

Juhani Kahri

Statiinihoito ja lihasoireet

Statiinihoito vähentää sydän- ja verisuonitapahtumien sekä kokonaiskuoleman riskiä niin primaari- kuin sekundaari-preventiossakin (1). Tämän vuoksi hyvä myöntövyvyys statiinihoidolle on keskeinen tekijä sydän- ja verisuonitautien ehkäisyssä. Yleensä statiinilääkitys on hyvin siedetty, mutta siihen voi liittyä myös haittavaikutuksia, joista yleisimmät kohdistuvat lihaksiin. Oireina voi esiintyä lihasten kipua, heikkoutta, arkuutta ja krampeja. Lihassyymipitoisuudet, joista tavallisimmin mitataan plasman kreatiini-kinaasia, voivat suurentua statiinihoidon aikana ilman oireitakin ja toisaalta lihasoireita esiintyy ilman kreatiini-kinaasipitoisuuden suurentumista (2). Kliinisen kokemuksen ja rekisteritutkimusten perusteella 7–29 %:lla statiineja käyttävistä potilaista esiintyy jonkinlaisia lihaksiin kohdistuvia oireita (3). Kuinka suuri osa niistä on todellisia lääkkeen aiheuttamia haittavaikutuksia, on vaikeampi kysymys. ASCOT-LLA-tutkimuksessa lihasoireita esiintyi yhtä paljon atorvastatiinia 10 mg/vrk käytävillä potilailla kuin lumelääkettäkin käyttävillä, kun potilaat olivat tutkimuksessa sokkoutetussa vaiheessa (4). Kun siirryttiin avoimeen vaiheeseen, lihasoireita esiintyi merkittävästi enemmän atorvastatiinia saavilla potilailla kuin verrokeilla. On puhuttu niin sanotusta lumentahaittavaikutuksesta, jolloin lihasoireita esiintyy erityisesti silloin, kun potilaat ja heidän lääkärinsä ovat tietoisia statiinihoidosta (4).

Todelliset ja pahimmat lihaksiin kohdistuvat haittavaikutukset ovat kuitenkin hyvin harvinaisia. Vaikeaa myopatiaa, jossa lihaskivut ovat voimakkaita ja kreatiini-kinaasipitoisuus ylittää

yli kymmenkertaisesti viitearvoalueen esiintyy vain 0,11 %:lla statiinien käyttäjistä (2). Vielä harvinaisempi tilanne on sairaalahoitoa vaativa rhabdomyolyyysi ja sen seurauksena kehittyvä akuutti munuaisvaurio (2). Statiinihoidetuilla potilailla esiintyy myös autoimmuunivälitteistä nekrotisoivaa lihastulehdusta (2/1 000 000 potilasta/vuosi). Tämän oireyhtymän patogeeni on opittu tuntemaan vasta viime vuosina. Keskeistä on vasta-aineiden muodostus kolesterolin synteetiketjun HMG-CoA-reduktaasientsyymille. Tilanne ei korjaannu itsekseen

vaan vaatii immunosuppressiivista hoitoa (5). Taudin etiologia on kuitenkin monimutkainen, koska se ei edellytä läheskään aina statiinialtistusta. Melko tuoreessa eurooppalaisessa aineistossa vain 44 %:lla autoimmuunivälitteistä

nekrotisoivaa myopatiaa sairastavista potilaista, joilla oli HMG-CoA-reduktaasivasta-aineita, oli ollut aiempi statiinihoito (6).

Mikä lisää lihasoireiden riskiä potilaalla, jota hoidetaan statiinilla? Yksi keskeinen tekijä ovat lääkeaineinteraktiot, jotka voivat suurentaa statiinien pitoisuutta veressä ja altistaa statiinien aiheuttamille haittavaikutuksille. Erityisesti maksan CYP3A4-aineenvaihduntatietä käyttävät lääkkeet sekä greippimehu kuuluvat tähän kategoriaan ja voivat suurentaa lovastatiinin, simvastatiinin ja atorvastatiinin pitoisuutta veressä ja lisätä haittavaikutusten riskiä (7). Fibraattien – erityisesti gemfibrosiilil – käyttö lisää statiinien aiheuttaman myopatian riskiä. Orgaaninen anioneja kuljettava polypeptidi (OATP1B1) välittää useiden lääkeaineiden ohella myös statiinien ottoa maksasoluun. Sitä koodaa *SLCO1B1*-geeni, jonka CC-variantti

