

Statiinien lihashaitat

Lihaksiin kohdistuvia haittavaikutuksia ilmenee noin 5–10 %:lla statiineja käyttävistä potilaista. Haittojen riskiä lisäävät lääkeinteraktiot, oheissairaudet, ikä, pieni ruumiinpaino, suuri statiiniannos ja perinnölliset tekijät kuten *SLCO1B1*-geenin muunnos, joka voi suurentaa statiinin pitoisuuden jopa yli kolminkertaiseksi. Useimmiten lihashaitat ovat lieviä (lihaskivut ja -heikkous) ja väistyvät, kun lääkitys lopetetaan. Rabdomyolyyysi on vakava, mutta harvinainen komplikaatio, joka voi johtaa munuaisvaurioon. Viime aikoina statiinien käyttöön on liitetty kokonaan erilainen lihashaitta, nekrotisoiva myopatia. Sille on ominaista oireiden eteneminen statiinin lopetuksesta huolimatta, ja on esitetty, että kyseessä on immuunivälitteinen myopatia, johon liittyy vasta-aineiden muodostuminen statiinin vaikutuskohdetta hydroksimetyyliglutaryyli-KoA (HMG-CoA) -reduktaasia vastaan.

Dyslipidemioiden hoidon tavoitteena on ehkäistä ateroskleroottisia valtimosairauksia (1). Statiinien on todettu parantavan useimpien potilasryhmien ennustetta, ja niiden käyttö on varsin laajaa. Vuonna 2011 666 590 henkeä sai Kelan lääkekorvausta dyslipidemia-lääkkeistä, ja heistä 99 % käytti statiineja. Haittavaikutukset ovat harvinaisia, mutta käyttäjien suuren määrän takia ongelma ei ole vähäpätöinen. Statiinien tärkein haitta ovat lihasoireet. Ne ovat useimmiten lieviä, mutta vakaviakin haittoja esiintyy. Kun lihasoireet ovat lääkettä käyttävissä ikäryhmissä muutenkin tavallisia ja lääkkeen käyttö varsin yleistä, törmätään usein kysymykseen, voivatko oireet johtua statiinista.

Kuvaamme kolme potilastapausta, joissa merkittävät lihasoireet ilmaantuivat statiinin käytön yhteydessä. Arvioimme tapauksia

1622 tuoreiden lääketieteellisten julkaisujen valossa.

Statiinien pahentama myopatia

POTILAS 1 on 50-vuotias mies, joka tulee läheteellä sairaalan päivystyspoliklinikkaan lihaskipujen ja suurentuneen kreatiiniininaasipitoisuuden (CK, 7000 U/l) takia. Lääkityksenä oli lisiinopriili, hydroklortiasidi ja esomepratsoli.

Jo kuukausia olivat lihakset väsyneet pienessäkin rasituksessa ja tuntuneet pinkeiltä. Kaksi viikkoa ennen sairaalaan tuloa oli aloitettu simvastatiinilääkitys (20 mg päivässä), joka vaihdettiin viikon kuluttua atorvastatiiniin (10 mg päivässä). Lihasoireet pahenivat nopeasti, ja potilas lopetti atorvastatiinin muuttaman päivän käytön jälkeen.

Sairaalan päivystyspoliklinikassa lihakset olivat kovat ja arat. Lihassentsyymit olivat suurentuneet (CK 6500 U/l, myoglobiini 488 µg/l, ASAT 156 U/l, aldolaasi 43,3 U/l). Vuodeosastolla lasko oli 2 mm, CRP-pitoisuus alle 3 mg/l, kreatiniinipitoisuus 103 µmol/l eikä verenkuvassa tai autovasta-ainemäärityksissä (RF, ANAAb ja ENAAb) ollut poikkeavuuksia. ENMG-tutkimuksen ja lihasbiopsian löydökset olivat normaalit.

Kilpirauhaskokeissa todettiin hypotyreoosi. TSH-pitoisuus oli 179 pmol/l, T₄V mittaamattomissa ja tyreoidaaperoksidaasivasta-aineet olivat suurentuneet. 25-OH-D-vitamiinitaso oli normaali. Lääkitykseksi aloitettiin tyrokksiini suurenevin annoksin. Lihassentsyymit sekä kilpirauhasarvot olivat muutaman kuukauden kuluttua normaalit ja lihasoireet loppuneet.

