

# STATIINIT SEKUNDAARIPREVENTIOSSA

*Pauliina Myöhänen*

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteen tiedekunta

Kansanterveystieteen laitos

Marraskuu 2016

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteen tiedekunta,

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

MYÖHÄNEN PAULIINA: Statiinit sekundaaripreventiossa

Opinnäytetutkielma: 36 sivua

Tutkielman ohjaajat: dosentti Sudhir Kurl

Avainsanat: sekundaaripreventio, kolesteroli, sydän- ja verisuonitautikuolleisuus, statiini

## **TIIVISTELMÄ**

Vaikka suomalaisten sydän- ja verisuonitautikuolleisuutta on onnistuttu vähentämään työikäisessä väestössä, yhä yli 10 000 suomalaista kuolee sydän- ja verisuonisairauteen vuodessa. Sydän- ja verisuonisairauksien hoito on parantunut, mutta myös ennaltaehkäisevät toimenpiteet ovat edesauttaneet asiaa. Kohonnut kolesteroli on merkittävä sydän- ja verisuonitautien kehittymiseen vaikuttava riskitekijä. Suomalaisväestön kolesterolitasot ovat pidemmän aikavälin seurannassa parantuneet, mutta positiivinen kehitys vaikuttaisi pysähtyneen. Suomalaisten keskimääräiset kolesterolitasot ylittävät yhä suositellun arvon 5 mmol/l. Eri-tyisen tärkeä hoidon kohderyhmä ovat ”suuren riskin potilaat”, joilla ateroskleroosi on jo johtanut päätetapahtumiin. Heidän kohdallaan tehokas kolesterolin hoito on erityisen tärkeää ateroskleroosin etenemisen pysäyttämiseksi.

Statiinit ovat kolesterolin alentamiseen käytettäviä lääkkeitä. Niiden on todettu vähentävän ateroskleroottista sydän- ja verisuonisairastavuutta ja kuolleisuutta. Lisäksi ne vaikuttavat veren kokonaiskolesterolipitoisuuteen pienentämällä LDL-kolesterolia. Myös positiivisia vaikutuksia HDL-kolesteroliin, endoteelin toimintaan ja infektioiden esiintymiseen on havaittu. Lisäksi sekundaaripreventiossa statiinien käyttäjillä kokonaiskuolleisuus näyttäisi pienenevän, vaikka kolesterolitaso ei laskisikaan.

Statiineista koetut haittavaikutukset vaikuttavat kuitenkin hoitomyöntyvyyteen, vaikka hyödyt ovatkin varsin kiistattomia. Lihaksiin kohdistuvia oireita kokee jopa 10 % käyttäjistä. Vakavat lihashaitat ovat kuitenkin harvinaisia. Statiinien ei ole havaittu vaikuttavan syövän ilmaantuvuuteen tai syöpäkuolleisuuteen, lisäävän aivoverenvuodon riskiä, eikä vaikuttavan kognitioon. Statiinit voivat kuitenkin lisätä riskiä sairastua diabetekseen. Ne ovat turvallisia lääkkeitä, ja statiinihoidon keskeyttäminen on välttämätöntä ainoastaan maksa-arvojen merkittävän nousun tai lihasentsyymiarvon (CK) suurentumisen takia.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of medicine

Medicine

MYÖHÄNEN PAULIINA: Statins in secondary prevention

Thesis, 36 pages

Tutors: dosent LT Sudhir Kurl

November 2016

Keywords: cardiovascular disease, cholesterol, secondary prevention, side-effect, statin

## **ABSTRACT**

In Finland cardiovascular diseases cause more than 10 000 deaths per year. High blood cholesterol is one of the markable risk factors of develop atherosclerotic disease. Statins lowers "harmful cholesterol", LDL, in the blood stream. In secondary prevention, statins decrease the risk of death. They also might prevent infections, improve endothelial function and increase HDL-levels. Statins have been in clinical use from 1987 and they have proved to be safe to use. The possible side-effects of statins are muscular symptoms (e.g. pain, fatigue). They also might increase the risk of develop diabetes. Still, only the markable rise of liver enzymes or kreatinin kinase (CK), are the clinical reason to discontinue the treatment.

