolesterol düzeyi ılımlı yüksek bulundu. EKG, telekardiogram, akciğer grafisi ve ekokardiografisinde patoloji saptanmayan hastanın EMG' sinde sağ biceps, deltoid, tibialis anterior ve rectus femoris kaslarında yoğun psödomyotonik deşarjlar, küçük boylu kısa süreli polifazik MÜP'ler ve denervasyon saptandı. Sinir ileti çalışması normal olan hastada EMG bulguları primer kas lifi tutuluşu lehine değerlendirildi. Başvurusunda pigmentüri gözlenen hastanın yapılan idrar incelemesinde myoglobüri lehine bulgular saptanması üzerine rabdomyoliz etiolojisi açısından araştırma planlandı. Lipid düşürücü ilaca (LDİ) bağlı geliştiği düşünülerek bu ilaçlar kesildi. Rabdomyolizi arttırmamak ve CK monitörizasyonunda yanıtıcı sonuçları engellemek amacı ile rabdomyolizden belirli bir süre ardından kas biyopsisi planlanan ve inflamatuvar kas hastalığı dışlanamayan hastaya 3 gün boyunca pulse kortikoterapi uygulandı. Ancak LDİ kesilmesi ile 2. günde normalin 100 katı

olacak şekilde CK seviyesi hızla düşen ve klinik iyileşme gözlenen hasta kortikoterapisiz izleme alındı ve proksimal kaslardaki ağrı yakınması devam etmesine rağmen CK seviyesinde düşme ve klinik iyileşme devam etti. Oral hidrasyonu ve Furasemid 20 mg 4x1/2 ile diürezisi sağlanan hastanın böbrek fonksiyonları normal seyretti. Klinik izleminde yatışının 12. gününde tüm kas gruplarında 1-2 derece iyileşme saptanan ve CK normalin 30 katı olacak şekilde düşme gözlenen hastanın başvurusunun 1. ayındaki bakışında fasiyal kaslarda orta derecede güçsüzlük saptanırken, boyun fleksiyonu ve omuz abduksiyonu 4/5, uyluk fleksiyonu ve ekstansiyonu -4/5 olmak üzere güçsüzdü ve diğer kas gruplarında kas gücü tamdı. CK düzeyi normal seviyeye ulaşmıştı. Bu dönemde sağ deltoid kasdan yapılan kas biyopsisinin ışık mikroskopik incelemesinde normal liflerin yanısıra dağınık yuvarlak atrofik lifler, nekroz, fagositoz, dejenerasyon ve rejenerasyon ile uyumlu bulgular gözlemlendi. Çekirdeklerin % 5 inde santral yerleşimli nukleus saptandı. Hücrel reaksiyon saptanmayan hastada bağ dokusunda ılımlı artış, perimisyal yağ dokusunda hafif artış dikkati çekiyordu. Bulgular kronik aktif nekrotizan myopati olarak değerlendirildi. 3. aydaki kontrolünde üst ekstremitede kas gücü tam iken, uyluk fleksiyonunda -4/5 kas gücü ve pozitif Gower's belirtisi devam etmekteydi. Diyete karşın total kolesterol ve trigliserid (TG) seviyeleri artma gösteren hastaya CK takipleri ile provastatin 10 mg /G başlandı. 6. aydaki kontrolünde uyluk fleksiyonunda +4/5 kas gücü dışında diğer kas grupları normaldi. CK değerleri normal olan hastada total kolesterol, TG değerleri normalin üst sınırında idi.

Olgu-2 : NK, 74 yaşında bayan hasta, 2 hafta önce başlayan önce sağ, sonra sol bacağına ağrı, güçsüzlük ve bu nedenle yürüme güçlüğü yakınmaları ile başvurdu. Peptik ulkus, osteoporoz nedeniyle ilaç kullanım öyküsü olan hasta kombine hiperlipidemi nedeni ile yaklaşık 1 aydır simvastatin 20 mg/G, gemfibrozil 1200mg /G kullanmakta idi. Nörolojik bakışında boyun fleksör kaslarda -4/5, boyun ekstansör kaslarda +4/5, omuz abduksiyonunda -3/5, omuz adduksiyonunda +4/5, dirsek fleksiyonunda +4/5, dirsek ekstansiyonunda 5/5, uyluk fleksiyonunda