Potilaalla oli syvään hypotyreoosiin liittyvä myopatia, jota statiinilääkitys pahensi.

Statiinihoitoon liittyvä rabdomyolyyysi

POTILAS 2 on 63-vuotias mies, joka tulee yliopistosairaalan päivystykseen munuaisten akuutin vajaatoiminnan takia.

Tyyppi 2 diabetesta sairastavan potilaan lääkityksenä oli insuliini, metoprololi, telmisartaani, hydroklortiasidi, metformiini, esomepratsoli ja simvastatiini 80 mg kerran päivässä.

Raudanpuuteanemian takia tehdyssä gastrokopiassa löytyi helikobakteereita. Potilas sai rautaa ja viikon kestävän helikobakteerin häätöhoidon lansoprasolin, klaritromysiinin ja amoksisilliinin yhdistelmällä (1000 mg kahdesti päivässä).

Lääkekuurin aikana potilas voi pahoin ja oksenteli. Pohkeita kiristi, ja lihakset olivat kovat. Hän haikautui mökiltään paikalliseen keskussairaalaan, jossa

todettiin munuaisten akuutti vajaatoiminta (plasman kreatiinipitoisuus 648 µmol/l, kalium 7,4 mmol/l ja emäsyylimäärä -12,1 mmol/l). Potilas lähetettiin edelleen yliopistosairaalaan, jossa lihasentsyymit olivat suurenteet (ASAT 1 538 U/l, CK 52 694 U/l ja myoglobiini 75 200 µg/l). Löydökset sopivat rabdomyolyyysin aiheuttamaan munuaisten akuuttiin vajaatoimintaan, ja statiinilääkitys lopetettiin. Nesteytyksestä huolimatta virtsantulo ehtyi ja potilas sai dialyysihoidoa kahden viikon ajan. Munuaiset toipuivat ja kreatiniinipuhdistuma normalistui.

Klaritromysiinihoito nosti simvastatiinipitoisuuden suureksi ja johti rabdomyolyyysiin.

Nekrotisoiva myopatia

POTILAS 3 on 62-vuotias mies, joka tulee läheteellä yliopistosairaalan neurologian poliklinikan tutkimuksiin vaikean lihasheikkouden takia.

Potilaalle tehtiin huhtikuussa 2010 ohitusleikkaus sepelvaltimotaudin takia. Hän sai statiinia (atorvastatiini 40 mg päivässä) ensimmäisen kerran leikkauksen jälkeisenä päivänä. Muuna lääkityksenä oli bisoprololi ja asetyylisalisyylihappo.

Lokakuussa 2012 potilas lopetti atorvastatiinin, kun lonkkien seudusta alkaneet lihaskivut vaivasivat yhä enemmän. Lihasten toiminta alkoi heiketä heti ohitusleikkauksen jälkeen, eivätkä pyöräily ja soutuaitoharjoittelu sujuneet entiseen tapaan. Marraskuussa jo kahvikupin nosto ja vuoteesta nousu oli vaikeaa. Avohoidossa otetuissa laboratoriotutkimuksissa CK oli 23 131 U/l, ALAT 663 U/l, lasko 14 mm/h ja CRP-pitoisuus 16 mg/l.

Neurologi totesi vahvasti alentuneen lihasvoiman ja lihasatrofiaa varsinkin raajojen proksimaalisissa lihaksissa. ENMG ja lihasten magneettikuvauksen löydökset sopivat myosiittiin. Oikeassa tibialis anterioris -lihaksessa esiintyi turvotusta, ja siitä otetussa lihasbiopsiassa oli patologin lausunnon mukaan nekrotisoiva myopatia. Tulehdussoluja oli vähän taudin vaikeuteen nähden, mikä herätti ajatuksen pahanlaatuisen kasvaimen mahdollisuudesta. Gastro- ja kolonoskopian, vartalon tietokonetomografia- ja positroniemissio-TT:n löydökset olivat normaalit. Laajat autoimmuuni- ja lihassairauksien vasta-ainetutkimukset olivat negatiiviset.

