

# Patogenetski mehanizmi u podlozi rabdomiolize uzrokovane lijekovima

---

**Uranija, Ana-Maria**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:377725>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-01-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana-Maria Uranija**

**Patogenetski mehanizmi u podlozi  
rabdomiolize uzrokovane lijekovima**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana-Maria Uranija**

**Patogenetski mehanizmi u podlozi  
rabdomiolize uzrokovane lijekovima**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Zavodu za patofiziologiju pod vodstvom doc.dr.sc. Natalije Dedić Plavetić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## **POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU**

**CK** – kreatin kinaza (eng. creatine kinase)

**ATP** – adenzin-tri-fosfat (eng. adenosine triphosphate)

**IU/L** – internacionalne jedinice po litri (eng. international units per litre)

**HMG-CoA** – hidroksimetilglutaril-koenzim A (eng. hydroxy-methylglutaryl coenzyme A)

**FPP** – farnezil pirofosfat (eng. farnesyl pyrophosphate)

**GGPP** – geranil-geranil pirofosfat (eng. geranylgeranyl pyrophosphate)

**GABA** – gama-aminomaslačna kiselina (eng. gamma-aminobutyric acid)

**HDAC** – histonska deacetilaza (eng. histone deacetylase)

**DNA** – deoksiribonukleinska kiselina (eng. deoxyribonucleic acid)

**RNA** – ribonukleinska kiselina (eng. ribonucleic acid)

# Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
2. Rabdomioliza.....	2
2.1. Patogeneza.....	2
2.2. Klinička slika .....	2
2.3. Liječenje.....	3
3. Statini .....	4
3.1. Mehanizmi nastanka rabdomiolize uzrokovane statinima .....	4
4. Antiepileptici .....	7
5. Antipsihotici .....	11
6. Antihistaminici .....	13
7. Izonijazid.....	14
8. Interferon .....	15
9. Trabektedin.....	16
10. Zaključak .....	17
11. Zahvale.....	20
12. Literatura .....	21
13. Životopis.....	26

## **Sažetak**

Patogenetski mehanizmi u podlozi rabdomiolize uzrokovane lijekovima

Ana-Maria Uranija

Rabdomioliza je po život opasno stanje karakterizirano bolovima u mišićima, slabošću, tamnim obojenjem urina i porastom kreatin kinaze u serumu. Nastaje kao posljedica ozljede mišića koja može biti direktna i indirektna. Među neke od brojnih uzroka rabdomiolize spadaju traume, opekline, strujne ozljede, ishemijski i metabolički poremećaji, primjena ilegalnih supstanci te nekih lijekova. Tema ovog diplomskog rada je literaturni pregled lijekova uključenih u etiologiju rabdomiolize, te pridruženih patogenetskih mehanizama.

Lijekovi koji su obrađeni u ovom radu su antiepileptici, antipsihotici, antihistaminici, statini, izonijazid, interferon i trabektedin. Budući da se rabdomioliza najčešće javlja kao posljedica primjene statina, patogenetski mehanizmi nastanka ovog stanja pri njihovoj primjeni su detaljnije ispitani. Statini dovode do smanjenja mitohondrijskog stvaranja ATP-a, smanjuju sintezu molekula koje su bitne za stanični metabolizam, te uzrokuju nekrotizirajuću miopatiju posredovanu imunološkim sustavom. U skupini antiepileptika su lijekovi koji svoje učinke, ali i nuspojave, ostvaruju na različite načine. Valproična kiselina inhibira  $\beta$ -oksidaciju masnih kiselina, smanjuje razine karnitina u plazmi i mišićima, te vjerojatno djeluje na karnitin-palmitoil transferazu. Mehanizam nastanka rabdomiolize kao posljedica primjene levetiracetama, gabapentina, i fenitoina nije u potpunosti razjašnjen. Mehanizam nastanka rabdomiolize uzrokovane primjenom antipsihotika, antihistaminika i izonijazida nije razjašnjen ali postoje različite teorije kojima se opisuju mogući mehanizmi. Patogenetski mehanizmi kojima interferoni i trabektedin uzrokuju rabdomiolizu potpuno su nepoznati.

Ključne riječi: rabdomioliza, lijekovi, patogenetski mehanizmi

## **Summary**

Pathogenetic mechanisms in drug-induced rhabdomyolysis

Ana-Maria Uranija

Rhabdomyolysis is a life-threatening condition characterized by muscular pain, weakness, dark colored urine, and increased creatine kinase serum levels. It occurs as a result of direct or indirect muscle injury. Rhabdomyolysis can be caused by traumas, burns, electric injuries, ischemic and metabolic disorders, the use of illegal substances and some drugs. This thesis describes drugs which are the most common causes of drug-induced rhabdomyolysis: antiepileptics, antipsychotics, antihistamines, statins, isoniazid, interferon, and trabectedin. Rhabdomyolysis is most often reported as a result of the statin use. That is why the pathogenetic mechanisms of rhabdomyolysis development are more in-depth investigated. Statin use can lead to a decrease in the mitochondrial formation of ATP, reduce the synthesis of molecules that are essential for cellular metabolism and lead to the immune-mediated necrotic myopathy. Various antiepileptics cause rhabdomyolysis through different cellular pathways due to their different mechanisms of action. Valproic acid inhibits the  $\beta$ -oxidation of fatty acids, reduces the level of carnitine in plasma and muscle, and probably inhibits carnitine-palmitoyl transferase. Rhabdomyolysis induced by levetiracetam, gabapentin, and phenytoin occurs by poorly understood mechanisms. Pathogenesis of rhabdomyolysis caused by antipsychotics, antihistamines, and isoniazid is explained by various theories in literature. Mechanisms by which usage of interferons and trabectedin lead to this condition are completely unknown.

Key words: rhabdomyolysis, drugs, pathogenetic mechanisms



# 1. Uvod

Rabdomioliza je klinički sindrom koji nastaje kao posljedica ozljede mišića, a karakterizira ju trijas simptoma: slabost, bolovi u mišićima i tamna obojenost urina. Uz navedene simptome, u krvi su povišene razine kreatin kinaze (CK). To je akutno stanje koje je potrebno hitno zbrinuti, inače mogu nastati ozbiljne posljedice kao što su akutna ozljeda bubrega, zatajenje organa i smrt. Intoksikacija raznim tvarima, uključujući lijekove, jedan je od najčešćih uzroka rabdomiolize. U ovom radu bit će opisani pojedinačni lijekovi ili skupine lijekova koje najčešće dovode do ovog životno ugrožavajućeg stanja. Svaki od tih lijekova, odnosno skupina lijekova, bit će opisan zasebno, kako bi se mehanizam kojim ju uzrokuje mogao pojasniti na razumljiv način.

