

# رابدومیولیز ناشی از داروها

دکتر ناهید نیات دوست

کارشناس امور دارویی

همات<sup>۱</sup> به عنوان توکسین سلولهای توبولی با مکانیسمهای انتقال تداخل می‌یابد. از طرفی، در اثر تکه‌های میوگلوبین و کریستالهای اسید اوریک انسداد توبولی نیز ممکن است بروز کنند (۱،۳).

رابدومیولیز با طیف وسیعی از یافته‌های بالینی و شیمیایی همراه است. مشخصات کلاسیک شامل تورم، ضعف، سفتی و درد عضلانی و ادرار تیره رنگ بوده و افزایش دمای بدن و اختلالات گوارشی نیز ممکن است وجود

رابدومیولیز (Rhabdomyolysis) سندرم بالینی جدی و گاهی کشنده است که بالیز سلولهای عضله اسکلتی و رهایی محتویات داخل سلولی از جمله میوگلوبین به فضای خارج سلولی مشخص می‌شود. رهایی مقادیر زیاد اجزای داخل سلولی به خصوص میوگلوبین می‌تواند منجر به نارسایی حاد کلیوی شود (۱،۲،۳،۴،۵). در توبولهای کلیوی، میوگلوبین تحت شرایط اسیدی ( $pH < 5/6$ ) به فری همات (Ferrihemate) و گلوبین تجزیه می‌شود. فری

داشته باشد. با این حال، یافته‌های بالینی متفاوت بوده و در همه بیماران ممکن است وجود نداشته باشد. مقادیر کراتین فسفوکیناز سرم (CPK) حساسترین شاخص آسیب عضلانی بوده و یک افزایش ۴ برابر یا بیشتر نسبت به حد نرمال بدون شواهدی مبنی بر آسیب بافت مغزی یا قلبی تشخیص رابدومیولیز را مسجل می‌سازد. سایر یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی شامل افزایش غلظت‌های میوگلوبین سرمی، میوگلوبینوری، هیپوکسمی، هیپرفسفاتی، هیپراوریسمی و افزایش BUN می‌باشد که از این میان غیر از CPK و میوگلوبین سایر آزمون‌های آزمایشگاهی شاخص حساس در تعیین آسیب عضلانی به شمار نمی‌آیند. برای تشخیص دقیق وجود نکروز میوسیت در بیوپسی عضلانی نیز مفید است (۱، ۴، ۶).

رابدومیولیز ممکن است انتشار یافته و یا به گروه‌های خاصی از عضلات و معمولاً عضلات وضعیتی (Postural) ران و ساق پا محدود شود. مبهم بودن علایم، تشخیص صحیح را مشکل می‌سازد ولی تشخیص دقیق جهت پیش‌گیری از عوارض نارسایی کلیوی و ایست قلبی اهمیت دارد چرا که نارسایی کلیوی در ۳۰ درصد بیماران مبتلا به رابدومیولیز روی می‌دهد و رابدومیولیز یک عامل علنی در ۸ درصد موارد نارسایی حاد کلیوی است (۴).

روش‌های تصویری که در تشخیص رابدومیولیز کاربرد دارند شامل سونوگرافی، MRI، اسکن تکنسیم و CT می‌باشد که در یک مطالعه مقایسه‌ای بیشترین حساسیت به MRI و سپس به ترتیب به CT و سونوگرافی مربوط بوده است (۴).

## اتیولوژی

علتهای احتمالی زیادی در بروز رابدومیولیز دخالت دارند که شایعترین آنها تروما، فعالیت شدید، صرع و مصرف الکل می‌باشد. عفونت، توکسین‌ها و داروها نیز از عوامل شناخته شده رابدومیولیز هستند. در سالهای اخیر داروها اهمیت بیشتری یافته و در یک مطالعه، داروها و الکل عامل ۸۱ درصد موارد رابدومیولیز معرفی شده‌اند (۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷). خطرات آسیب‌ناشی از داروها در حضور نارسایی کلیوی و هیپوتیروئیدیسم افزایش می‌یابد (۵، ۶). هیپوناترمی ناشی از مسمومیت با آب و فاکتورهای تسریعی آن نظیر هیپوکالمی، حرکات دیستونیک و هیپرترمی نیز مطرح شده‌اند (۲). به علاوه، بیحرکتی طولانی را نیز باید به عنوان عاملی دیگر در نظر گرفت (۴). از سوی دیگر، گفته می‌شود رابدومیولیز می‌تواند با موتاسیونهای mtDNA و اختلالات متابولیک ارثی گلیکولیز، گلیکوژنولیز و اکسیداسیون اسید چرب، نقص کوآنزیم عضلانی Q و همچنین میوپاتی میتوکندریایی و دیستروفی‌های عضلانی در ارتباط باشد (۶، ۸).