|   |    |
|---|----|
| TIIVISTELMÄ.....  | 1  |
| ABSTRACT .....  | 2  |
| 1 JOHDANTO .....  | 5  |
| 2 DYSLIPIDEMIOIDEN HOITOSUOSITUKSET .....                         | 6  |
| 3 SUOMALAISET JA KOLESTEROLI .....                                | 7  |
| 4 ATEROSKLEROOSIN PATOFYSIOLOGIAA.....                            | 9  |
| 4.1 Yleistä .....   | 9  |
| 4.2 Kolesterolin .....  | 9  |
| 4.3 Ateroskleroosin synty .....                                   | 10 |
| 4.4 Sepelvaltimotauti ja ateroskleroosi.....                      | 11 |
| 4.4.1 Patogeneesi.....  | 11 |
| 4.4.2 Kalsifikaatio .....   | 12 |
| 4.4.3 Valtimohtauman muodostuminen.....                           | 12 |
| 5 SEPELVALTIMOTAUTI.....  | 14 |
| 5.1 Sepelvaltimotaudin diagnostiikka.....                         | 14 |
| 5.2 Ilmaantuvuus ja kuolleisuus .....                             | 14 |
| 5.3 Statiinien merkitys sepelvaltimotaudin hoidossa .....         | 15 |
| 6 AIVOVERENKIERTOHAIRIÖ.....                                      | 17 |
| 6.1 Määritelmä.....   | 17 |
| 6.2 Ilmaantuvuus ja kuolleisuus .....                             | 17 |
| 6.3 Etiologiset tekijät.....                                      | 18 |
| 6.4 Statiinien merkitys aivoverenkierron häiriöiden hoidossa..... | 18 |
| 7 STATIINIT .....   | 20 |
| 7.1 Yleistä .....   | 20 |
| 7.2 Statiinien käyttö Suomessa.....                               | 20 |
| 7.3 Vaikutusmekanismit .....                                      | 20 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 7.3.1 | Muut vaikutukset .....                            | 21 |
| 7.4   | Statiinien turvallisuus ja pitkäaikaishyödyt..... | 22 |
| 8     | STATIINIEN HAITTAVAIKUTUKSET .....                | 24 |
| 8.1   | Lihaksiin kohdistuvat haittavaikutukset.....      | 25 |
| 8.2   | Statiinit ja diabetes.....                        | 26 |
| 8.3   | Maksaentsyymit.....                               | 28 |
| 8.4   | Statiinit ja syöpä .....                          | 29 |
| 8.4.1 | Rintasyöpä.....                                   | 31 |
| 8.4.2 | Eturauhassyöpä.....                               | 31 |
| 8.5   | Aivoverenvuodon riski statiinihoidon aikana.....  | 32 |
| 8.6   | Vaikutukset kognitioon .....                      | 33 |
| 9     | POHDINTA .....                                    | 34 |
| 10    | LÄHTEET .....                                     | 37 |

# 1 JOHDANTO

Dyslipidemioiden hoidon tarkoitus on ehkäistä ateroskleroottisia valtimosairauksia. Suomalaisen lääkäriseura Duodecimien asiantuntijatyöryhmän laatima ”*Dyslipidemioiden Käypä hoito*” näkee erityisen tärkeänä hoidon kohderyhmänä *hyvin suuren riskin potilaat*, joihin myös ateroskleroottista sydänsairautta ja aivoverenkiertohäiriön sairastaneet potilaat luetaan. Näissä sairauksissa keskeinen mekanismi sepel-, kaula- ja aivovaltimomuutoksissa on ateroskleroosi, mikä tekee dyslipidemioiden hoidosta erityisen tarpeellista.<sup>1</sup>

Suomen Käypä hoito suositus lipidiarvojen osalta perustuu eurooppalaiseen suositukseen<sup>2</sup>

Väestötasolla suositetaan kokonaiskolesterolipitoisuudeksi < 5,0 mmol/l ja < 3,0 mmol/l LDL-kolesterolipitoisuus. Potilaat, jotka ovat jo sairastaneet päätetapahtuman, kuten aivoverenkiertohäiriön tai sydäninfarktin, kuuluvat *hyvin suuren riskin potilaisiin*. Tähän ryhmään kuuluvilla potilailla on tavoitteena, että LDL-kolesteroli arvo on < 1,8 mmol/l tai hoidolla saadaan LDL-kolesteroli puolet pienemmäksi<sup>1</sup>.