Hoidoksi aloitettiin prednisoni (80 mg päivässä), kalkki-D-vitamiinivalmiste ja alendronaatti. Muutama päivän päästä potilas ei enää päässyt sängystä ylös ja hänet otettiin vuodeosastolle. Hengitys oli se-

lällään ollessa ponnetonta, ja nielemisvaikeuttakin oli. CK-pitoisuus oli pienemään päin 9752 U/l.

Kävely onnistui välillä rollaattorin avulla mutta heikkeni uudelleen. Tammikuussa 2013 aloitettiin gammaglobuliinihoito 2 g/kg kuukauden välein. Kahden kuukauden ajan potilas oli vuodepotilaana kykenemättä kääntymäänkään. Immunoglobuliiniinfusoiden aikana lihasten toiminta alkoi elpyä. Kesäkuussa potilas liikkui jo ilman apuvälineitä. Elokuussa kaikki seuratut laboratoriotutkimukset olivat viitearvojen sisällä ja potilas käveli 4–5 km päivittäin. Immunoglobuliini-infusiot jatkuivat ja prednisonin annos oli 10 mg päivässä.

Potilas tuli kardiologin arvioon lokakuussa 2013. Potilas kertoi pyöräilleensä 800 km ja kysyi, pitäisikö statiini aloittaa uudelleen (HDL- oli 1,6 mmol/l, LDL- 2,3 mmol/l, triglyseridipitoisuus 1,7 mmol/l). Päädyttiin määrittämään *SLCO1B1*-geeni, jonka tiedetään liittyvän statiinin aiheuttamiin lihasoireisiin. *SLCO1B1*-geenitestin tulos oli normaali. Kirjallisuudesta löytyi kuvauksia statiinin ja nekrotisoivan myopatian yhteyksistä, eikä statiinihoitoa aloitettu.

Pohdinta

Statiinien yleisimmät haittavaikutukset ovat lihasoireet, vatsavaivat, aminotransferaasipitoisuuksien suureneminen ja tyypin 2 diabeteksen vaaran lievä lisääntyminen. Lisäksi on kuvattu maksavaurioita, haimatulehduksia ja perifeeristä neuropatiaa, mutta niiden yhteyttä statiinihoitoon ei ole voitu osoittaa. Ranskalaisessa, lähes 8 000:n avohoidossa olevan dyslipidemiapotilaan aineistossa suuriannoksisen statiinihoitoon liittyi lieviä tai kohtalaisia lihasoireita 10 %:lla hoidetuista (2). Erään arvion mukaan jopa 20 %:lla statiinia käyttävistä ilmenee lihasoireita (3). Takautuva kohorttitutkimus taas raportoi lihashaittoja vain hieman verrokiryhmää useammin (4). Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa on myopatiaa esiintynyt hoito- ja lumeryhmässä saman verran ja selvästi harvemmin (alle 1 %) kuin indikaation mukaisessa käytössä kliinisessä työssä (1). Kontrolloitujen tutkimusten vähäisten lihashaittojen selitys saattaa

olla aineiston valikoituminen. Seuranta- ja rekisteritutkimukset paljastavat enemmän ja uusiakin haittavaikutuksia, kun hoito laajenee potilasiin, joiden muut sairaudet, vanhempi ikä ja lääkinteraktiot muuttavat lääkkeen vaikutusta (5).

Lihashaitat vaihtelevat lievästä lihasarkuudesta hengenvaaralliseen rhabdomyolyyysiin. Lihashaitta voi ilmetä vasta vuosien käytön jälkeen, mutta yleisimmin se alkaa parin kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta (2). Statiinien välillä ei lihashaitoista ole suoraa vertailua, mutta eroja voi olla. Serivastatiini poistettiin myynnistä juuri lihashaittojen takia vuonna 2003 (6). Statiinit saattavat heikentää lihasvoimaa rasituksessa ja lisätä aktiiviliikkujien lihashaittoja (4).