فهرستی از شایعترین علتهای رابدومیولیز در جدول [۱] آمده است (۴).

## داروها

چندین دارو با عارضه رابدومیولیز همراه هستند که "استاتین‌ها" یا داروهای مهارکننده ۳- هیدروکسی - ۳- متیل گلووتاریل کوآنزیم A (HMG-CoA) - ردوکتاز (آنزیم محدودکننده سرعت در سنتز کلسترول) مهمترین آنها می‌باشند. مکانیسم ایجاد عارضه توسط این

## جدول ۱ - علل شایع رابدومیولیز

- آسیب عضلانی مستقیم
- آسیب عضلانی ایسکمیک
- فشار (شامل کوما و بی‌حرکتی طولانی)
- انسداد عروقی
- فعالیت عضلانی شدید
- حملات صرع
- دو ماراتن
- میوزیت التهابی
- ایمنی: در ماتومیوزیت، پای میوزیت
- عفونت: انفلونزا، ویروس کوکساکسی
- coxsackie
- اختلالات متابولیک
- هیپوکالمی، هیپوفسفاتی
- نقص‌های مادرزادی متابولیسم کربوهیدرات:
- سندرم McArdle
- کمبود فسفوفروکتوکیناز
- توکسین‌ها
- الکل، منوکسید کربن، هرویین
- مهار کننده‌های ۲ - هیدروکسی - ۳ متیل
- گلووتاریل کوانزیم A ردوکتاز (استاتین‌ها)
- کلو فیبرات
- هیپریپرکسی بدخیم
- سندرم نورولپتیک بدخیم
- حمله فنوکروموسیتوم

(کوآنزیم Q) را به عنوان یک جز مهم سیستم انتقال الکترون در غشای میتوکندریایی و دخیل در تولید آدنوزین تری فسفات مهار می‌سازند. به نظر می‌رسد ذخایر ناکافی کوآنزیم Q ممکن است از طریق تداخل با تولید انرژی سلولی منجر به مرگ سلولی و رابدومیولیز شود (۱،۹). همچنین پیشنهاد شده است که هرچند هپاتوسیت‌ها محل اثر درمانی این داروها هستند ولی ماهیت چربی دوستی برخی از آنها موجب بازجذب توسط انواع مختلف سلولها از جمله میوسیت‌ها می‌شود. علاوه بر این، نظریه تداخل با ظهور ژنهای کد کننده پروتئین‌های دخیل در تخریب داخلی سلولی در مورد برخی استاتین‌ها ارایه شده است (۷). عده‌ای از محققان اثبات نموده‌اند که میوپاتی عضلانی-اسکلتی یک اثر گروهی و وابسته به دوز استاتین‌ها (از جمله لواستاتین، سیمواستاتین، آترواستاتین و سریواستاتین) است، ولیکن در تعداد گزارشهای مربوط به دو داروی اول بیشتر بوده است. هر چند شیوع رابدومیولیز در صورت مصرف استاتین‌ها به تنهایی کم است، افزایش خطر بروز آن در صورت مصرف همزمان با داروهای دیگر نظیر سیکلوسپورین، جمفیبروزیل، اریترومايسين، نیاسین و ضد قارچهای آزول (مثل ایتراکونازول) به وضوح ثابت شده است. مکانیسم این تداخل‌ها کاملاً شناخته نشده است ولی از آنجا که متابولیسم استاتین‌ها به‌طور عمده کبدی بوده (به استثنای پراواستاتین Pravastatin که متابولیسم کبدی - کلیوی دارد) و اتصال پروتئینی زیادی دارند، به نظر می‌رسد تداخل فوق در یکی از این دو مسیر رخ دهد (۱،۷،۹،۱۰).