## **2. Rabdomioliza**

Rabdomioliza je stanje kod kojeg pacijenti mogu imati blage simptome, ali isto tako im može biti ozbiljno ugrožen život. Prilikom ozljede mišićne stanice, iz nje se u krv otpuštaju unutarstanične tvari kao što su CK, mioglobin, laktatne dehidrogenaze, aldolaze i elektroliti. Najčešće je uzrokovana direktnom ozljedom kao posljedica velike traume, opekline ili strujnog udara. Indirektna je ona ozljeda koja dovodi do smanjenja adenozin trifosfata (ATP) u stanici kao rezultat primjene lijekova, ilegalnih supstanci, ishemije, infekcija, metaboličkih, genskih i elektrolitskih poremećaja (1).

### **2.1. Patogeneza**

U mišićnim stanicama fiziološko stanje održavaju ionski kanali i Na/K crpka na staničnoj membrani. Unutar stanice se održava niska koncentracija natrija i kalcija, te visoke razine kalija. Tijekom depolarizacije mišićne stanice u sarkoplazmu iz sarkoplazmatskog retikuluma ulazi kalcij koji omogućuje njezinu kontrakciju. Budući da funkcioniranje crpki i kanalića i sama kontrakcija ovise o ATP-u, svaka ozljeda koja dovede do smanjenja ATP-a u stanici omesti će normalno funkcioniranje same stanice. Kada se takva ozljeda dogodi, natrij i kalcij ulaze u stanicu s vodom. Voda koja je ušla u stanicu razara njezinu strukturu. Kalcij uzrokuje stalnu kontrakciju mišićnih niti što dodatno smanjuje ATP. Osim toga aktivira proteine koji ozljeđuju samu stanicu. Sve to dovodi do nekroze mišićne stanice, otpuštanja unutarstaničnih tvari u krv što se na kraju klinički očituje kao rabdomioliza (1).

### **2.2. Klinička slika**

Klinički se rabdomioliza prezentira kao lokalna ili generalizirana mišićna bol, slabost te oteklina koji su praćeni vrijednostima CK višim od 1000 IU/L (internacionalnih jedinica po litri) ili 5 X viši od gornje granične vrijednosti (2). Važan klinički znak, a često i prvi je tamna obojenost urina kao posljedica otpuštanja mioglobina u cirkulaciju. Ostali simptomi i znakovi koji se također javljaju su mučnina, povraćanje, povišena tjelesna temperatura

i tahikardija. Dolazi do povišenja jetrenih enzima, hipokalcemije i hiperkalemije koja može dovesti do srčanih aritmija i akutnog srčanog zatajenja. Kasna i ozbiljna komplikacija rabdomiolize je akutna ozljeda bubrega koja se razvija u 10 – 50 % slučajeva. U tablici 1 navedene su komplikacije rabdomiolize koje ozbiljno ugrožavaju pacijente, te ih je zbog toga potrebno hitno liječiti (3).

**Tablica 1.** Komplikacije rabdomiolize, prema Huerta-Alardín, Varon i Marik (3)

Rane komplikacije (do 12 sati)	Kasne komplikacije (12 do 72 sata)
Hiperkalemija	Akutna ozljeda bubrega
Hipokalcemija	Diseminirana intravaskularna koagulacija
Povišenje jetrenih enzima	
Srčane aritmije	

### 2.3. Liječenje

Nakon što se rabdomioliza dijagnosticira, potrebno je ukloniti njezin uzrok. Primjerice, kada je uzrokovana nekim lijekom potrebno je odmah ukinuti njegovu primjenu. Nakon toga je najvažnija nadoknada tekućine. Osim što smanjuje dehidraciju uzrokovanu istjecanjem tekućine kroz oštećene kapilare, povećava protok krvi kroz bubrege i s tim izlučivanje tvari koje bi mogle uzrokovati akutnu ozljedu bubrega. Potrebno je i ispraviti poremećaje elektrolita, posebno hiperkalemiju, budući da ona može dovesti do opasnih srčanih aritmija. Kod životno ugroženih pacijenata provodi se dijaliza kojom se iz krvi otklanja mioglobin ali i ispravljaju elektrolitni poremećaji (4).

### 3. Statini

Statini su lijekovi koji se koriste za primarnu i sekundarnu prevenciju ishemijske srčane bolesti. Djelujući na hidroksimetilglutaril – koenzim A (HMG-CoA) reduktazu, smanjuju sintezu kolesterola u jetrenim stanicama. To dovodi do povišenja LDL receptora na hepatocitima, što smanjuje razinu cirkulirajućeg kolesterola, ali i triglicerida u krvi. Apsorpcija se odvija u crijevima i ona je varijabilna, ovisno o lijeku 50 -80 %. Metaboliziraju se u jetrima putem citokroma P-450 i to već pri prvom prolasku (5). Najčešće nuspojave statina vezane su uz njihovo djelovanje na mišiće, a pojavljuju se kao bolovi, grčevi, slabost, porast kreatin kinaze te rabdomioliza (6). Osim toga, imaju utjecaj na središnji živčani sustav, pojavu dijabetesa mellitusa, intersticijske plućne bolesti, mogu uzrokovati porast jetrenih enzima i poremetiti bubrežnu funkciju (7). Mišićna bol uzrokovana statinima jedan je od najčešćih uzroka smanjene suradljivosti bolesnika pri uzimanju ove terapije, što opet dovodi do povišenja incidencije kardiovaskularnih bolesti. Dob viša od 65 godina, kronične bolesti bubrega, te bolesti jetara su samo neki od čimbenika koji mogu potencirati mišićnu bol uzrokovanu statinima. Dokazan je i utjecaj gena SLCO1B1 koji kodira za jetreni transporter, što može utjecati na bioraspoloživost statina, pa tako i na njegovu toksičnost (8).

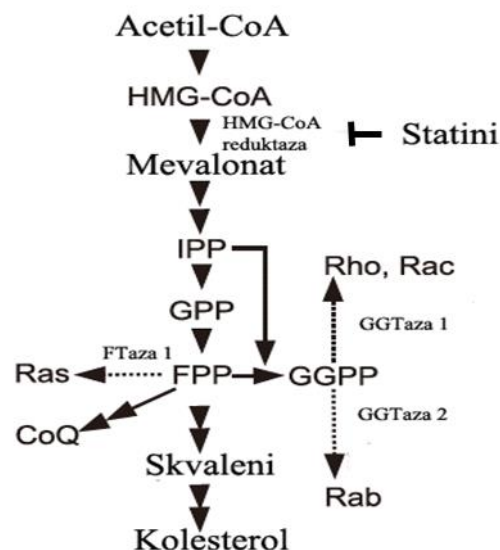
#### 3.1. Mehanizmi nastanka rabdomiolize uzrokovane statinima

Budući da je statinima uzrokovana miopatija najčešća nuspojava primjene ovih lijekova postoje brojna istraživanja u kojima se pokušalo objasniti na koji način statini uzrokuju ozljedu mišića. Mehanizmi koji će biti opisani u ovom radu su djelovanje na mitohondrije i ostale stanične elemente, na sintezu koenzima Q10 i imunosno posredovana nekrotizirajuća miopatija.