Sydän- ja verisuonitautien asiantuntijaryhmän raportin (2015) mukaan Suomessa on onnistuttu vähentämään sydän- ja verisuonitautikuolleisuutta erityisesti työikäisessä väestössä. Tärkeimmät syyt ovat verenpaineen aleneminen ja tupakoinnin vähentyminen, parantunut hoito sekä positiiviset vaikutukset riskitekijöihin. Kolesterolin alentaminen on ollut merkittävin yksittäinen kuolleisuuteen vaikuttanut tekijä.<sup>3</sup>

Statiinit ovat kolesterolia alentavia lääkkeitä. Kliinisessä käytössä ne ovat olleet jo vuodesta 1987 lähtien. Statiinien on todettu vähentävän ateroskleroottista sydän- ja verisuonisairastavuutta ja kuolleisuutta. Statiinit vaikuttavat veren lipidipitoisuuksiin pienentämällä LDL-kolesterolipitoisuutta ja suurentamalla HDL-kolesterolipitoisuutta sekä pienentämällä triglyseridimäärää veressä.<sup>1</sup>

## 2 DYSLIPIDEMIOIDEN HOITOSUOSITUKSET

Dyslipidemioiden hoidolla pyritään ennaltaehkäisemään ateroskleroosiin liittyviä sairauksia sekä estämään jo todetun valtimotaudin etenemistä. Elämäntapamuutoksilla pystytään pienentämään riskiä, mutta osalle potilaista se ei yksin riitä tavoitetasojen saavuttamiseen.

Yleistavoite väestötasolla on, että LDL-kolesteroli on alle 3 mmol/l.

Suuren riskin potilaita ovat diabetestä tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat henkilöt ja oireettomat henkilöt, joiden sairastumisriski on yli 10 %. Heillä tavoite on LDL-kolesterolipitoisuus <2,5 mmol/l.

Hyvin suuren riskin potilaita ovat ateroskleroottisia valtimosairauksia (sepelvaltimotauti, aivovaltimotauti ja perifeerinen valtimotauti) sairastavat henkilöt, diabeetikot, joilla on kohde-elinvaurio, sekä oireettomat henkilöt, joiden sairastumisriski on >15 %. Heillä hoidon tavoitteena on LDL <1,8 mmol/l.<sup>1</sup>

Eurooppalainen suositus sydän- ja verisuonitautien ehkäisystä käytännön lääkärin työssä (2007) käsittelee statiinihoidon merkitystä myös sekundaariprevention osalta.<sup>4</sup>

Siinä todetaan, että suhteellinen riski sille, että kohtaus uusiutuu päätetapahtuman (sydäninfarktin) sairastaneilla, on yhtä suuri, potilaan lähtötilanteen lipiditasosta riippumatta. Kuitenkaan, mikäli potilaalla on matala seerumin lipiditaso, ei ole saatu riittävä näyttöä siitä, että lipidipitoisuuksien pienentäminen vähentäisi kuolleisuutta.

Suosituksen mukaan HDL-kolesterolipitoisuuden ollessa alle 1 mmol/l miehillä, ja alle 1,2 mmol/l naisilla ja paastotriglyseridiarvon ollessa yli 1,7 mmol/l, on valtimotautiriski kasvanut.