Statiinien suuret annokset ja plasmapitoisuudet lisäävät lihashaittojen esiintymistä. Simvastatiinin, pravastatiinin ja rosuvastatiinin kaksinkertaiset annokset nykyisiin suositusylärajoihin verrattuna lisäsivät lihasvaurioiden riskin niin suureksi, että suositukset jäivät nykyiselle tasolle (6). Simvastatiinin maksimiannos 80 mg suurentaa selvästi useammin CK-pitoisuutta kuin 40 mg:n annos (7) (TAULUKKO 1).

Statiinien suuret plasmapitoisuudet voivat johtua myös perinnöllisistä syistä. Kromosomi 12:ssa sijaitsevan *SLCO1B1*-geenin nukleotidimuunnos (rs4149056 C) heikentää statiineja maksaan kuljettavan CATP1B1-transportterin toimintaa, jolloin useimpien statiinien plasmapitoisuudet nousevat. Homotsygoottisella CC-genotyypillä on esimerkiksi 3,2-kertainen simvastatiinin plasmapitoisuus verrattuna TT-genotyyppiin ja heterotsygoottilla tältä väliltä (8). Potilaista, joille 80 mg simvastatiinia aiheuttaa lihaskivertä, se löytyy jopa 60 %:lta (9). Positiivinen geenitesti ennakoiki varsinkin suuriannoksisen statiinin aiheuttamaa myopatiaa.

Statiinien plasmapitoisuuksia ja lihashaittoja lisäävät myös vahvat sytokromi P450 3A4:n estäjät, joiden käyttö statiinin kanssa on vasta-aiheista (TAULUKKO 2). Pravastatiinin ja rosuvastatiinin pitoisuuteen ei sytokromi P450 estäjillä ole kuitenkaan niin merkittävää vaikutusta kuin muiden statiinien pitoisuuksiin (1).

TAULUKKO 1. Käytössä olevat statiinit ja niiden annossuosituksset (1).

Statiini	Vastaava annos	Valmistajan annossuositus mg/vrk
Atorvastatiini	10	10–80
Fluvastatiini	80	20–80
Lovastatiini	40	20–40
Pravastatiini	40	20–40
Simvastatiini	20	10–80
Rosuvastatiini	5	0–40

TAULUKKO 2. Statiinien vasta-aiheet.

Yliherkkyys statiineille
Aktiivisessa vaiheessa oleva maksasairaus
Raskaus ja imetys
Vahvojen sytokromi P450 3A4:n estäjien samanaikainen käyttö
itakonatsoli, ketokonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini
Relatiivinen vasta-aihe
samanaikainen fibraattien, niasiinin, gemfibrotsiilin, siklosporiinin, danatsolin, verapamiilin, diltiatseemin ja amiodaronin käyttö
harkitse tautusta suurten leikkausten yhteydessä

TAULUKKOSSA 2 on mainittu muitakin lääkkeitä, joiden kanssa on noudatettava varovaisuutta suurentuneen myopatiariskin takia (10). Statiinien lihashaitoille ja rhabdomyolyyseille altistavat myös ikä, munuaisten vajaatoiminta, hypotyreoosi, pieni ruumiinpaino, lihassairaus, D-vitamiinin puutos, suuri leikkaus ja alkoholismi (1).

Potilas 1 on esimerkki statiinin pahentamasta lihaskivertä hoitamattomassa kilpirauhasen vajaatoiminnassa. Potilas 2 taas ajautui rhabdomyolyyysiin ja dialyysihoitoihin, kun suuriannoksiseen simvastatiiniin liitettiin voimakas sytokromi P450:n estäjä klaritromysiini osana helikobakteerin häätöhoitoa. Potilas saattaa joutua tarpeettoman laajoihin tutkimuksiin, jollei rhabdomyolyyssia ja sen yhteyttä statiinin käyttöön tulla ajatelleeksi (11). CK-pitoisuuskin on voinut normalisoitua ennen munuaisten vajaatoiminnan toteamista vaikeuttaen yhteyden havaitsemista (6).