Istraživanja na mioblastima u kojima se istraživao citotoksični učinak statina pokazala su smanjenu aktivnost enzimskog C3 kompleksa u mitohondrijima. Budući da je taj kompleks dio mitohondrijskog respiratornog lanca, njegova smanjena aktivnost znači i smanjenu produkciju ATP-a. Kao što je već navedeno ranije, manjak ATP-a u mišićnim stanicama dovodi do stanične smrti. Biopsije mišića kod pacijenata koji su imali statinima induciranu miopatiju također su pokazale smanjenje aktivnosti navedenog enzima i

zmanjenje produkcije ATP-a. Osim toga, težina simptoma kod tih pacijenata bila je veća što je bila manja enzimska aktivnost (9).

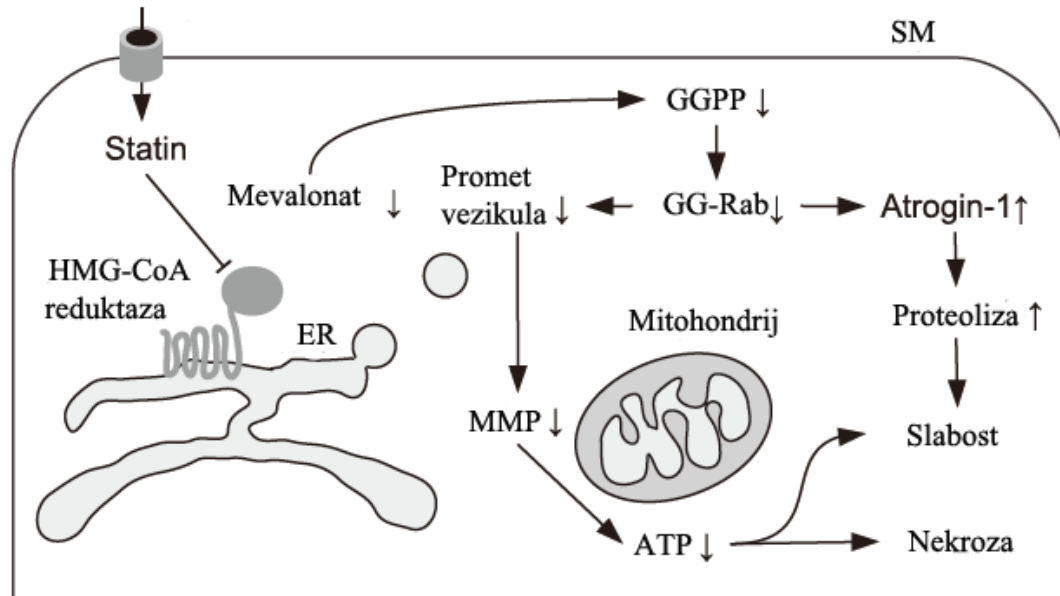
Prilikom sinteze kolesterola (slika 1) nastaje spoj farnezil pirofosfat (FPP) koji je bitan za sintezu koenzima Q10. Koenzim Q10 je spoj koji se djelomično sintetizira u mitohondrijima, a dio se dobiva iz prehrane. Nalazi se na unutarnjoj membrani mitohondrija i sudjeluje u brojnim metaboličkim procesima koji se tamo odvijaju. Osim toga, ima i antioksidantno djelovanje (10). Djelovanjem statina na HMG-CoA reduktazu, sinteza FPP-a je spriječena i ne stvara se koenzim Q10. Stoga danas postoje brojna istraživanja o djelovanju statina na koncentracije ovoga koenzima, ali i o njegovoj suplementaciji u svrhu smanjenja simptoma koji su posljedica statinima inducirane miopatije (11,12). Iako je sigurno da statini utječu na koncentracije koenzima Q10, istraživanja još nisu u potpunosti potvrdila njegov učinak na mialgije, odnosno na razvoj rabdomiolize.



**Slika 1.** Sinteza kolesterola. Preuzeto i prilagođeno iz Sakamoto K, Kimura J (13). CoQ: koenzim Q, FPP: farnezilpirofosfat, FTaza: farneziltransferaza, GGPP: geranilgeranilpirofosfat, GGTaza: geranilgeraniltransferaza, GPP: geranilpirofosfat.

Osim što njegovi metaboliti djeluju na sintezu koenzima Q10, FPP s geranil-geranil pirofosfatom (GGPP) djeluje na stanične GTP-aze koje sprječavaju apoptozu, potiču proliferaciju, djeluju na funkciju citoskeleta i promet vezikula (Slika 2). Osim toga, moguće

je i da putem inaktivacije Rab molekula potiču ekspresiju proteina atrogina-1, koji potiče atrofiju mišića. Ta teorija ne objašnjava kako nastaje nekroza, ali mogla bi biti objašnjenje za nastanak mišićne slabosti uzrokovane primjenom statina (13).



**Slika 2.** Djelovanje statina na stanične funkcije (preuzeto i prilagođeno iz Sakamoto K, Kimura J (13). ER: endoplazmatski retikulum, GGPP: geranilgeranilpirofosfat, GG-Rab: geranilgeranil-Rab; MMP: mitohondrijski membraniski potencijal, SM: stanična membrana.

Za razliku od do sada opisane miopatije, čiji simptomi najčešće nestaju prestankom primjene statina, imunosno posredovana nekrotizirajuća miopatija je progresivna. Nastaje kao posljedica stvaranja protutijela na HMG-CoA u osoba s HLA DRB1\*11:01 genotipom. Liječenje se provodi imunosupresivima, dugotrajno je, a nakon završetka liječenja miopatija se često ponovno javlja (14).

Potrebno je naglasiti i da se toksični učinak statina može pojačati u kombinaciji s lijekovima koji djeluju na njegov metabolizam.

## 4. Antiepileptici

Antiepileptici su velika skupina lijekova koji imaju različite mehanizme djelovanja, puteve izlučivanja, a s tim i različite indikacije ovisno o stanju, spolu, dobi i pridruženim kroničnim bolestima pacijenata. Poznati mehanizmi kojima ostvaruju svoje učinke su modulacija ionskih kanala, djelovanje na GABA receptore, smanjenje ekscitatorne neurotransmisije, dok mehanizmi djelovanja novijih antiepileptika nisu u potpunosti razjašnjeni (15). Nuspojave su im brojne, zahvaćaju sve organske sustave, i zato je pri njihovoj primjeni uvijek potreban oprez. Iako se rabdomioliza ne spominje često kao nuspojava antiepileptika, opisani su brojni slučajevi kod nekih lijekova iz ove skupine u kojima se ipak razvila te će ti lijekovi i biti opisani.

