

Statiner kan ge olika former av muskelbiverkningar

II HMG CoA-reduktashämmare (statiner) sänker effektivt LDL (low density lipoprotein)-kolesterol genom att minska bildningen av mevalonat, en intermediär i kolesterolsyntesen. Statiner har få biverkningar, vilket visats i stora studier som pågått under många år. Läkemedlen är väldokumenterade och minskar effektivt incidensen av hjärt-kärlkomplikationer hos framför allt högriskindivider. I flera studier har mortaliteten minskat vid statinbehandling.

Bakgrunden till denna studie är att statiner kan ge olika former av muskelbiverkningar. De allvarligaste är myosit och rabdomyolys. År 2001 drogs cerivastatin in från marknaden efter det att det inträffat ett hundratal dödsfall i rabdomyolys relaterade till cerivastatin. Dödsfallen uppträdde oftast då cerivastatin givits i kombination med andra läkemedel, t ex fibrat. Det finns relativt litet publicerat om lindrigare muskelbesvär orsakade av statinmedicinering.

I artikeln diskuteras muskelbiverkningar relaterade till statinanvändning samt deras incidens, handläggning och möjliga orsaker. Definitionen av muskelbiverkningar diskuteras, och man föreslår en modifierad indelning jämfört med den som föreslagits av American College of Cardiology och American Heart Association. I korthet utgår indelningen från svårighetsgrad. Rabdomyolys och myosit är de allvarligaste och definieras som muskelvärk med kreatininkinas (CK) >10 ggr normalvärdet. Nästa grupp är en CK-stegring <10 ggr normalvärdet med eller utan muskelsymtom, den tredje utgörs av muskelvärk utan CK-stegring och den fjärde omfattar statininducerad muskelsvaghet utan eller med lätt CK-stegring. Genomgång av senaste data från Food and Drug Administration (FDA) avseende rabdomyolys visade ca 600 rapporterade fall åren 1997–2000. Det övervägande antalet orsakades av cerivastatin. De flesta drabbade var äldre och personer som medicinerat med läkemedel som metaboliseras via samma cytokrom P-450-system som det givna statinet, t ex CYP 3A4. Exempel är fibrat (gemfibrozil, nikotinsyra, ciklosporin), makrolidantibiotika och vissa kalciumblockerare. Incidensen av letal rabdomyolys är utifrån detta material mycket låg, cirka 0,15 dödsfall per miljon recept.

Andra mekanismer än inhibition av CYP 3A4 kan bidra till läkemedelsinteraktioner med statiner. Statiners vattenrespektive fettlöslighet kan vara av betydelse liksom deras metabolism via glu-

koronideringsprocesser. Nya data talar för att gemfibrozil hämmar glukoronideringen av statiner, vilket leder till stegring av aktivt statin i plasma. Detta förefaller inte gälla för alla fibrater, då fenofibrat verkar ha en ringa sådan effekt. Fortfarande är lite känt om varför statiner orsakar muskelskador. En teori går ut på att statinernas hämning av kolesterolsyntesen leder till minskat kolesterolinnehåll i skelettmuskelmembran. Mot detta talar att en hämning av kolesterolsyntesen med skvaleninhibitor i ett senare steg i kolesterolsyntesen inte verkar ge muskelpåverkan.

Minskad bildning av ubiquinon (Q10) eller regulatoriska proteiner kanske också ligger bakom statiners muskeltoxicitet, särskilt vid höga doser och hög plasmakoncentration av statin. Via HMG CoA-reduktas blockerar statiner bildningen av farnesylpyrofosfat, en intermediär i syntesen av ubiquinon, som är nödvändig för aktivering av guanosintrifosfat (GTP)-bindande regulatoriska proteiner. Q10 har betydelse för elektrontransporten i mitokondrierna, medan GTP-bindande proteiner som Ras, Rac och Rho upprätthåller cellfunktioner och motverkar apoptos.

I rekommendationer för handläggning av statinrelaterade muskelbiverkningar poängteras att lägsta statindos för att nå behandlingsmål alltid skall användas. Samtidig medicinering med läkemedel som kan interagera med statiner bör minimeras. Patienterna skall också informeras om att omedelbart sluta ta statin och meddela sin läkare om de får muskelvärk eller muskelsvaghet eller vid påtaglig färgförändring av urinen.

Författarna anser det inte nödvändigt att mäta CK rutinmässigt, varken före eller under behandling hos patienter som inte har muskelbesvär, även om många experter gör det. Inte heller behöver behandlingen avbrytas hos asymtomatiska patienter med förhöjt CK <10 ggr normalvärdet. Vid CK-stegring över 10 med muskelsymtom bör behandlingen avbrytas, men utan muskelsymtom bör fortsatt medicinering ställas i relation till nyttan med behandlingen. Patienter med tolererbara muskelsymtom men utan CK-stegring kan fortsätta sin medicinering. Ibland kan byte av statin vara av värde.

Mats Eriksson

mats.eriksson@medhs.ki.se

Thompson PD, et al.

Statin-associated myopathy. JAMA 2003;289:1681-90

Terapi för själen efter våld mot kroppen

II Våld mot civila organiserat av regimer eller terroristgrupper och mer sporadiska våldshandlingar riktade mot enskilda har blivit en del av vardagen. JAMAs augustinumner (vol 290 nr 5) tar i fem artiklar upp konsekvenserna för individen av organiserat eller provocerat våld.

Två studier tar upp mental hälsa och livskvalitet hos flyktingar från



Josef Milerad

medicinsk chefredaktör

Latinamerika som varit utsatta för politiskt våld i sina tidigare hemländer. En studie kartlägger incidensen psykiatriska symtom hos 742 israeliska medborgare som varit vittne till eller offer för terroristattacker.

Även om undersökningarna inte är helt jämförbara frapperas man ändå av att terroristoffer tycks ha färre och lindrigare symtom än personer som utsatts för organiserad politisk förföljelse. Den sistnämnda gruppens bakgrund och problematik är dessutom också ofta okänd för de läkare som behandlar dem i andra sammanhang.

En randomiserad studie tar upp effekterna av kortvarig kognitiv terapi hos högstadiel elever med posttraumatiskt stressyndrom. De oftast socialt belastade ungdomarna från Los Angeles hade bevittnat allvarlig misshandel eller överfall med skjutvapen. Interventionsgruppen uppvissade betydligt mindre stress, färre depressiva symtom och fungerade bättre i familjen än kontrollgruppen. Skillnaderna försvann efter det att kontrollgruppen hade fått motsvarande terapi. Varken inlärningssvårigheter eller utagerande beteende i klassen förbättrades, vilket enligt författarna kan sammanhånga med den korta uppföljningstiden (sex månader).

I en åtföljande kommentar sätter Jerome Kroll från Minneapolis in begreppet posttraumatiska symtom i ett större kulturellt och socialt sammanhang. Det är en läsvärd artikel, inte minst för en intresserad icke-psykiater som jag själv.

josef.milerad@lakartidningen.se