-4/5, uyluk ekstansiyonunda -3/5, diz fleksiyonunda -3/5, diz ekstansiyonunda -4/5, ayak bileği plantar ve dorsal fleksiyonunda 5/5 kas gücü saptandı. CK seviyesinde normalin 20 katı, SGOT ve SGPT seviyesinde 10 katı yükseklik saptandı. GGT, iyonlar, üre ve kreatinin değerleri, hemogram, ürogram, sedimantasyon, total kolesterol, TG ve LDL-kolesterol normal sınırlar içinde idi. EKG, telekardiogram, akciğer grafisi, ekokardiografisi ve kardiyolojik bakışında patoloji saptanmayan hastanın batin USG, kollagen tarama testleri, tümör göstergeleri, tiroid fonksiyon testleri normaldi. EMG sinde sağ rektus femoris, iliopsoas, tibialis anterior biceps brachii ve ekstensor digitorum communis'te psödomyotoni ve myopatik MÜP değişiklikleri, ılımlı denervasyon saptandı, sinir ileti çalışmaları normal bulundu. Başvurusunda LDİ'ları kesilerek izleme alınan hastanın 2 gün sonra deltoid kasından yapılan kas biyopsisinin ışık mikroskopik incelemesinde normal liflerin yanısıra dağınık yuvarlak atrofik lifler, birkaç lifte nekroz, fagositoz, dejenerasyon ve rejenerasyon ile uyumlu bulgular gözlemlendi ve nonspesifik myopati olarak değerlendirildi. Biyopsi ile inflamatuvar kas hastalığı dışlanan hastanın ilaçsız izleminin 5. gününde üst ekstremitelerde kas gücü tam iken, uyluk fleksiyon ve ekstansiyonunda -4/5, diz fleksiyon ve ekstansiyonunda +4/5 kas gücü saptandı. Gowers belirtisi (-) olarak değerlendirildi. 20. gününde CK seviyesi normale dönen hastanın uyluk fleksiyonunda +4/5 minimal kas güçsüzlüğü dışında yakınma ve bulgusu kalmamıştı. Kolesterol düşürücü ajan kesilmesi ardından total kolesterolde ılımlı, TG düzeylerinde ise normalin 2 katı yükseklik gözlemlendi ve diyet ile ilaçsız izleme kararı verildi.

TARTIŞMA

Rabdomiyoliz, akut kas nekrozuna eşlik eden myoglobüri, kas sitoplazmik enzim yüksekliği ve sistemik komplikasyonlarla karakterize bir durumdur. Kas hasarına bağlı myalji, nekrotik kas dokusu içine hücre dışı sıvıyı girmesine bağlı kas ödemi ve kas güçsüzlüğü oluşur. Hemoglobinden mitokondria'ya oksijeni taşımakla yükümlü olan myoglobin, serumda bağlı değildir ve nekrotik kasdan kan akımına karışarak düşük molekül ağırlıklı olması nedeni ile böbrekten

temizlenir. İdrar myoglobin seviyesi 100 mikrogr/ml seviyesinde ise pigmentüri görülür. Daha düşük seviyelerde ise, idrar benzidine reaksiyonu veya RIA yöntemleri ile saptanabilir. Hücre içine sıvı kaçıışı nedeni ile hipotansiyon, oligüri ve akut renal yetmezlik gelişebilir. Endotel hasarına bağlı akut hipoalbuminemi, nekrotik kasdan K+ salınımına bağlı hiperkalemi ve kardiyak aritmi, hasarlı kasdan tromboplastin salınımına bağlı dissemine intavasküler kuagülasyon, respiratuvar kas tutulumuna bağlı akut respiratuvar distress sendromu, hipovolemiye bağlı iskemik barsak sendromu, kaslarda ödeme bağlı kompartman sendromu rabdomyolizli olgularda görülebilen sistemik komplikasyonlardır (13,19). Klinik ve laboratuvar bulguları ile rabdomyoliz tanısı almış Olgu-1, gelişebilecek bu komplikasyonlara karşı yoğun bakım ünitesinde izlenmiş ve sistemik komplikasyon gözlenmemiştir.