Levetiracetam je antiepileptik koji je indiciran u različitim vrstama epilepsija. Primjenjuje se kao monoterapija terapija u liječenju parcijalnih i generaliziranih oblika epilepsije, te kao dodatna terapija generaliziranih oblika sa mioklonim i kloničko-toničkim napadajima. Ima brojne mehanizme djelovanja, ali se smatra da je najvažniji sprječavanje egzocitoze djelovanjem na proteine sinapse, što dovodi do sprječavanja neurotransmisije. Osim toga, može utjecati na razinu kalcija u stanici putem kalcijevih voltažnih kanala i djelovati na GABA receptore. Većim dijelom se izlučuje bubrezima, pa ga se treba oprezno primjenjivati kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega, za razliku od onih sa smanjenom jetrenom funkcijom, budući da se samo oko 2.5 % primijenjene doze metabolizira u jetrima (16). Najčešće nuspojave su pospanost, česte infekcije i promjene ponašanja, na što posebno treba obratiti pozornost kod djece, budući da se kod njih češće javljaju (17). Rabdomioliza nije registrirana kao nuspojava ovog lijeka, ali su u literaturi opisani brojni slučajevi u kojima je primjena levetiracetama najvjerojatniji uzrok rabdomiolize. Naime, kod svih je do bolova i slabosti u mišićima ili do porasta kreatin kinaze došlo nakon primjene levetiracetama, dok su prestankom primjene simptomi nestali, a razine kreatin kinaze su se vratile unutar graničnih vrijednosti (18-20). Točan mehanizam nastanka rabdomiolize primjenom ovog lijeka do sada nije opisan, ali jedan rad opisuje kako levetiracetam zbog svoje strukture može djelovati kao agonist acetilkolinških receptora. To znači da bi trajnijom stimulacijom mišićnih stanica ovaj lijek

mogao dovesti do smanjenja ATP-a u stanicama, a kao što je već opisano, manjak ATP-a dovodi do stanične smrti (21).

Valproična kiselina se zbog svojih brojnih učinaka danas primjenjuje u liječenju brojnih stanja. Osim epilepsije, učinkovito liječi i bipolarnu poremećaje, migrenu, a u posljednje vrijeme postoje dokazi i o protutumorskom i neuroprotektivnom djelovanju (22). Blokira voltažne kanale u mozgu, a djelovanjem na enzime koji razgrađuju GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid) neurotransmitere utječe i na njihove razine. U posljednje vrijeme sve više se piše o epigenetskim učincima valproične kiseline inhibicijom HDAC (histonska deacetilaza). Oralno primijenjena doza brzo se apsorbira, i nakon toga se oko 90 % apsorbiranog lijeka vezuje za proteine plazme. Vrlo mali dio se eliminira bubrezima (manje od 3 %), a preostali, većinski dio se metabolizira glukuronidacijom u jetrima i  $\beta$ -oksidacijom u mitohondrijima, te putem citokroma P-450 (23). Najčešće nuspojave prilikom primjene valproične kiseline su dobivanje na tjelesnoj težini, gastrointestinalne smetnje i tremor. Od težih, ali rjeđih nuspojava moguće su hemoragijski pankreatitis, portalna encefalopatija, supresija koštane srži i zatajenje jetara (24). Rabdomioliza ni kod ovoga lijeka nije registrirana kao nuspojava ali u literaturi postoje slučajevi u kojima je valproična kiselina inducirala njezinu pojavu. U jednom slučaju se radilo o novorođenčetu s epileptičkim napadajima koje je 10 dana nakon primjene valproične kiseline razvilo mišićnu slabost i porast CK. Metabolički poremećaji nisu bili dokazani, a simptomi i znakovi rabdomiolize nestali su promjenom terapije, odnosno uvođenjem drugog antiepileptika (25). U drugom slučaju radilo se o muškarcu u dobi od 47 godina koji je životu nekoliko puta imao simptome poput bolova u mišićima i tamno obojenog urina nakon teškog rada. Valproičnu kiselinu dobio je kao terapiju bipolarnog poremećaja, a rabdomiolizu sa bubrežnim zatajenjem razvio je 4 dana nakon početka terapije. Kasnije mu je testovima dokazan manjak karnitin – palmitoil transferaze II, enzima koji sudjeluje u prijenosu masnih kiselina u unutrašnjost mitohondrija. Karnitin – palmitoil transferaza 1 je enzim koji se nalazi s vanjske strane mitohondrija, konjugira masne kiseline s karnitinom i omogućuje njihov unos u mitohondrij. Karnitin palmitoil transferaza tip 2 omogućava ponovno spajanje koenzima A (CoA) s lancem masne kiseline s čime se započinje  $\beta$ -oksidacija masnih kiselina. Dokazano je da valproična kiselina inhibira  $\beta$ -oksidaciju masnih kiselina, smanjuje razine karnitina u plazmi i mišićima, a osim toga



postoji mogućnost i da djeluje na samu karnitin palmitoil transferazu tip 2. Svi ti direktni ali i indirektni učinci na  $\beta$ -oksidaciju masnih kiselina dovode do smanjenog stvaranja ATP-a u stanici. Očito je da je u opisanom slučaju primjena valproične kiseline bila ključna za razvoj teških simptoma u pacijenta koji do 47. godine nije imao teže simptome urođenog metaboličkog poremećaja (26). Budući da je tu jasan razlog zbog kojeg je nastala rabdomioliza, kod svakog pacijenta sa sumnjom na manjak navedenih enzima ovaj antiepileptik bi se trebao primjenjivati s velikim oprezom.

Fenitoin je derivat barbiturata koji se kao antiepileptik počeo koristiti 1937. godine. Danas se istražuje kao mogući lijek za preko 100 različitih bolesti, a istraživanja pokazuju da je učinkovit u liječenju optičkog neuritisa i raka dojke (27). Indikacija za uporabu u neurologiji su generalizirani kloničko-tonički napadaji. Ostvaruje svoje učinke djelovanjem na natrijske kanale, što smanjuje njihovo pretjerano izbijanje koje se događa prilikom epileptičkog napadaja. Njegova enteralna apsorpcija se smanjuje istovremenom primjenom kalcija, antacida ili hranjenjem na nazogastričnu sondu. Za proteine plazme vezuje se oko 90 % apsorbirane doze. Osim što se citokromom P450 fenitoin metabolizira, također je i induktor enzima. Zbog toga lijekovi koji inhibiraju citokrome mogu uzrokovati nagomilavanje fenitoina, a oni koji se metaboliziraju citokromima mogu imati smanjenu djelotvornost ako su primijenjeni istovremeno s ovim lijekom. Fenitoin je lijek koji ima brojne nuspojave često ovisne o putu primjene, dozi i trajanju liječenja. Intravenski primijenjen uzrokuje lokalne reakcije, parestezije, aritmije i hipotenziju. Intramuskularna primjena fenitoina je kontraindicirana. Ostale moguće nuspojave su sedacija, alergijske reakcije, razne neurološke promjene poput ataksije, nistagmusa, a kod dugotrajne primjene može doći do pojave akni, hirzutizma, i gingivalne hiperplazije. Teške nuspojave poput hipersenzitivnog sindroma, toksične epidermalne nekrolize, jetrenog i bubrežnog zatajenja izuzetno su rijetke (28). Kao i kod do sada navedenih antiepileptika, rabdomioliza se spominje samo u nekoliko opisanih slučajeva u literaturi. U većini je mehanizam nastanka nepoznat, rabdomioliza se javlja do par dana nakon primjene fenitoina, a simptomi nestaju prestankom primjene (29). U nekoliko slučajeva opisana je rabdomioliza u okviru hipersenzitivnog sindroma, tri do četiri mjeseca od početka liječenja (30). Hipersenzitivni sindrom je životno ugrožavajuće stanje uzrokovano aromatskim antiepilepticima. Najčešći simptomi su vrućica i osip, sa simptomima

oštećenja unutarnjih organa. Genetska predispozicija i infekcije herpes virusima su čimbenici rizika, a mehanizam nastanka nije u potpunosti poznat. Ono što se zna je to da ova reakcija nastaje kao kasni odgovor T limfocita na primjenu aromatskih antiepileptika i da se u ovih pacijenata poremeti detoksikacija jetrenim enzimima. To dovodi do nakupljanja štetnih metabolita koji potiču imunološki odgovor i nekrozu stanica (31).