داروها به وضوح درک نشده است، هرچند یک اثر سمی مستقیم روی میوسیت‌ها مطرح شده است. نتایج تحقیقات London و همکاران حاکی از این نظریه است که داروهای پایین آورنده چربی، ساختار کلاسترول غشای عضلانی را از هم گسیخته و موجب 'شناوری غشا' می‌شوند. شواهدی در انسان وجود دارد که این داروها با وقفه سنتز کلاسترول، تولید Ubiquinone

لواستاتین، سیمواستاتین و آترواستاتین توسط ایزوآنزیم CYP3A4 سیستم میکروزمی P450 و فلواستاتین (Fluastatin) به طور عمده توسط CYP2C کبدی متابولیزه می‌شوند. داروهای که سیستم سیتوکروم P450 را مهار می‌کنند می‌توانند موجب افزایش مقادیر استاتین شوند (۱،۷،۱۱). شواهدی وجود دارد که این داروها تا حدی اثرات میوتوکسیک استاتین‌ها را تقویت می‌کنند. ثابت نشده که جمفیروزیل در صورت مصرف همزمان، غلظت پلاسمایی لواستاتین را افزایش دهد اما در مورد سیکلوسپورین شواهدی مبنی بر افزایش غلظت پلاسمایی استاتین‌ها وجود دارد. سیکلوسپورین ممکن است کلیرانس کبدی یا اثر عبور اول آنها را کاهش دهد (۱).

فیبرات‌ها (از جمله کلوفیبرات) به تنهایی نیز یکی از داروهای ایجاد کننده رابدومیولیز شناخته شده‌اند (۳،۶).

مسمومیت و رابدومیولیز ناشی از افزوده شدن اریترومایسین به برنامه درمانی طولانی مدت با لواستاتین به کرات در مقالات پزشکی گزارش شده است. اریترومایسین می‌تواند با غیرفعال سازی آنزیم میکروزمی P450 کبدی به خصوص ایزوآنزیم CYP3A4 موجب تجمع لواستاتین تا مقادیر سمی شود، همچنین نظریه جابه‌جایی لواستاتین از جایگاه‌های اتصال آلبومینی توسط اریترومایسین نیز آرایه شده، اما این مکانیسم کمتر محتمل است. کلاریترومایسین از دیگر آنتی بیوتیک‌های ماکرولیدی هستند که رابدومیولیز ناشی از مصرف توأم آنها با لواستاتین گزارش شده است. کلاریترومایسین همانند اریترومایسین

می‌تواند غلظت داروهای را که از راه کبد حذف می‌شوند، بواسطه مهار متابولیسم آنها توسط سیستم سیتوکروم P450 افزایش دهد اما اریترومایسین سیستم سیتوکروم P450 را مهار نمی‌کند. با این حال از آنجا که اریترومایسین و سایر آنتی بیوتیک‌های ماکرولیدی به طور عمده کلیرانس کبدی داشته ولی از طریق صفرا دفع می‌شوند، این امر ممکن است مسیر بالقوه‌ای در ایجاد تداخل با لواستاتین باشد که تایید این فرضیه مطالعات بیشتری را طلب می‌کند (۱،۱۰). گزارش‌هایی مبنی بر ایجاد رابدومیولیز در صورت مصرف همزمان آترواستاتین با جمفیروزیل و اریترومایسین نیز وجود دارد (۹).