Rabdomyoliz % 80 oranında LDİ'ların da yer aldığı çeşitli ilaçlara bağlı meydana gelmektedir (6,11,13,16,24). Lipid, glikojen depo hastalıkları, kas oksidatif yetmezliği, distrofinopati, malign hipertermi gibi kalıtsal nedenlere bağlı tekrarlayıcı karakterde görülebildiği gibi iskemik, aşırı egzersiz, enfeksiyon hastalıkları ve inflamatuvar kas hastalıklarına bağlı sporadik olarak da görülebilmektedir (13,19,21). Olgularımızda sözü edilen nedenler bu hastalıklara ait öykü ve histopatolojik özellikler saptanmaması nedeniyle dışlanmış, LDİ'ların kesilmesi ardından klinik tablonun tam veya tama yakın düzelmesi ve kas enzimlerinin normal seviyeye dönmesi tanımızı güçlendirmiştir. Egzersiz, uzun süreli açlık ve yüksek ısı rabdomyolizi kolaylaştırıcı etmenlerdir(13). Olgu-1'in 1 yıllık asemptomatik kombine anti-hiperlipidemik tedavisi sırasında gelişen tablosunda aşırı egzersiz ve sıkı diyetin de rabdomyoliz oluşumunda etkili olduğu düşünülmüştür.

KDİ'lar kolesterol sentezinde anahtar enzim olan Beta-hidroksi beta metil glutaril koenzim-A redüktaz (HMG-CoA) enzimini inhibe ederek etki gösterir (5,9,22,25). Genel olarak tüm statinlere bağlı asemptomatik CK yüksekliğinden kas lifi nekrozuna yol açabilen myotoksik etkiler bildirilmiştir (2,6,7,8,11,15,16,17,20,24). KDİ'ların belli ilaçlar ve diğer LDİ'larla birlikteliğinde myopati riskinin arttığı bilinmektedir. Atorvastatin, lovastatin, simvastatin, cerivastatin P410 (CYP

3A) enzim sistemi üzerinden metabolize olur. Bu enzimin substratı veya güçlü inhibitörü olduğu bilinen birçok ilaç ile birlikte alındığında (siklosporin, eritromisin, azol grubu antifungal, danazol, nefazodone, ditizem, verapamil) ilaç konsantrasyonları ve biyoyararlanımları artması sonucu KDİ' a daha fazla maruz kalınmak suretiyle myopati ve rabdomyoliz oluşma riski artmaktadır^(6,9,11,14,15,16). Bu nedenle bu ilaçlar kullanılırken statin tedavisine ara verilmesi önerilmektedir. Güçlü bir CYP 3 A4 inhibitörü olarak greyfurt suyunun da ince barsakdan geçişte etkili olarak simvastatinin serum konsantrasyonlarını arttırarak risk oluşturabileceği bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Sentetik bir statin olan fluvastatin, diğer statinlerden daha farklı (CYP 450 2C9) enzim sisteminden metabolize olur. Pravastatin ise P450 üzerinden metabolize olmayan ve büyük ölçüde değişmeden veya faz 2 reaksiyonları ile metabolize olan, doku konsantrasyonları çok düşük lipofilik bir statindir.

Bu farklı kimyasal yapıları ve farmokokinetik özellikleri ile pravastatin^(9,11,17,20,25) ve fluvastatinin^(9,17,23) diğer ilaçlarla etkileşiminin daha az olması nedeniyle kombine tedavilerde myotoksisite açısından daha az risk taşıdığı öne sürülmektedir.

KDİ'lerle yanıt alınamayan trigliserid yüksekliğinin de eşlik ettiği kombine hiperlipidemili olgularda diğer lipid düşürücü ilaçlar olan fibrik asit (clofibrate, bezafibrate gemfibrozil) ve nikotinik asit (niasin) deriveleri ile kombinasyonunun HDL-kolesterol ve TG üzerine daha fazla olumlu etkileri olmasına rağmen^(23,25) kas ve iskelet kasına toksik etkilerinin arttığı

bilinmektedir. KDİ ile % 0.5 oranında myotoksisite görülürken, niasin ve gemfibrozil ile kombinasyonda % 2-5 oranında myopati görülmektedir^(9,14,15,20,24). Bu olgularda KDİ serum konsantrasyonlarında değişiklik olmaksızın statinlerin farmakokinetiğini değiştirdikleri, fibrik asit eliminasyonunun bozulduğu renal hastalıklarda riskin arttığı bildirilmiştir^(9,14,15).

Düşük dozlarda statin ve fibrat kombinasyonlarının fluvastatin ve pravastatin ile daha güvenilir olduğu bildirilmesine rağmen^(23,25), düşük myotoksisite insidansı nedeni ile daha uzun süreli kullanımlı, daha geniş serili çalışmalara gereksinim vardır. Pravastatin ve gemfibrozil ile asemptomatik % 5 oranında CK yüksekliği dışında ciddi

myotoksisite bildirilmemesine karşın^(10,25), Olgu-1 bu açıdan özellik taşımaktadır.