Gabapentin se nekada koristio samo kao antiepileptik, a danas su njegove indikacije proširene na liječenje neuropatske boli, postoperativne boli, fibromialgije i sindrom nemirnih nogu. Blokiranjem kalcijevih voltažnih kanala smanjuje se otpuštanje ekscitatornih neurotransmitora, i upravo to je mehanizam kojim gabapentin dovodi do smanjenja hiperekscitabilnosti neurona. Nakon peroralne primjene apsorbira se u tankom crijevu aktivnim transportom, a količina apsorpcije ovisi o primijenjenoj dozi i u rasponu je od 27 % do 80 %. Ne vezuje se za proteine plazme i većinom se eliminira bubrezima. Zbog toga je potreban oprez kod njegove primjene u bolesnika s bubrežnim bolestima. Nije dokazan metabolizam putem jetrenih enzima. Najčešće nuspojave gabapentina su iscrpljenost, omaglica, ataksija, nistagmus, pospanost i mišićna bol (32). Iako se kod ovog lijeka mišićna bol navodi kao jedna od nuspojava, ne dovodi do rabdomiolize. Rabdomioliza je i kod ovog antiepileptika navedena u brojnim pojedinačnim slučajevima, a mehanizam nastanka je nepoznat. Kao što je već navedeno, gabapentin djeluje na kalcijevske voltažne kanale, što dovodi do smanjenog ulaska kalcija u stanice. Moguće je da ometanjem rada mišićnih stanica dovodi do rabdomiolize, unatoč tome što su istraživanja pokazala da su ti kanali manje osjetljivi na gabapentin od onih u živčanim stanicama (33). U svakom slučaju, kod primjene gabapentina, kao i kod ostalih antiepileptika treba biti oprezan i pomisliti na razvoj rabdomiolize ako se pacijent javi s bolovima u mišićima, tamno obojenim urinom i povišenjem CK.

## 5. Antipsihotici

Kao što im i samo ime govori, antipsihotici su lijekovi koji se primarno koriste u liječenju shizofrenije i bipolarnog poremećaja kako bi se smanjila psihoza. Kao "off label" lijekovi primjenjuju se i u terapiji raznih drugih psihijatrijskih stanja kao što su depresija, pervazivni razvojni poremećaji, demencija, poremećaj spavanja i opsesivno-kompulzivni poremećaj. Postoji nekoliko načina podjela ovih lijekova ali najčešće se koristi ona koja ih dijeli na tipične i atipične. Karakteristika svih antipsihotika je da se vežu za dopaminske receptore u mozgu, antagoniziraju ih i tako ostvaruju svoje učinke. Atipični djeluju i na serotoninske receptore, većinom antagonistički. Glavni predstavnici skupine tipičnih antipsihotika su klorpromazin i haloperidol, a među atipične spadaju klopazin, olanzapin, paliperidon, risperidon i brojni drugi. Klinički je razlika između dvije glavne skupine ta da tipični pri indiciranim dozama imaju puno više nuspojava, posebno ekstrapiramidalnih sindroma u koje spada diskinezija i neuroleptički maligni sindrom. Osim navedenih, moguće nuspojave primjene ovih lijekova su povišenje prolaktina (koje može dovesti do galaktoreje, ginekomastije, osteoporoze) i inzulinska rezistencija, koja dovodi do poremećaja u regulaciji šećera u krvi, dobitka na tjelesnoj težini i povišenja masnoća u krvi (34). Već spomenuti maligni neuroleptički sindrom potrebno je opisati jer je to stanje relativno česta nuspojava primjene antipsihotika, a svojom kliničkom prezentacijom često može izgledati kao rabdomioliza. Kao posljedica masivne blokade dopaminskih receptora dolazi do rigidnosti mišića, povišuje se CK, ali oni uz to imaju i autonomnu nestabilnost, povišenje temperature i kognitivne promjene. Prema nekim istraživanjima rabdomioliza uzrokovana antipsihoticima je treći razlog rabdomiolize uzrokovane supstancama, iza statina i alkohola. Među antipsihoticima ju najčešće uzrokuje kvetiapin, koji se zapravo i najčešće primjenjuje u liječenju.

Postoje dvije teorije o tome na koji način antipsihotici uzrokuju rabdomiolizu. Jedna opisuje mehanizam djelovanja putem serotoninskih receptora, a druga putem dopaminskih. Blokirajući serotoninske receptore u mišićnim stanicama, lijekovi kao što su paliperidon, ziprasidon, asenapin i brojni drugi dovode do poremećenog metabolizma glukoze, što dovodi do povećane propusnosti membrane mišićnih stanica i porasta kreatin-kinaze. U drugoj teoriji se kao uzrok rabdomiolize opisuje anti-dopaminergičko

djelovanje koje dovodi do prekomjernih nevoljnih pokreta. Prema toj teoriji bi lijekovi kao klozapin i kvetiapin koji imaju manje djelovanja na dopaminske receptore u mozgu rjeđe dovodili do porasta kreatin kinaze.

Čimbenici koji bi mogli predstavljati povećan rizik za razvoj rabdomiolize u pacijenata liječenih antipsihoticima nisu poznati, kao što nije poznat ni točan mehanizam nastanka. Oko 10 % pacijenata koji na hitni prijem dolazi zbog rabdomiolize kao uzrok ima liječenje antipsihoticima (35). To je podatak koji bi trebao upozoriti na veći oprez pri njihovoj primjeni ali i na potrebu da se istraže rizični čimbenici i mehanizmi nastanka rabdomiolize uzrokovane ovom skupinom lijekova.