میبفرادیل (Mibefradil) یک آنتاگونیست کانال کلسیم است که تا مارس ۱۹۹۸ تعداد ۱۹ مورد رابدومیولیز ناشی از مصرف همزمان آن با سیمواستاتین گزارش شده است که از این ۱۹ نفر، ۹ نفر سیکلوسپورین نیز مصرف می‌کرده‌اند. تداخل مذکور با لواستاتین نیز گزارش شده است ولی با سایر مهارکننده‌های HMG-COA رودکتاز گزارش نشده و به نظر می‌رسد بهتر است از مطرف سیمواستاتین با دوز بیش از ۵ میلی‌گرم و لو استاتین با دوز بیش از ۱۰ میلی‌گرم همراه با میبفرادیل اجتناب شود. آزمایش‌های *in vitro* میکروزمهای کبد انسان نشان می‌دهد که ۲۴ ساعت پس از تجویز همزمان این دارو، غلظت سیمواستاتین افزایش می‌یابد. وراپامیل نیز می‌تواند با افزایش غلظت سرمی استاتین‌ها افزایش خطر میالژی و رابدومیولیز را در پی داشته باشد (۷،۱۱). یک گزارش موردی از بروز رابدومیولیز در

پی مصرف همزمان سیمواستاتین و وارفارین وجود دارد که ۷ روز پس از افزوده شدن وارفارین ۵ میلی گرم در روز به برنامه درمانی سیمواستاتین با دوز ثابت ۲۰ میلی گرم در روز بروز کرده و به طور ناگهانی پس از قطع مصرف سیمواستاتین برطرف شده است. پایش دقیق بالینی و آزمایشگاهی در اینگونه بیماران توصیه می شود. به نظر می رسد این تداخل نیز حداقل تا حدودی مربوط به سیستم میکروزمی کبدی باشد. نفازدون از دیگر داروهایی است که تداخل آن نیز با استاتین ها با عارضه رابدومیولیز همراه بوده است (۷).

### سایر داروها

به غیر از داروهای مهارکننده HMG-CoA ردوکتاز داروهای دیگری نیز موجب بروز رابدومیولیز می شوند که از آن میان، گزارشهای موردی بیشتری در مورد اپیویدها وجود دارند. الکل علاوه بر افزایش مقادیر CK، اثر مستقیم میوتوکسیک داشته و موجب آسیب عضلانی در داوطلبان سالم شده است. سایر مکانیسم های پیشنهادی برای اتانول شامل مهار تجمع کلسیم بوسیله رتیکولوم سارکوپلاسمیک، تغییر ویسکوزیته غشا و تغییر در متابولیسم کربوهیدرات میوسیت می باشد. علاوه بر این، مسمومیت با الکل منجر به دوره های عدم تحرک و در نتیجه میونکروز می شود. همچنین در الکی ها کمبود پتاسیم، منیزیم و فسفر به وفور ملاحظه می گردد که می تواند رابدومیولیز را تسریع و حتی ایجاد کند (۳).

مصرف بیش از حدود اپیویدها نیز با رابدومیولیز همراه است. پاتوفیزیولوژی

رابدومیولیز در اعتیاد به هرویین احتمالاً شامل چند علت از جمله اسیدوز، هیپوکسی سیستمیک، هیپوترمی، تحت فشار بودن عضلات و سمیت یا اثر ایمونولوژیک مستقیم آن می باشد. از طرفی، مصرف بیش از حد هرویین می تواند با نارسایی کلیوی همراه با رابدومیولیز، کوآگولاسیون داخل عروقی منتشر و پاراپلژی همراه باشد (۱۲). رابدومیولیز ناشی از سوء مصرف کوکائین نیز به کرات گزارش شده است. در یک مطالعه در ۲۴ درصد مصرف کنندگان کوکائین، این عارضه مشاهده شده است. به نظر می رسد کوکائین نیز علاوه بر اثر میوتوکسیک مستقیم، خاصیت انقباض عروقی نیز دارد که منجر به ایسکمی عضلانی می شود. کوکائین، باز جذب دوپامین را بلوکه نموده و منجر به تخلیه نوراپی نفرین و دوپامین می شود و مصرف مزمن آن ممکن است موجب downregulation رسپتورهای دوپامینی پس سیناپسی در گانگلیول های بازال شده و بیماران را مستعد دیستونی و هیپرترمی سازد (۳).