Genel olarak ilaç alındıktan 2-3 ay sonra myotoksik etkiler görülse de 2 gün ile 2 yıl arasında başlangıç gösteren olgular tanımlanmıştır^(1,7,14,15). Olgularımızda 1 aylık ve 1 yıllık kombine tedavi sonrası gelişen myotoksisite bu özelliği yansıtmıştır. Klinik özellikleri göz önüne alınarak birkaç formda KDİ a bağlı myotoksik etki bildirilmiştir⁽¹⁾: Herhangi bir semptom olmaksızın CK yüksekliği görülebilir ve ilaç kesilmesi ile CK değerleri normal seviyelere döner. Bu gruptaki olguların yaklaşık % 0.1-0.5⁽¹⁾ veya % 1-5⁽²⁵⁾ oranında görüldüğü tahmin edilmektedir. Asemptomatik olgularda normal üst limitin 3 katı yüksekliğe kadar CK değerlerinin kabul edilebilir düzey olduğu görüşü egemendir^(1,9). Kısa (haftalar- birkaç ay) veya daha uzun tedavi süresi ardından aktiviteyle ilişkisiz proksimal veya yaygın miyalji ve CK seviyelerinde artış görülebilmekte ve genellikle ilaç kesilmesi ile tam veya tama yakın düzelleme görülmektedir. Myopati bulguları saptanan bu olgular % 0.1⁽⁹⁾ veya % 0.5^(12,25) oranında bildirilmiştir. Genellikle akut veya subakut gelişimli kas ağrısı, güçsüzlük ve CK seviyesinde belirgin yükseklik ile seyreden rhabdomyolizis % 0.04 - % 0.5^(1,9) oranında nadir görülmektedir. KDİ bağlı myotoksisite gelişen olguların kas biyopsisinde non-spesifik nekrotizan myopati^(7,18) ve EMG de genellikle myotonik deşarjlar ve myopatik bulgular bildirilmiştir⁽¹⁸⁾ Olgularımız da bu özellikleri göstermiştir.

İlaç kesilmesi ardından günler ve haftalar sonra iyileşme başlar, CK yüksekliği 2-3 ay subklinik devam edebilir. Genellikle tam iyileşme görülür, ancak iyileşmenin uzun süre veya tam olmadığı olgular da mevcuttur^(1,14,15).

LDİ' lara bağlı myopatinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır ancak bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Düşük dozlarda bile rabdomyoliz gelişebildiği için doza bağlı toksisite kesin değildir. Ancak özellikle böbrek yetmezlikli olgularda ve CYP A4 enzim inhibitörleri ile kombinasyonda toksisitenin daha fazla gelişmesi ilaç dozunun etkili olabileceğini düşündürmektedir^(1,9,14,15). Yaygın kullanıma karşın düşük insidans myotoksisite oluşmasında genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir. Kolesterol, kas membranının ana sterol içeriklerindedir ve membran akışkanlığında

önemli rol oynar. KDI' a bağlı myotoksisitede kas membran hasarı, membranının iyonik permabilitesinde bozukluk sonucu kas içinde Ca ++ birikimi oluşur ve miyofibriler kontraktürden kas lifi nekrozuna kadar giden bir dizi olaya neden olur (9,14,15,18). Myalji, kramp ve elektriksel olarak myotoninin, kas plazma membranının elektriksel özelliklerindeki değişikliklere bağlı olabileceği bildirilmiştir (18). KDI'lar HMG-CoA dan mevalonik asit formasyonunu engeller. Statin tedavisi sırasında saptanan serumda yüksek laktat ve pirüvatın mitokondriyal bozukluğu yansıttığı, mevalonik asiti prekürsör olarak kullanan Coenzim Q (ubiquinone) sentezindeki bozukluğun buna neden olduğu öne sürülmüştür (3,25). Ayrıca hücre kültürlerinde, kolesterol biosentez yolunda ana metabolit olan geranil geranil fosfat kaybının KDI miyotoksisitesinde esas neden olduğu bildirilmiştir (4).