## 6. Antihistaminici

Antihistaminici su velika skupina lijekova koji se po svojim učincima i nuspojavama dijele na tri generacije. Najčešće su indicirani u liječenju alergijskih bolesti. Antihistaminici prve generacije imaju puno više nuspojava i manju učinkovitost (36). Rabdomioliza nastaje kao nuspojava predoziranja antihistaminicima prve generacije, pa će u ovom radu biti opisana samo ta podskupina. Nazivaju se i sedirajući antihistaminici zbog svog učinka na receptore u mozgu. Od blažih nuspojava pri njihovoj primjeni mogu se javiti pospanost, omaglica, glavobolja, konstipacija i gubitak apetita. Među teže, ali i rjeđe nuspojave spadaju srčane aritmije, produljenje QT intervala, poremećaji krvnih stanica i toksična psihoza. Svoje učinke ostvaruju djelovanjem na H1 receptore. Osim alergija, mogu se koristiti i u terapiji nesanice, kinetoza, distonija i brojnih drugih stanja. Metaboliziraju se u jetri putem citokroma P450 i djeluju kao kompetitivni inhibitori enzima CYP 2D6 (37). Slučajevi rabdomiolize koji su opisani u literaturi su posljedica predoziranja difenhidraminom ili doksilaminom. Takva predoziranja najčešće nastaju pri pokušajima samoubojstva. Mehanizam kojim uzrokuju rabdomiolizu nije u potpunosti razjašnjen. Istraživanja na životinjskim modelima su pokazala da histamin ima stimulirajući učinak na Na/K pumpu membrane mišićnih stanica, i u takvom slučaju antihistaminici sprječavaju njezine učinke i djeluju na razine natrija ali i kalcija u stanici. Povišenje razina kalcija u stanicama dovodi do aktivacije proteolitičkih enzima i dolazi do ozljede stanice (38).

## 7. Izonijazid

Izonijazid je lijek koji se koristi u liječenju tuberkuloze kao prva linija terapije u kombinaciji s etambutolom, rifampicinom ili pirazinamidom. Djeluje na mikobakterije koje se brzo umnožavaju, dok je manje djelotvoran kod onih koje su u latentnom stanju. Najčešće se primjenjuje peroralnim putem, brzo se apsorbira, i vrlo mali dio se vezuje za proteine plazme. Metabolizira se u jetri i izlučuje bubrezima. Metabolizam se odvija putem acetilacije kojom nastaju toksični međuprodukti kao što je hidrazin. Upravo zbog toga jedna od opasnih nuspojava izonijazida je jetrena toksičnost (39). Otprilike 3% pacijenata koji imaju predoziranje ovim lijekom prezentira se sa simptomima rabdomiolize (40). Opisani su i slučajevi u kojima je nastala pri normalnim terapijskim dozama izonijazida. Iako točan mehanizam nastanka rabdomiolize nije poznat, na hepatocitima miša dokazano je da hidrazin inhibira mitohondrijski kompleks C2 i u kombinaciji s inhibitorima mitohondrijskog C1 kompleksa dovodi do oštećenja stanica. Kada bi izonijazid na isti način djelovao na mišićne stanice, to bi mogao biti uzrok smanjenog stvaranja ATP-a i posljedično rabdomiolize uzrokovane ovim lijekom (41).

## 8. Interferon

Interferoni su citokini koji se kao odgovor na različite patogene izlučuju iz stanica ljudskog organizma. Njihova primjena je indicirana u liječenju različitih bolesti među kojima su hepatitis C, multipla skleroza, tumori i granulomatozne bolesti. U ovom tekstu bit će opisani interferon  $\alpha$  i interferon  $\beta$ . Vezivanje interferona na receptore na površini stanica aktivira JAK/STAT signalni put što dovodi do promjene genske ekspresije. Interferon  $\alpha$  se primjenjuje u liječenju virusnog hepatitisa i raznih tumora. Ima antiproliferativne i antivirusne učinke (42). Interferon  $\beta$  se primjenjuje u liječenju multiple skleroze i hepatitisa C (43). Najčešće nuspojave su simptomi kao kod gripe, sa zimicama, bolovima u mišićima i glavoboljom. Kod supkutano primijenjenog lijeka često se pojavljuje lokalna reakcija. Rabdomioliza se kao nuspojava primjene interferona češće opisuje kod primjene interferona  $\alpha$ , dok u slučaju interferona  $\beta$  u literaturi postoji samo 3 slučaja, i to kod pacijenata liječenih od multiple skleroze (44-46). Mehanizam nastanka rabdomiolize uzrokovane interferonima nije poznat.

## 9. Trabektedin

Trabektedin je protutumorski lijek koji se koristi kao druga ili viša linija terapije u liječenju sarkoma mekih tkiva i u liječenju karcinoma jajnika. Svoje antiproliferativne učinke ostvaruje na više načina. Djeluje na same tumorske stanice tako da onemogućava transkripciju, stimulira razgradnju RNA polimeraze i onemogućava popravke DNA. Osim toga djeluje i na mikrookoliš tumorskih stanica što smanjuje lučenje proupalnih citokina i faktora rasta bitnih za tumorski rast (47). Metabolizira putem citokroma P-450. Najčešće nuspojave prilikom primjene trabektedina su mučnina, povraćanje, opća slabost, neutropenija, anemija i povišenje jetrenih enzima u krvi (48). Akutno oštećenje jetre je jedna od teških i po život opasnih nuspojava ovog lijeka, a prevenira se intravenskom primjenom 20 mg deksametazona ili nekog drugog kortikosteroida 30 minuta prije same primjene trabektedina (49). U 0.7% pacijenata koji primaju trabektedin se kao nuspojava razvija rabdomioliza. Nije poznato na koji način ju uzrokuje, ali se zna da inhibitori enzima CYP 3A4 povisuju koncentracije ovoga lijeka u krvi i da je njihova istovremena primjena čimbenik rizika. Oštećenje jetrene funkcije koje smanjuje metabolizam trabektedina bi tako moglo pogodovati razvoju rabdomiolize (50).



## 10. Zaključak

U ovom radu naveli smo samo neke od brojnih lijekova za koje je poznato da uzrokuju rabdomiolizu. Koliko je to poznato opisani su i patogenetski mehanizmi kojim oni dovode do ovog opasnog kliničkog sindroma.

**Tablica 2.** Lijekovi i patogenetski mehanizmi kojima uzrokuju rabdomiolizu

Lijek	Patogenetski mehanizam nastanka rabdomiolize
Statini	Smanjeno stvaranje ATP-a u mitohondrijima, smanjenje koncentracije koenzima Q10, utjecaj na stanične GTP-aze, imunosno posredovana nekrotizirajuća miopatija
Valproična kiselina	Inhibicija beta oksidacije masnih kiselina, smanjenje razina karnitina i djelovanje na karnitin palmitoil transferazu
Levetiracetam	Agonist acetilkolinških receptora - iscrpljenje mišićnih stanica
Fenitoin	Hipersenzitivni sindrom
Gabapentin	Nije poznat - moguće djelovanje na kalcijске kanale
Antipsihotici	Djelovanje na serotoninške i dopaminske receptore
Antihistaminici (doksilamin, difenhidramin)	Djelovanje na funkciju Na/K crpke
Izonijazid	Nije poznat - moguć učinak na enzime u mitohondrijskom respiracijskom lancu
Interferon	Nije poznat
Trabektedin	Nije poznat