Statiinien käytössä ilmenevien lihashaittojen määrittely on ollut kirjavaa. Lihasongelmiin perehtynyt asiantuntijaryhmä on suositellut **TAULUKOSSA 3** esitettyä jaottelua (6). Myopatia on yleisnimitys kaikille statiinin yhteydessä ilmeneville lihashaitoille – olipa oireita tai ei. Oireinen myopatia on kyseessä kun raajalihaksissa esiintyy kipua, heikkoutta tai krampeja eikä normaali CK-pitoisuus sulje sitä pois. Tämä on todettu suomalaisessakin aineistossa (12). Oireettomassa myopatiassa esiintyy vain CK-pitoisuuden suurenemista. Harvinaisessa rhabdomyolyyssissä (esiintyvyys 3–4/100 000 henkilövuotta kohti) luurankolihasien tuhosta syntyvä myoglobinuria johtaa munuaisvaurioon.

Potilaan 3 atorvastatiinin käytön aikana ilmaantuneeseen vaikeaan myopatiaan ei liittynyt mitään yllä kuvatuista statiinin lihashaittoja lisäävistä tekijöistä. Vaikeat oireet etenivät statiinin lopettamisesta huolimatta, mikä poikkeaa tähän asti tunnetuista, ilman erityistä hoitoa paranevista myopatioista. Vastaavia tapauksia on raportoitu viime vuosina useita (13, 14, 15, 16). Padala ym. (17) kuvasivat kirjallisuuskatsauksessaan neljään artikkeliin perustuen yhteensä 63 tällaista myopatiaa. Nekrotisoivalle myopatialle ovat ominaista raajojen tyviosista alkava lihasheikkous, suurentunut CK-pitoisuus ja myopaattinen ENMG-löydös. Lihاسبiopsiassa on laaja lihasnekroosi vähäisin tai puuttuvin tulehdusmuutoksin (17).

Statiinit ovat HMG-CoA-reduktaasin estäjiä, ja niihin liittyvän nekrotisoivan myopatian arvellaan syntyvän autoimmuunivälitteisten mekanismien pohjalta. Statiinit kiihdyttävät soluviljelmissä HMG-CoA-reduktaasin ekspressiota ja voivat siten altistaa immunogeneettisesti herkät henkilöt vasta-aineiden muodostumiselle. Riskiä lisääviä ja suojaavia vaikutuksia on liitetty erityisesti luokan II HLA-antigeeneihin (18). HMG-CoA reduktaasin ekspressio on vaurioituneissa ja hitaasti toipuvissa lihassoluissa suurempi kuin terveissä, mikä pitää yllä immuunireaktiota statiinin lopettamisen jälkeenkin (9, 19, 20).

Statiiniin liittyvää immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa voidaan epäillä, kun oireet ja kreatiiniakinaasin päästö jatkuvat lääkkeen

TAULUKKO 3. Statiinimyopatia

- Oireinen myopatia raajalihasten (usein proksimaalisten) kipua, heikkous, krampit, CK-pitoisuus normaali tai suurentunut
- Oireeton myopatia CK-pitoisuus suurentunut (ilman muuta syytä)
- Rhabdomyolyyssi osoitus lihaskvauriosta tai CK-pitoisuuden suureneminen, joka on yhdistettävissä munuaistoiminnan heikkenemiseen
- Nekrotisoiva myopatia, autoimmuunipohjainen, statiinin käynnistämä? CK-pitoisuus suurentunut, myopaattinen EMG, biopsiassa nekroosia, HMGCR-CoA-reduktaasin vasta-aine suurentunut

Yleisyys hoitotutkimuksissa < 1 %, nykyisin käyttöaiheihin 5–10 (jopa 20) %

lopetuksesta huolimatta ja kun muut syyt, kuten autoimmuunitaudit, toksiset tekijät, lihassairaudet, muut lääkevaikutukset ja pahanlaatuiset kasvaimet on suljettu pois. Statiinien käyttö on niin laajaa, että tällainen harvinainen lihassairaus voi ilmaantua sattumaltakin statiinin käyttäjälle. HMG-CoA-reduktaasin vasta-aineen toteaminen tukee statiinin osuutta etiologiassa (19). Yritimme selvittää HUS-LABin kautta tutkimuksen saatavuutta, mutta vastaavaa välineistöä tai validoitua kaupallista laboratoriota sen määrittämiseksi ei löytynyt. Vasta-ainetta määritetään toistaiseksi ilmeisesti vain tutkimuslaboratorioissa.