CK yüksekliği, myalji, kas güçsüzlüğü veya rabdomyoliz ile uyumlu bulguları olan olgularda KDI veya diğer LDİ kullanım öyküsü mutlaka aranmalıdır. LDİ kullanan hastaların myotoksisite yönünden sorgulanmaları ve belirli aralıklarla CK monitorizasyonu yapılması, P450 enzim inhibitör veya substratları ile yapılacak tedavi sırasında geçici kesilmesi, KDI ların diğer LDİ 'larla kombine tedavisinin ancak seçici olgularda ve dikkatle kullanımı önerilmektedir. Aşırı zayıflatıcı diyet, egzersizin de kombine lipid düşürücü ilaç kullanan hastalarda rabdomyoliz riskini arttırabileceği bu sunumda vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Argov Z. Drug-induced myopathies. *Curr Opin Neurology* 2000;13:541-545.
2. Black DM, Bakker Arkema RG, Nawrocki JW . An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (lipitor) , a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arch Intern Med* 1998;158:577-584.
3. De Pinieux G, Chariot P, Ammi-Said M et al. Lipid lowering drugs and mitochondrial function: effects of HMG-CoA reductase inhibitors on serum ubiquinone and blood lactate/pyruvate ratio. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:333-337.
4. Flint OP, Masters BA, Gregg RE et al. HMG-CoA reductase inhibitor-induced myotoxicity: pravastatin and lovastatin inhibit the geranylgeranylation of low molecular weight proteins in neonatal rat muscle cell culture. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; s145 (Suppl):99-110.
5. Furberg CD. Natural statins and stroke risk. *Circulation* 1999; 99:185-188.
6. Gilad R, Lampl Y. Rabdomyolysis induced by simvastatin and ketoconazole treatment. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22 (5):295-297.
7. Hill MD, Bilbao JM. Case of the month: February 1999- 54 year old man with severe muscle weakness. *Brain Pathol* 1999; 9(3):607-608.
8. Hino I, Akama H, Furuya T et al. Pravastatin-induced rhabdomyolysis in a patient with mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1259-1260.
9. Horsman Y. Differential metabolism of statins: importance in drug-drug interactions. *Eur Heart J Supplements* 1999; 1(Suppl T):T7-T12.
10. Iliadis EA, Rosenson RS. Long-term safety of pravastatin-gemfibrozil therapy in mixed hyperlipidemia. *Clin Cardiol* 1999; 22(1): 25-28.
11. Jacobson RH, Wang P, Glueck CJ. Myositis and rhabdomyolysis associated with concurrent use of simvastatin and nefazodone. *JAMA* 1997;277: 26.
12. Jacobson TA, Chin MM, Curry CL et al. Efficacy and safety of pravastatin in African Americans with primary hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1995;155(17):1900-1993
13. Knockel JP. Mechanisms of rhabdomyolysis. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:725-731.
14. Kuncl RW, George EB. Toxic neuropathies and myopathies. *Curr Opin Neurol* 1993;6(5):695-704.

15. Le Quintrec JS, Le Quintrec JL. Drug-induced myopathies. Bailliere's Clinical Rheumatology Vol 5, No 1, April 1991, syf: 21-39.
16. Lees RS, Lees AM. Rhabdomyolysis from the coadministration of lovastatin and antifungal agent itraconazole. N Eng J Med 1995; 333:664-665.
17. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice-simvastatin interaction: Effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid and HMG-CoA reductase inhibitors. Clin Pharmacol Ther 1998;64:477-483.
18. London SF, Gross KF, Ringel SP. Cholesterol-lowering agent myopathy (CLAM). Neurology 1991; 41(7):1159-1160.
19. Penn AS, Rowland LP, Fraser DW. Drugs, coma and myoglobinuria. Arch Neurol 1972;26:336-343.
20. Quinon JA, Jones PH. Clinical pharmacokinetics of pravastatin. Clin Pharmacokinet 1994;27(2):94-103.
21. Rose MR, Kissel JT, Bickley LS et al. Sustained myoglobinuria: the presenting manifestation of dermatomyositis. Neurology 1996;47:119-123.
22. Rosenson RS, Tangney CC. Anti-atherothrombotic properties of statins. Implication for cardiovascular event reduction. JAMA 1998;279:1613-1650.
23. Smith JWA, Jansen GH, Bruin TWA et al. Treatment of combined hyperlipidemia with fluvastatin and gemfibrozil alone or in combination does not induce muscle damage. Am J Cardiol 1995; 76:126A-128A.
24. Von Puijenbroek EP, Du Buf-Vereijken PW, Spooren PF et al. Possible increased risk of rhabdomyolysis during concomitant use of simvastatin and gemfibrozil. J Intern Med 1996; 240:403-404.
25. Wiklund O, Bergman M, Bondjers G et al. Pravastatin and gemfibrozil alone and in combination for the treatment of hypercholesterolemia. Am J Medicine 1993; 94: 13-20.