Kao prvi primjer opisani su statini. To je velika skupina lijekova koji se koriste u prevenciji koronarne bolesti srca i cerebrovaskularne bolesti, a svoje učinke ostvaruju djelovanjem na HMG-CoA reduktazu. Statinima inducirana miopatija je nuspojava koja često dovodi do odustajanja od liječenja. Upravo zbog toga što je toliko česta, o patofiziološkim mehanizmima statinima uzrokovane rabdomiolize zna se puno više nego što je to slučaj s ostalim lijekovima. Postoje brojna objašnjenja, a stvarni mehanizam razvoja ove nuspojave je vjerojatno kombinacija djelovanja na mitohondrijsko stvaranje ATP-a, na sintezu molekula inhibicijom enzima HMG-CoA reduktaze i općenito

djelovanjem na stanični metabolizam. Za razliku od statina, koji svi imaju istu ciljnu molekulu na koju djeluju, antiepileptici su velika skupina u kojoj svaki lijek ima svoj mehanizam djelovanja, put metabolizma i izlučivanja iz organizma. Zbog toga su u ovom radu levetiracetam, valproična kiselina, fenitoin i gabapentin opisani svaki zasebno. Svi se koriste u liječenju epilepsija, iako postoje i razna druga stanja koja se učinkovito liječe njihovom primjenom. Tako se primjerice gabapentin koristi u liječenju neuropatske boli, a valproična kiselina u liječenju bipolarnog poremećaja. Postoji više mehanizama kojima bi valproična kiselina mogla uzrokovati rabdomiolizu. Inhibira  $\beta$ -oksidaciju masnih kiselina što smanjuje razinu ATP-a u stanicama. Budući da smanjuje razine karnitina i djeluje na karnitin-palmitoil transferazu poseban je oprez potreban kod pacijenata koji imaju simptome ili je poznato da imaju metabolički poremećaj s manjkom ovog enzima. Mehanizmi su kod ostala tri opisana antiepileptika manje poznati. Levetiracetam možda djeluje kao agonist acetilkolinških receptora što dovodi do iscrpljenja mišićnih stanica i nedostatka ATP-a. Rabdomioliza uzrokovana primjenom fenitoina u literaturi je najviše opisivana u sklopu hipersenzitivnog sindroma, dok neki drugi mehanizmi kojima ju fenitoin uzrokuje nisu poznati. Gabapentin inače djeluje na kalcijeve voltažne kanale u mozgu, pa je moguće da djelovanjem na slične kanale na mišićnim stanicama ometa njihov rad. Antipsihotici, lijekovi koji se najčešće koriste za liječenje shizofrenije i bipolarnog poremećaja, uz statine su jedan od najčešćih uzroka statinima inducirane rabdomiolize. Ostvaruju svoje učinke djelovanjem na dopaminske i serotoninske receptore. To bi mogao biti i mehanizam kojim oni uzrokuju rabdomiolizu, ali o tome postoje samo teorije. Antihistaminici se najčešće koriste u liječenju alergijskih stanja. Postoje tri generacije, a u ovom radu je opisana samo prva budući da su slučajevi rabdomiolize opisani samo kod primjene doksilamina i difenhidramina, antihistaminika prve generacije. Rabdomioliza je kod ovih lijekova opisana samo u slučaju predoziranja. Prema nekim istraživanjima antihistaminici utječu na funkciju Na/K crpke što dovodi do disfunkcije mišićnih stanica. Isoniazid je antituberkulozni lijek koji rabdomiolizu može uzrokovati u 3% slučajeva predoziranja, ali isto tako, iako puno rjeđe, i u terapijskim dozama. Mehanizam kojim ju uzrokuje nije poznat, ali se zna da jetrenu toksičnost uzrokuju njegovi metaboliti inhibicijom enzima u mitohondrijskom respiracijskom lancu. Na isti način bi mogao dovesti do smanjenog iskorištavanja energije u mišićnim stanicama. Interferoni se koriste

u liječenju virusnih hepatitisa, tumora i multiple skleroze. Opisani su brojni slučajevi rabdomiolize uzrokovane ovim lijekovima ali nije poznato na koji način ju uzrokuju. Trabektedin se primjenjuje u liječenju mekotkivnih sarkoma i karcinoma jajnika i posljednji je opisani lijek u ovom radu. Rabdomioliza je registrirana kao nuspojava trabektedina, ali kao ni kod interferona, patogenetski mehanizam nastanka nije poznat.

Iako točan mehanizam razvoja rabdomiolize nije opisan za svaki od navedenih lijekova, ovim radom ostvaruje se pregled onog što se do sada zna i što je opisano u literaturi o toj temi. Potrebno je dalje istražiti čimbenike rizika i mehanizme kojima ovi lijekovi uzrokuju rabdomiolizu, kako bi se njezin razvoj i potencijalno smrtni ishodi mogli predvidjeti i prevenirati.

## 11. Zahvale

Prije svega, zahvaljujem doc.dr.sc. Nataliji Dedić Plavetić na mentorstvu, pristupačnosti, savjetovanju i angažmanu pri izradi ovog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima, koji su uvijek bili moj uzor, na bezuvjetnoj podršci i ljubavi.

Hvala svim ostalim članovima moje obitelji koji su bili uz mene i svim prijateljima koji su uljepšali i olakšali ovaj put.

Posebno zahvaljujem mom suprugu Filipu na strpljenju, potpori i ljubavi te sinu Roku, koji je moja najveća motivacija u životu.

## 12. Literatura

1. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Ochsner J.* 2015; 15(1): 58-69.
2. Stahl, K., Rastelli, E., & Schooser, B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol.* 2019 Jan 7. doi: 10.1007/s00415-019-09185-4. [Epub ahead of print]
3. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care.* 2005; 9(2): 158–169.
4. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care.* 2016; 20:135.
5. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014. 88: 3-11.
6. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J i sur. Effect of Statins on Skeletal Muscle Function. *Circulation.* 2012; 127:96–103.
7. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(20): 2395-2410.
8. Nguyen KA, Li L, Lu D, Yazdanparast A, Wang L, Kreutz RP i sur. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74(9): 1099-1109.
9. Schirris, TJ, Renkema GH, Ritschel, T, Voermans NC, Bilos A, van Engelen BG i sur. Statin-Induced Myopathy Is Associated with Mitochondrial Complex III Inhibition. *Cell Metab.* 2015; 22(3): 399-407.
10. Desbats MA, Lunardi G, Doimo M, Trevisson E, Salviati L. Genetic bases and clinical manifestations of coenzyme Q10 (CoQ 10) deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38: 145–156.
11. Skarlovnik A, Janić M, Lunder M, Turk M, Šabovič M. Coenzyme Q10 supplementation decreases statin-related mild-to-moderate muscle symptoms: a randomized clinical study. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2183-8.
12. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P i sur. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90:24–34.