Statiinien käyttöön liittyvän nekrotisoivan myopatian hoidossa on käytetty kortikosteroideja myosiitin hoidoissa totutuin annoksin. Suurin osa potilaista on kuitenkin tarvinnut sen lisäksi jonkin muun immunosuppressiivisen lääkkeen kuten metotreksaatin tai atsatiopriinin. Gammaglobuliinihoidolla on vaikea sairaus saatu yleensä kuriin (9, 19).

Miten lääkärin pitäisi toimia statiinihoitoon liittyvien lihashaittojen vähentämiseksi? Lihaskipu, -heikkous ja -krampit sekä tumma virtsa ovat oireita, joista statiinia käyttävän potilaan pitää olla yhteydessä hoitavaan lääkäriin. Hoidon aloitusta edeltävä CK-pitoisuuden määrittely ei ole rutiinimaisesti tarpeen, mutta se on hyvä tehdä, jos potilaalla esiintyy lihaskipua. Jos CK-pitoisuus on suurentunut, statiinin aloituksen aihe ja annos pitää punnita

YDINASIAT

- ▶▶ Lihashaittoja havaitaan 5–10 %:lla statiinin käyttäjistä.
- ▶▶ Haittojen riskiä lisäävät suuret statiiniannokset, perinnölliset tekijät, lääkeinteraktiot, iäkkyyks sekä munuaisten ja kilpirauhasen vajaatoiminta.
- ▶▶ Lievät lihashaitat häviävät kahden kuukauden kuluessa lääkkeen lopetuksesta.
- ▶▶ Harvinainen nekrotisoiva myopatia ei rajoitu itseltään.

suhteessa haittavaikutusten riskiin ja käyttöaiheen painavuuteen. Munuaisten ja kilpirauhasen vajaatoiminta on syytä sulkea pois, jos esitiedot viittaavat niiden mahdollisuuteen. Jos potilaalle ilmaantuu lihaskohtaisia oireita statiinin aloituksen jälkeen, pitää lääkitys keskeyttää ja CK-pitoisuus määrittää. Akuutin valtimotahtuman jälkeen statiinihoidon keskeyttäminen saattaa kuitenkin huonontaa ennustetta, joten hyödyn ja mahdollisen lihashaitan suhde pitää silloin punnita huolellisesti (1). Itsestään rajoittuvassa myopatiassa oireet väistyvät ja CK-pitoisuus normalistuu keskimäärin noin kahden kuukauden kuluessa (20). Vakavampien haittojen taustalla on usein perinnöllinen syy tai lääkeinteraktio. Näissä tilanteissa *SLOCO1B1*-geenin määrittämisestä voi olla apua. Jos potilas on sen suhteen homo- tai heterotsygoottinen, voidaan statiini aloittaa

uudelleen pienemmällä annoksella tai vaihtaa esimerkiksi fluvastatiiniin, jonka pitoisuuteen geenimuunnos ei tietyvästi vaikuta. Mikäli lihashaitat edelleen jatkuvat statiinihoidon aikana, voidaan elämäntapahoitoa tehostaa ja harkita muita dyslipidemia-lääkkeitä.

Lopuksi

Statiinit parantavat valtimotautia sairastavien ennustetta. Sen takia on tärkeää, että potilaiden luottamus hoidon tarpeellisuuteen ja turvallisuuteen säilyy. Lääkäreiden on hyvä jo lääkitystä aloittaessaan kertoa potilaalle mahdollisista haittavaikutuksista ja ohjeistaa kertomaan niistä hoitavalle lääkärille (21). Väestön keskuudessa huoli statiinien lihashaitoista on hyvin yleistä. Mediakeskustelu lienee sitä lisännyt. Hoidosta luopuneita on paljon siinäkin potilasryhmässä, jonka hoito parantaa kiistatta ennustetta. Tuoreen HUS-alueen selvityksen mukaan statiinia käytti säännöllisesti vain 62 % ST-nousuinfarktin jälkeisen 2,5 vuoden aikana (22). Lääkäreiden pitäisikin ehkä selvittää statiinin yhteydessä ilmeneviä lihaskohtaisia oireita nykyistä aktiivisemmin, jotta potilaiden luottamus hoitoon ei kärsisi ja välttyttäisiin harvinaisilta vaarallisilta haitoilta. ■