Pahimmat lihaksiin kohdistuvat haittavaikutukset ovat hyvin harvinaisia

on 4 %:lla Suomen väestöstä (8). Näillä henkilöillä statiinien poistuminen verenkierrossa hidastuu ja pitoisuudet voivat nousta haitallisen suuriksi. Statiinipitoisuutta suurentaa myös käytössä olevan statiiniannoksen nosto. Itse lihassolun lisääntynyt statiinipitoisuus ei kuitenkaan yksin riitä selittämään sitä, miksi lihashaittavaikutus kehittyy. Kun statiinit inhiboivat HMG-CoA-reduktaasia, kaikkien mevalonaattiaineenvaihduntapolun tuotteiden, kuten geranyyligeranyylipyrofosfaatin, farnesyylipyrofosfaatin ja ubikinonin pitoisuudet pienenevät lihassolussa. Ubikinoni toimii tärkeänä koentsyyminä mitokondrioiden hengitysketjussa, jolloin ubikinonin pienentynyt pitoisuus saattaa heikentää soluhengitystä ja ATP-tuotantoa (9). Vaikka statiinit pienentävät plasman ubikinonipitoisuutta ihmisillä 30 %, eivät lähtötilanteen ubikinonipitoisuudet tai statiinin aiheuttama ubikinonipitoisuuden pienentymä kuitenkaan korreloi lihashaittavaikutusten yleisyyteen, eikä ubikinonin antaminen vähennä statiinien lihasvaikutuksia (10,11).

Monet muutkin tekijät altistavat statiiniomyopatialle. Kilpirauhasen vajaatoimintaan liittyy suurentunut riski statiinien lihasvaikutuksille, joten tyreotropiini tulisi määrittää lihashaittavaikutuksia saavilta. Samoin D-vitamiinin puutoksen tiedetään lisäävän lihasoireiden riskiä. Munuaisten krooninen vajaatoiminta, raskas liikunta, liiallinen alkoholinkäyttö, yli 80 vuoden ikä, pieni painoindeksi, aiemmat statiinien aiheuttamat lihasoireet, leikkaukset ja infektiot on yhdistetty statiineihin liittyviin lihashaittavaikutuksiin (2).

Statiinien aiheuttamien lihasoireiden hoito on ensisijaisesti statiinilääkityksen tauottaminen ja plasman kreatiini-kinaasin aktiivisuuden määrittäminen. Tauon suuruus riippuu oireen vakavuudesta. Lievissä tapauksissa on suositeltu neljän viikon taukoa ja vakavissa tapauksissa kuuden viikon taukoa tai pidempään, kunnes kreatiini-kinaasin aktiivisuus ja oireet ovat normaalituneet (7). Tämän jälkeen harkitaan, jatketaanko hoitoa aikaisempaa pienemmällä annoksella tai eri valmisteella, vai käytetäänkö pitkävaikutteista statiinia (atorvastatiini tai rosuvastatiini) ja harvempaa antoväliä. Potilaan verisuonitaudin riskinarvio ja LDL-kolesteroli-

pitoisuuden tavoitetaso ovat tässä keskeisiä elementtejä. Statiinihoidon uudelleen aloitus on kuitenkin vaivan arvoista. Yhdysvaltalaisessa aineistossa 92 % potilaista, joille statiini oli aloitettu uudelleen mahdollisen haittavaikutuksen jälkeen, käytti vielä vuoden päästä statiinia (12). Toisessa aineistossa statiinihoidon uudelleen aloituksen jälkeen 72,5 % potilaista käytti statiinia vielä 31 kuukauden päästä. Niilläkin potilailla, joille statiinia ei annettu edes päivittäin, kokonaisuokaisuus näytti olevan kahdeksan vuoden päästä pienempi kuin statiinihoidon keskeyttäneillä (13). ■

KIRJALLISUUTTA

1. Collins R, Reith C, Emberson J, ym. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532–61.
2. Alfirevic A, Neely D, Armitage J, ym. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:470–6.
3. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, ym. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–22.
4. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, ym. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomized double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017;389:2473–81.
5. Christopher-Stine L, Basharat P. Statin-associated immune-mediated myopathy: biology and clinical implications. *Curr Opin Lipidol* 2017;28:186–92.
6. Allenbach Y, Drouot L, Rogolet A, ym. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies. Inconstant exposure to statin. *Medicine* 2014;93:150–7.
7. Dyslipidemia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Sisätautilääkärien Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 [päivitetty 18.12.2017].
8. Pasanen M. Pharmacogenetics of SLC01B1: population genetics and effect on statins. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 2008.
9. Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. *Eur J Intern Med* 2012;23:317–24.
10. Skilving I, Acimovic J, Rane A, ym. Statin-induced myopathy and ubiquinone levels in serum—results from a prospective, observational study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;117:133–6.
11. Banach M, Serban C, Sahebkar A, ym. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2015;90:24–34.
12. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, ym. Discontinuation of statins in routine care settings. *Ann Intern Med* 2013;158:526–34.
13. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, ym. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013;166:597–603.



JUHANI KAHRI, dosentti, ylilääkäri, linjajohtaja
Hyks sisätaudit ja kuntoutus

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Amgen, Sanofi, Suomen MSD), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Sanofi, Astra-Zeneca, Suomen MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi, Amgen)