Jos henkilöllä on useita riskitekijöitä valtimotaudin suhteen, mutta hän on oireeton, ja jos kokonaiskolesteroli on hoitamattomana lähellä arvoa 5 mmol/l ja LDL lähellä arvoa 3 mmol/l, katsotaan, että kokonaiskolesterolin pienentäminen alle 4,5 mmol/l ja LDL-kolesterolin pienentäminen alle 2,5 mmol/l on hyödyllistä<sup>4</sup>.

### 3 SUOMALAISET JA KOLESTEROLI

Kansallinen FINNRISKI-tutkimus toteutetaan suomalaisväestössä viiden vuoden välein. Se on 25–74-vuotiaan väestön terveyttä koskeva tutkimus, jossa kerätään mahdollisimman edustava otos suomalaisväestöä. Pyrkimyksenä on, että maan koko väestö on iän, sukupuolen ja asuinalueen perusteella mahdollisimman monipuolisesti edustettuna. Tutkimus toteutetaan kyselylomakkeiden, haastattelujen sekä terveystarkastusten avulla<sup>5</sup>.

FINNRISKI 2012-tutkimuksen mukaan suomalaisten kolesterolitasoissa on havaittavissa myönteistä kehitystä pidemmän aikavälin seurannassa. 20 viime vuoden aikana suomalaisten keskimääräinen kokonaiskolesterolitaso on laskenut noin 20 %. Kuitenkaan lyhyen aikavälin seurannassa kehitys ei ole ollut yhtä suotuisaa: väestön keskimääräinen kolesterolitaso on alkanut kohota uudelleen vuosina 2007–2012.<sup>3</sup>

Vuodesta 1982 vuoteen 1997 seerumin kokonaiskolesterolipitoisuus laski, kunnes vuonna 1997 alkoi tasannevaihe, joka jatkui vuoteen 2002 saakka. Tämän jälkeen kolesteroliarvot pienenevät jälleen vuoteen 2007 saakka, kunnes vuosina 2007–2012 kokonaiskolesterolipitoisuus kääntyi noin 3 %:n nousuun.

Vuonna 2007 suomalaisten miesten kokonaiskolesterolitaso oli keskimäärin 5,25 ja naisten 5,15. Vuonna 2012 se oli miehillä jo 5,34 ja naisilla 5,31. Nousu on todettu tilastollisesti merkitseväksi<sup>3</sup>.

Käypä hoito -suosituksen mukaan kokonaiskolesterolipitoisuudeksi väestötasolla Suomessa suositellaan kokonaiskolesterolipitoisuutta <5 mmol/l. Vielä matalampia arvoja, erityisesti LDL-kolesterolipitoisuuden suhteen suositetaan potilaille, joilla on korkeampi riski sairastua sydän- ja verisuonitapahtumaan<sup>1</sup>.

FINRAVINTO 2012 -tutkimuksessa oli mukana noin kuudennes FINNRISKI-tutkimukseen osallistuneista henkilöistä. Heidät kutsuttiin haastatteluun, jossa heidän ruokailutottumuksiin kartoitettiin tarkemmin. Tutkimuksen mukaan suomalaisten ruokavalio sisälsi enemmän rasvaa kuin vuonna 2007. Tilastojen mukaan niin tyydyttyneen kuin tyydyttymättömänkin rasvan saanti oli lisääntynyt työikäisillä miehillä ja naisilla. Miehillä lisäys oli 3 % ja naisilla 4,3 %. Tämän uskotaan olevan yhteydessä väestön kolesterolitasojen nousuun<sup>3,5</sup>.



Tutkimuksen mukaan rasvan osuus keskimääräisestä energiansaannista oli sekä miehillä että naisilla 36 %. Tyydyttyneen rasvan osuus kokonaisenergianlähteenä oli 14 %. Suositus saannista on alle 10 %<sup>5</sup>.

Tyydyttynyt rasva oli lähtöisin pääasiallisesti maitotuotteista, kuten juustoista, maitojuomista ja maitovalmisteista<sup>3</sup>.