رابدومیولیز مشاهده شده در سوء مصرف مت آمفتامین نیز به مکانیسمی مشابه با کوکائین نسبت داده شده است. گزارشهای موردی از رابطه بین رابدومیولیز با مت آمفتامین و سایر محرک های وابسته ارابه شده است. مت آمفتامین همانند کوکائین بواسطه خاصیت انقباض عروقی خود، کلیه را مستعد ایسکمی و هیپوکسی می سازد. دهیدراسیون و ادرار اسیدی وضعیت را وخیم تر می نماید. چرا که همان طور که قبلاً اشاره شد در  $\text{pH} < 5/6$  میوگلوبین تجزیه می شود. مصرف کنندگان مت آمفتامین تمایل کمی به نوشیدن مایعات داشته و اغلب دهیدراته

می‌شوند. خواب طولانی مدت در این افراد نیز می‌تواند زمینه‌ساز رابدومیولیز باشد. علت امر، تخلیه احتمالی نوروترانسمیترهای CNS از جمله نوراپی نفرین است. تغییرات ساختمانی دایمی و گذرا در ناقل‌های پیش و پس سیناپسی دوپامین توسط مت‌آمفتامین نیز می‌تواند حالت شبه پارکینسونی بیماران را توجیه کند. این دارو همچنین می‌تواند با تاثیر بر ساختارهای تنظیم دما موجب هیپرترمی شود. Richards و همکاران در یک مطالعه ۵ ساله در مراکز اورژانس آمریکا پس از اثبات وجود ارتباط بین مت‌آمفتامین با رابدومیولیز، اندازه‌گیری رایج مقادیر CK را در بیماران مسموم با مت‌آمفتامین جهت تشخیص رابدومیولیز توصیه می‌کنند (۳).

رابدومیولیز مربوط به هیپوناترمی ناشی از مسمومیت با آب اولین بار در ۱۹۷۹ گزارش شده است. پرنوشی سایکوژنیک در ۲۰-۶/۲ درصد بیماران با اختلال شدید روانی نظیر اسکیزوفرنی و هیپوناترمی شدید در ۱/۴ این بیماران بروز می‌کند. با تصحیح سریع هیپوناترمی، عوارض شدید نورولوژیک و عوارض غیرنورولوژیک مثل رابدومیولیز دیده شده است.

کلوزاپین (Clozapine) یک داروی ضد سایکوز موثر در اسکیزوفرنی مقاوم به درمان است که هر چند نسبت به سایر داروها درمان امید بخش‌تری از نظر کاهش پرنوشی سایکوژنیک است اما به نظر می‌رسد با افزایش به طور نسبی شایع CK همراه باشد. گاهی علیرغم درمان با کلوزاپین، هیپوناترمی ناشی از پرنوشی سایکوژنیک ممکن است بروز کرده و افزایش قابل توجه CK همراه با رابدومیولیز در

غیاب سندرم نورولپتیک بدخیم ظاهر شود. مکانیسم اختلال عملکرد سلول عضلانی ناشی از کلوزاپین به افزایش فعالیت CK نسبت داده شده است که نشانگر قابلیت دارو برای افزایش متناوب نفوذپذیری غشای سلولی به خصوص در عضله اسکلتی از طریق تداخل با پروتئین‌های سیتوکروم P450 یا مهار کالمدولین است، چرا که کلوزاپین یک آنتاگونیست کالمدولین است. نقش احتمالی نیز برای سروتونین پیشنهاد شده است. در هر حال، توصیه می‌شود بیماران مبتلا به هیپوناترمی ناشی از مسمومیت با آب که داروهای ضد سایکوز (از جمله کلوزاپین، اولانزاپین، ملپرون، ریسپریدون و هالوپریدول) دریافت می‌کنند باید به‌طور معمول از نظر غلظت آنزیم‌های عضلانی کنترل شوند تا عوارض ناشی از داروها محدود شود (۲).