SINIKKA POHJOLA-SINTONEN, dosentti, ylilääkäri
HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus, Peijaksen sairaala

HEIKKI JULKUNEN, dosentti, ylilääkäri
HYKS, Medisiininen tulostusyksikkö, Peijaksen sairaala

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia

Summary

Muscle-related adverse effects of statins

Adverse effects on muscles occur in approximately 5 to 10% of patients taking statins. Drug interactions, associated diseases, agedness, low body weight, high statin dose and hereditary factors increase the risk of adverse effects. In most cases the muscle effects are mild and disappear upon discontinuation of the medication. Rhabdomyolysis is a severe though rare complication that can possibly result in renal damage. A totally different muscle-related adverse effect, necrotizing myopathy, has recently been linked to the use of statins. Its characteristic feature is progression of the symptoms in spite of discontinuation of the statin.

KIRJALLISUUTTA

1. Dyslipidemiat [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Sisätautilääkärin Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013 [julkaistu 8.4.2013].
2. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients: the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403–14.
3. Franc S, Dejager S, Bruckert E, Chauvenet M, Giral P, Turpin G. A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipid-lowering drugs. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:459–65.
4. Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, Makris U, Mortensen EM. Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies and injuries. *JAMA Intern Med* 2013;173:1–10.
5. Neuvonen PJ. Vakavien lääkehaittojen ja vaarallisten lääkeinteraktioiden ennakkointi ja ehkäisy. *Duodecim* 2013; 129:22–30.
6. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS; National Lipid Association Statin Safety Task Force Muscle Safety Expert Panel. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol* 2006;97:69C–76C.
7. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, ym. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–16.
8. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri. Statiinien aiheuttama myopatia, SLCO1B1- geenin c.521T>C nukleotidivariaation DNA-tutkimus, verestä. HUSLAB Tutkimusohjekirja, tutkimus 20716.
9. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, ym. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011;63:713–21.
10. Chatzizisis YS, Koskinas KC, Misirli G, Vakilav C, Hatzitolios A, Giannoglou GD. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment. *Drug Saf* 2010;33:171–87.
11. Jussila A. Sydänpotilaan outo keltaisuus. *Mediuutiset* 29.11.2013.
12. Soininen K, Niemi M, Kilkki E, Strandberg T, Kivistö KT. Muscle symptoms associated with statins: a series of twenty patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:51–4.
13. Fernandes GH, Zanoteli E, Shinjo SK. Statin-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Mod Rheumatol*, julkaistu verkossa 11.2.2014.
14. Kanth R, Shah MS, Flores RM. Statin-associated polymyositis following omeprazole treatment. *Clin Med Res* 2013;11:91–5.
15. Lahaye C, Beaufrère AM, Boyer O, Drouot L, Soubrier M, Tournadre A. Immune-mediated myopathy related to anti 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies as an emerging cause of necrotizing myopathy induced by statins. *Joint Bone Spine* 2014;81:79–82.
16. Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord* 2007;17:194–200.
17. Padala S, Thompson PD. Statins as a possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies. *Atherosclerosis* 2012;222:15–21.
18. Casciola-Rosen L, Mammen AL. Myositis autiantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:602–8.
19. Mohassel P, Mammen AL. The spectrum of statin myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:747–52.
20. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve* 2013;48:477–83.
21. Mukhtar RY, Reckless JP. Statin-induced myositis: a commonly encountered or rare side effect? *Curr Opin Lipidol* 2005;16:640–7.
22. Allonen J. Sitoutuminen statiinihoitoon pelastaa henkiä. *Sydän* 2013;56:46–7.