Miehillä tyydyttyneen rasvan osuus koko vuorokauden energiansaannista oli vuonna 1982 peräti yksi viidesosa. Vuoteen 2007 mennessä osuus kuitenkin laski 12,9 %. Suotuisa kehitys pysähtyi vuonna 2014, kun tyydyttyneiden rasvahappojen saanti ravinnosta lisääntyi jälleen niin miesten kuin naistenkin keskuudessa noin prosentin<sup>6</sup>

## 4 ATEROSKLEEROOSIN PATOFYSIOLOGIAA

### 4.1 Yleistä

Ateroskleroosi eli valtimoiden kovettumatauti, on keskikokoisten ja suurten verisuonten pitkäaikainen sairaus. Se on useiden tekijöiden aiheuttama, hitaasti kehittyvä tila. Tärkeässä osassa on immunologinen tulehdusreaktio, jonka käynnistää kolesterolin kertyminen verisuonten seinämiin. Pelätyimpiä ateroskleroosin komplikaatioita ovat sydän- ja aivoinfarktit, jotka ovat seurausta tukoksesta verisuonessa. Noin 76 % kaikista kuolemaan johtavista sepelvaltimotukoksista on seurausta ateroskleroosista. Ateroskleroosi on harvoin yksinään tappava tauti, mutta sen komplikaatiot voivat olla kuolemaan johtavia. Ongelmana on taudin ennalta-arvaamattomuus. Ateroskleroosi kehittyy hitaasti, kymmenien vuosien kuluessa, usein oireettomanakin, kunnes saattaa äkisti aiheuttaa vakavankin komplikaation, kuten sydän- tai aivoinfarktin. Tästä syystä taudin ennaltaehkäisy on tärkeää oireettomillakin potilailla.

Sydän- ja verisuonisairauksien altistavat myös tupakointi, miessukupuoli, diabetes, kohonnut verenpaine, sekä veren kohonnut LDL-kolesterolipitoisuus. Vaikka muita edellä mainituista altisteista ei olisi, pelkkä kohonnut veren LDL-kolesterolipitoisuus, edistää ateroskleroosia, ja näin ollen lisää sydän- ja verisuonitautitapahtuman riskiä<sup>7</sup>.

Elimistölle luontaisen, *fysiologisen* LDL-pitoisuuden katsotaan olevan 1–1,5 mmol/l. Tämä tarkoittaa, että mikäli LDL-pitoisuus on tällä tasolla, ei ateroskleroosia synny, vaikka potilaalla olisi jokin edellä luetelluista riskitekijöistä<sup>8</sup>.

### 4.2 Kolesterolit

Kolesterolilla on tärkeitä tehtäviä elimistössä. Se on solujen solukalvon rakennusaine, ja se myös säätelee solukalvojen toimintaa. Kolesterolia saadaan ravinnon mukana, ja se imeytyy ohutsuolesta verenkiertoon. Myös maksa kykenee tuottamaan kolesterolia elimistön tarpeisiin. Maksa pystyy myös poistamaan ylimääräistä kolesterolia suoleen sappinesteessä. Näiden kolmen tapahtuman välillä vallitsee fysiologisesti tasapaino: mikäli ravinnosta saadaan runsaasti kolesterolia, maksa vähentää sen omaa kolesterolin tuottoa. Jos taas kolesterolin saanti ravinnosta on vähäistä, kolesterolituotanto maksassa tehostuu. Kolesterolia syntyy tarvittaessa kaikissa elimistön soluissa, mutta maksan on pääroolissa kolesterolisynteesissä<sup>9</sup>.

Verenkierrossa rasvaa kuljetettavia hiukkasia kutsutaan lipoproteiineiksi. Niitä muodostuu suolistossa, suolinukan soluissa ja maksasoluissa. Lipoproteiinihiukkanen koostuu nimensä mukaisesti rasvasta ja proteiineista. Kompleksin sisäosaan kerääntyy triglyseridit ja kolesteroliesterit, ja ulkokuoren muodostavat proteiinit, jotka takaavat hiukkasen vesiliukoisuuden. Suolistosta imeytyneitä rasvoja kuljettavia hiukkasia kutsutaan kylomikroneiksi. Maksape räisiä hiukkasia kutsutaan lipoproteiinipartikkeleiksi, jotka jaotellaan niiden tiheyden mukaan neljään eri luokkaan:

VLDL (Very-low-density lipoprotein) sisältävät yleensä pääasiallisesti triglyseridejä eli rasvahappoja. Ne ovat nimensä mukaisesti kaikista tiheimpiä rasvaa kuljettavista proteiini-komplekseista. Toiseksi tiheimpiä ovat IDL-partikkelit (intermediate lipoproteins). Näistä myös muodostuu LDL-partikkeleita (low-density lipoproteins), jotka sisältävät myös kolesterolia. HDL-partikkelit ovat kaikista kevyimpiä (high-density lipoproteins) ja niissä on kolesterolia, fosfolipidejä ja rasvahappoja.

Lipoproteiinien tehtävänä on kuljettaa kolesterolia ja rasvahappoja, joita elimistö käyttää solujen rakennusaineena. Nämä lipoproteiinit pääsevät liikkumaan verisuonesta sen sisäseinämän eli endoteelin läpi seinämien väliseen tilaan eli intimaan. Samalla tavalla verisuonien seinämistä poistuu diffuusion avulla lipoproteiineja takaisin verenkiertoon. Kun intimaan menevien ja sieltä palaavien lipoproteiinien välinen tasapaino on kohdallaan, ei ylimääräistä kolesterolia verisuonten seinämiin kerry<sup>8</sup>.

### **4.3 Ateroskleroosin synty**

Verenkierrosta LDL-hiukkasia kulkeutuu verisuonen endoteelin läpi intimaan. Lipoproteiinit hajoavat rasvaa hajottavien ja hapettavien entsyymien vaikutuksesta. Reaktion seurauksena endoteelin solut alkavat tuottaa molekyylejä, jotka edistävät verenkierron mukana kulkevien valkosolujen, monosyyttien, kerääntymistä paikalle.

Monosyytit siirtyvät endoteelin läpi intimaan, jossa ne muuttuvat makrofageiksi eli syöjäsoluiksi. Niiden tehtävä on hajottaa intimaan kertyneet ylimääräiset LDL-hiukkaset. Ne fagositovat eli syövät LDL-hiukkaset sisäänsä. Makrofagin sisäinen hajotusjärjestelmä hajottaa LDL-hiukkasen. Tämän seurauksena syöjäsolun sisälle kertyy suuria kolesterolipisaroita. Syöjäsolut fagositovat LDL-hiukkasia, kunnes lopulta kuolevat. Näitä rasvantäyttämiä makrofageja kutsutaan ”vahtosoluiksi”.

Ajatellaan, että edellä kuvattu prosessi on alun perin ollut verisuonia suojaava tapahtuma. Kuitenkin liiallinen LDL-kolesterolin määrä intimassa ylikuormittaa hajotusprosessia, eikä solujätettä ja rasvaa pystytä poistamaan intimasta riittävän nopeasti. Tästä seuraa, että kuolleita vaahtosoluja pääsee kertymään intimaan. Tästä jätteaineksesta muodostuu lopulta rasvajuoste, joka on ateroskleroosin ensiaste.

HDL-partikkeleilla ajatellaan olevan LDL-partikkeleja vastaava käänteinen kuljetusvaikutus. HDL-hiukkaset kulkeutuvat myös diffuusion avulla endoteelin läpi. Mikäli LDL-kolesterolia ei ole liikaa suhteessa HDL-kolesterolin määrään, makrofagit voivat luovuttaa fagosytoimaansa kolesterolia HDL-partikkeleille. Tätä kutsutaan käänteiskuljetukseksi. Matala LDL- ja korkea HDL-kolesterolipitoisuuden vallitessa rasvan kertyminen intimaan vähenee<sup>7</sup>.