پروپوفول (Propofol) یک داروی سداتیو مرکزی عمل‌کننده است که با رسپتورهای گاما آمینوبوتیریک اسید آمینوترانسفراز وارد واکنش می‌شوند. مصرف این دارو در سال ۱۹۹۳ توسط FDA جهت تسکین در صورت استفاده از تهویه مکانیکی و نیز القا و حفظ اثر خواب آوری در بیماران مبتلا به حالت صرعی مقاوم مورد تایید قرار گرفته است. رابدومیولیز و هیپوکسی به عنوان عوارض مهم، انفوزیون طولانی مدت پروپوفول در کودکان شناخته شده‌اند. در این کودکان به خاطر زجر تنفسی و حملات صرع از لوله‌گذاری استفاده شده و دارو جهت تسکین به‌کار می‌رود. مکانیسم تخریب عضلانی ناشناخته است ولی احتمالاً علت وقوع آن در کودکان مربوط به دوزهای زیاد مورد نیاز برای اثر تسکین بخشی و خواب آوری در مقایسه

با بزرگسالان باشد، به خصوص که همزمان چند داروی ضد تشنج هم دریافت می‌شود. همچنین عضلات در حال رشد کودکان ممکن است بیش از بزرگسالان به مسمومیت با پروپوفول حساس باشد. علیرغم اینکه این عارضه در کودکان کاملاً اثبات شده، گزارش موردی از وقوع آن در دو فرد بزرگسال تحت درمان با انفوزیون دوز بالای آب به مدت طولانی نیز داده شده است. رابدومیولیز عضلات اسکلتی-قلبی در این دو بیمار با افزایش کراتین کیناز CK و تروپونین I قلبی (cTnI) همراه بوده است. البته هیچ موردی از آسیب قلبی در موارد رابدومیولیز ناشی از پروپوفول در کودکان اثبات نگردیده است و وقوع عارضه رابدومیولیز در بزرگسالان نیاز به مطالعات بیشتر دارد ولی محققان توصیه می‌کنند تا حصول اطمینان کافی از سلامتی دارو نباید برای تسکین طولانی مدت در کودکان مورد استفاده قرار گیرد (۵،۱۳).

ارتباط بین آمفوتریسین B با رابدومیولیز و میوگلوبینوری اولین بار در ۱۹۷۰ گزارش شد و پس از آن گزارشهای موردی دیگری نیز داده شده است (۱۴).

گزارشهای نادری از وقوع رابدومیولیز در پی مصرف فلوروکینولونها از جمله افلوکساسین و سایر آنتی بیوتیک‌ها از جمله تری متوپریم و سولفامتوکسازول وجود دارد. همچنین مواردی از رابدومیولیز در بیمارانی که ترکیبی از سیپروفیبرات و نورفلوکساسین یا سیپروفیبرات و سیپروفلوکساسین و نیز سیپروفیبرات و ایبوپروفن دریافت می‌کرده‌اند وجود دارد. سیپروفیبرات یک داروی پایین آورنده تری گلیسیرید و کلسترول است و در

مورد اخیر احتمال می‌رود، ایبوپروفن با جابه‌جا کردن سیپروفیبرات باعث افزایش غلظت آن تا مقادیر سمی و ایجاد رابدومیولیز و نارسایی کلیوی شود (۱۵،۱۶).

همچنین گزارشهای موردی از بروز رابدومیولیز حاد در بیماران تحت درمان با انتروفرون  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) وجود دارد و سازندگان دارو تا سال ۱۹۹۷، ۱۱ مورد گزارش بروز رابدومیولیز را از سرتاسر جهان دریافت کرده‌اند. به نظر می‌رسد این عارضه تا حدودی وابسته به دوز باشد. این احتمال باید قبل از شروع برنامه‌های درمانی دوز بالای IFN- $\alpha$  به خصوص در درمان ترکیبی مدنظر باشد و غلظت‌های CK و میوگلوبین اداری باید در حین درمان با IFN- $\alpha$  تحت پایش بوده و در بیمارانی که شواهدی از آسیب عضلانی وجود داشته باشد، مصرف آن قطع گردد (۱۷).

ترلیپرسین (Terlipressin) یک آنالوگ وازوپرسین است که سودمندی آن در درمان هموراژی وسیع گوارشی ثابت شده است. موردی از رابدومیولیز ناشی از انفوزیون این دارو در یک بیمار اورمیک مبتلا به سندرم نفروتیک ثانوی به آمیلوئیدوز نوع AA گزارش شده است که در این مورد افزایش میوگلوبین و CPK وجود رابدومیولیز حاد را تایید نموده و چند روز پس از قطع انفوزیون ترلیپرسین بیمار به حالت عادی برگشته است. علت ایجاد عارضه در این بیمار به اثرات انقباض عروقی ناشی از دارو و آسیب ایسکمیک شدید بافت‌های عضلانی نسبت داده شده است (۱۸).