13. Sakamoto K, Kimura J. Mechanism of Statin-Induced Rhabdomyolysis. *J Pharmacol Sci.* 2013; 123(4): 289-94.
14. Babu S, Li Y. Statin induced necrotizing autoimmune myopathy. *J Neurol Sci.* 2015 Apr 15; 351(1-2): 13-17.
15. Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic Drugs -- A Review. *Pediatr Ann.* 2015; 44(2): e36-42.
16. Lyseng-Williamson KA; Levetiracetam. A Review of its Use in Epilepsy. *Drugs* 2011; 71(4): 489-514.
17. Mbizvo GK., Dixon P, Hutton JL, Marson AG. The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look. *Int J Neurosci.* 2014; 124(9): 627-34.
18. Akiyama H, Haga Y, Sasaki N, Yanagisawa T, Hasegawa Y. A case of rhabdomyolysis in which levetiracetam was suspected as the cause. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2014; 2: 152-5.
19. Incecik F, Herguner OM, Besen S, Altunbasak S. Acute rhabdomyolysis associated with levetiracetam therapy in a child. *Acta Neurol Belg.* 2016; 116(3): 369-70.
20. Rastogi V, Singh D, Kaur B, Arora P, Gadikota JP. Rhabdomyolysis: A Rare Adverse Effect of Levetiracetam. *Cureus.* 2018; 10(5): e2705.
21. Carnovale C, Gentili M, Antoniazzi S, Clementi E, Radice S. Levetiracetam-induced rhabdomyolysis: Analysis of reports from the Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System database. *Muscle Nerve.* 2017; 56(6): E176-E178.
22. Monti B, Polazzi E, Contestabile A. Biochemical, Molecular and Epigenetic Mechanisms of Valproic Acid Neuroprotection. *Curr Mol Pharmacol.* 2009; 2(1):95-109.
23. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK i sur. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2013; 23(4): 236–241.

24. Silva MF, Aires CC, Luis PB, Ruiter JP, IJlst L, Duran M i sur. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: A review. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31(2): 205-16.
25. Meyer S, Martin T, Löffler G, Gortner L. Severe Rhabdomyolysis Caused by Valproic Acid in a Neonate with Seizures and Chromosomal Abnormalities. *Klin Padiatr.* 2011; 223(7): 434-5.
26. Kottlors M, Jaksch M, Ketelsen UP, Weiner S, Glocker FX, Lücking CH. Valproic acid triggers acute rhabdomyolysis in a patient with carnitine palmitoyltransferase type II deficiency. *Neuromuscul Disord.* 2001; 11(8): 757-9.
27. Hesselink JMK, Kopsky, DJ. Phenytoin: 80 years young, from epilepsy to breast cancer, a remarkable molecule with multiple modes of action. *J Neurol.* 2017; 264: 1617.
28. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016; 22(1 Epilepsy): 132-56.
29. Kim H, Jo S, Won Park K, Han SH, Lee SA. A Case of Phenytoin-induced Rhabdomyolysis in Status Epilepticus. *J Epilepsy Res.* 2016 Jun; 6(1): 36–38.
30. Engel JN, Mellul VG, Goodman DB. Phenytoin hypersensitivity: A case of severe acute rhabdomyolysis. *Am J Med.* 1986; 81(5): 928-30.
31. Ghannam M, Mansour S, Nabulsi A, Abdoh Q. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome after phenytoin administration in an adolescent patient: a case report and review of literature. *Clin Mol Allergy.* 2017; 15: 14.
32. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother.* 2016; 16(11): 1263-1277.
33. Choi MS, Jeon H, Kim HS, Jang BH, Lee YH, Park HS i sur. A case of gabapentin-induced rhabdomyolysis requiring renal replacement therapy. *Hemodial Int.* 2017; 21(1): E4-E8.
34. Meltzer HY. Update on Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. *Annu Rev Med.* 2013; 64: 393-406.
35. Packard K, Price P, Hanson A. Antipsychotic Use and the Risk of Rhabdomyolysis. *J Pharm Pract.* 2014; 27(5): 501-12.

36. Church MK, Church DS. Pharmacology of Antihistamines. *Indian J Dermatol.* 2013; 58(3): 219–224.
37. Armstrong SC, Cozza KL Antihistamines. *Psychosomatics.* 2003; 44(5): 430-4.
38. Khosla U, Ruel KS, Hunt DP. Antihistamine-induced Rhabdomyolysis. *South Med J.* 2003; 96(10): 1023-6.
39. Fernandes GFDS, Salgado HRN, Santos JLD. Isoniazid: A Review of Characteristics, Properties and Analytical Methods. *Crit Rev Anal Chem.* 2017; 47(4): 298-308.
40. Panganiban LR, Makalinao IR, Corte-Maramba NP. Rhabdomyolysis in isoniazid poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001; 39(2): 143-51.
41. Lee KK, Fujimoto K, Zhang C, Schwall CT, Alder NN, Pinkert CA i sur. Isoniazid-induced cell death is precipitated by underlying mitochondrial complex I dysfunction in mouse hepatocytes. *Free Radic Biol Med.* 2013; 65: 584-594.
42. El-Baky NA, Redwan EM. Therapeutic Alpha-Interferons Protein: Structure, Production, and Biosimilar. *Prep Biochem Biotechnol.* 2015; 45(2): 109-27.
43. Haji Abdolvahab M, Mofrad MR, Schellekens H. Interferon Beta: From Molecular Level to Therapeutic Effects. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2016; 326: 343-72.
44. Gavigan G, McEvoy A, Young V. Acute Rhabdomyolysis as a Complication of Interferon Treatment for Stage IIIc Melanoma. *J Cutan Med Surg.* 2014; 18(4): 277-9.
45. Lunemann J, Kassim N, Zschenderlein R, Zipp F, Schwarzenberger B. Rhabdomyolysis during interferon- $\beta$  1a treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72(2): 274.
46. Dalbjerg SM, Tsakiri A, Frederiksen JL. Rhabdomyolysis following interferon-beta treatment in a patient with multiple sclerosis – A case report. *Mult Scler Relat Disord.* 2016; 8: 93-5.
47. Larsen AK, Galmarini CM, D’Incalci, M. Unique features of trabectedin mechanism of action. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Apr;77(4):663-71.
48. Carter NJ, Keam SJ. Trabectedin: a review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs.* 2007; 67(15): 2257–2276.
49. Yondelis SmPC 1mg, prašak za koncentrat za infuziju, 7.ožujak 2012.



50. Grosso F, D'Incalci M, Cartoafa M, Nieto A, Fernández-Teruel C, Alfaro V i sur. A comprehensive safety analysis confirms rhabdomyolysis as an uncommon adverse reaction in patients treated with trabectedin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012; 69(6): 1557–1565.

## 13. Životopis

Rođena sam 7.5.1993. u Zadru, gdje sam završila Osnovnu školu Šimuna Kožičića Benje i potom Gimnaziju Jurja Barakovića, matematički smjer. Pohađala sam i Glazbenu školu Blagoja Berse.

Medicinski fakultet upisala sam 2012. godine. Akademske godine 2015./2016. bila sam demonstratorica na Katedri za histologiju i embriologiju, 2016./2017 na Katedri za mikrobiologiju s parazitologijom, a 2018./2019. na kolegiju Klinička propedeutika. U 2018. godini prisustvovala sam i predstavljala poster na Simpoziju i godišnjem sastanku Hrvatskog društva za internističku onkologiju. Poster je bio odabran kao jedan od tri najbolja na simpoziju.

Služim se engleskim i talijanskim jezikom.