مواردی از رابدومیولیز دارویی همراه با علائم موضعی نظیر آبسه و اولسره‌های پوستی

گمان می‌رود این عارضه در ارتباط با دوز زیاد داروی خواب‌آور نیمتازپام (Nimetazepam) باشد. به نظر می‌رسد اولسرها به صورت سینرژیستی توسط نکروز عضلانی ناشی از رابدومیولیز و عوامل خارجی نظیر تحریک مکانیکی و عفونت ایجاد شده باشد (۶).

نیز گزارش شده است. از جمله در یک زن جوان پس از مصرف مقدار زیاد قرصهای باربیتورات، میوگلوبینوری و آبسه‌های زیاد در سطح بدن همراه با اولسرهایی با نکروز عضلانی در نقاط تحت فشار مشاهده شده است. مورد دیگر، مردی مبتلا به رابدومیولیز دارویی همراه با آبسه‌های قابل توجه بوده که

#### منابع:

1. Grunden JW, Fisher K. Lovastatin - induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin. *Ann Pharmacother.* 1997; 31: 859 - 863.
2. Wicki J. Rhabdomyolysis after correction of hyponatremia due to psychogenic polydipsia possibly complicated by clozapine. *Ann Pharmacother.* 1998; 32: 892 - 895.
3. Richards JR. Methamphetamine abuse and rhabdomyolysis in the ED: A 5-year study. *Am J Emerg Med.* 1999; 17: 681-685.
4. Steeds RP. Sonography in the diagnosis of rhabdomyolysis. *J Clin Ultrasound.* 1999; 27: 531 - 533.
5. Stelov EB. Propofol-associated rhabdomyolysis with cordiac involvement in adults: Chemical and anatomic findings. *Clin Chem.* 2000; 46: 577-581.
6. Yotsuyanagi T, Nihei Y, Sawada Y. Non-traumatic rhabdomyolysis with gluteal ulcer. *Clin Exp Dermatol.* 1998; 23: 113-115.
7. Mogyrosi A. Rhabdomyolysis and acute renal failure due to combination therapy with simvastatin and warfarin. *J Intern Med.* 1999; 246: 599-602.
8. Melbery A. Rhabdomyolysis in autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia. *Neurology.* 1998; 50: 299-300.
9. Yee HS, Fong N. Atorvastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemias. *Ann Pharmacother.* 1998; 32: 1030 - 1043
10. Wong WK. Multiple organ toxicity from addition of erythromycin to long-term lovastatin therapy. *South Med J.* 1998; 91: 202-205.
11. Suhijar DS. Rhabdomyolysis due to interaction of simvastatin with mibefradil. *Lancet.* 1998; 351: 1929-1930.
12. Kumar R. Unusual consequences of heroin overdose: rhabdomyolysis, acute renal failure, paraplegia and hypercalcaemia. *Br J Anaesth.* 1999; 83: 496-498.
13. Hanna JP, Ramundo MI. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. *Neurology.* 1998; 50: 301-303.
14. Rossi MR. Severe rhabdomyolysis, hyperthermia and shock after amphotericin B colloidal dispersion in an allogeneic bone marrow transplant recipient. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 172-173.
15. Brill L. Acute rhabdomyolysis during treatment with ofloxacin-A case report. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 1598 - 1599.
16. Ramachandran S, Giles PD. Acute renal failure due to rhabdomyolysis in presence of concurrent ciprofibrate and ibuprofen treatment. *Br Med J.* 1997; 314: 1593.
17. Reinhold V. Fatal rhabdomyolysis and multiple organ failure associated with adjuvant high-dose interferon alfa in malignant melanoma. *Lancet.* 1997; 349: 540 - 541.
18. Rolla D, Cannella G, Ravetti JL. Toxic rhabdomyolysis induced amyloidosis. *Nephron.* 1999; 83: 167 - 168.