#### **4.4 Sepelvaltimotauti ja ateroskleroosi**

Sepelvaltimoiden verenkierron vaikeutumisesta johtuvan sepelvaltimotaudin yleisin syy on sepelvaltimoiden ateroskleroosi. Seerumin korkea LDL-kolesteroli on tärkein ateroskleroosin riskitekijä. Sepelvaltimotaudin kehittymisen riski kasvaa iän myötä. Korkean LDL-kolesterolin lisäksi sepelvaltimotaudin riskiä lisäävät ylipaino, tupakointi ja kohonnut verenpaine. Ne ovat toissijaisia vaaratekijöitä ja ne eivät voi yksistään aiheuttaa sepelvaltimotautia. Ne kuitenkin edistävät ateroskleroosin syntyä, ja lisäävät sepelvaltimotaudin kehittymisen riskiä myös matalammilla LDL-kolesterolipitoisuuksilla<sup>8</sup>.

##### **4.4.1 Patogeneesi**

Sepelvaltimoiden seinämässä on kolme kerrosta: ulkokerros, keskikerros ja sisäkerros. Ulkokerroksen tehtävänä on huolehtia keskimmäisen kerroksen hermotuksesta ja kuljettaa sinne ravinteita ja rakennusaineita hiussuonia pitkin. Keskikerros koostuu sileälihassoluista, jotka säätelevät sepelvaltimon läpimittaa. Sisäkerroksen tehtävänä on tukea endoteeliä ja tuoda kestävyttä rakenteelle.

Sepelvaltimon sisäkerroksen paksuuntuminen jatkuu aina 40 ikävuoteen saakka. Mitä paksumpi sepelvaltimoiden sisäkerros on, sen todennäköisempää on ateroskleroosin syntyminen. Sepelvaltimoiden sisäkerros on paksuimmillaan suonien haarautumiskohdissa. Tästä syystä nämä kohdat ovat erityisen alttiita ateroskleroosille.

Luvussa 4.3 on kuvattu, kuinka rasvajuoste syntyy. Jos vaahtosolujen kertyminen jatkuu, niin rasvajuosteen läpimittakin kasvaa. Se kaventaa sepelvaltimon luumenia, mutta myös painaa sepelvaltimon seinämän keskimmäisen kerroksen solukkoa ja aiheuttaa sen sileäli-hassolujen kuoleman. Kun verisuonen sisäkerroksen solukko korvautuu rasvalla, se ei enää kestä yhtä hyvin painetta. Elimistö pyrkii parantamaan kestävyyttä sidekudoksella, jota kasautuu rasvakertymän päälle. Tätä muodostelmaa kutsutaan fibroateroomaksi eli ateroskleroottiseksi plakiksi<sup>8</sup>.

#### **4.4.2 Kalsifikaatio**

On todettu, että ainakin sepelvaltimoissa, ateroskleroottisiin plakkeihin kertyy usein kalkkia. Tätä kutsutaan kalsifikaatioksi. Kalkin kertyminen lisääntyy ajan myötä, joten mitä iäkkäämpi henkilö, sen todennäköisemmin ateroskleroosiin liittyy myös kalsifikaatiota. Tutkimusten perusteella vaikuttaisi siltä, että kalsifikaatiolla on merkitystä sille, miten ateroskleroosi kliinisesti ilmenee. Akuutti sepelvaltimotautikohtaus aiheutuu useammin sellaisille potilaille, joiden sepelvaltimoiden ateroomaplakit eivät ole kalkkeutuneita. Sen sijaan stabiili sepelvaltimotauti ilmenee useammin henkilöillä, joiden sepelvaltimoiden ateroomaplakit sisälsivät kalsiumia<sup>10</sup>.

#### **4.4.3 Valtimoahtautuman muodostuminen**

Jos fibroaterooman pintakerrokseen tulee vaurio tai repeämä, rasvaa sisältävä ydin paljastuu ja joutuu kosketuksiin verisuonissa kiertävien veren solujen kanssa. Tämä aktivoi samat fysiologiset korjausmekanismit, jotka aktivoituvat, kun ihminen saa haavan esimerkiksi iholle. Paikalle kerääntyy valkosoluja (makrofagit), jotka houkuttelevat paikalle veren hyytymiseen vaikuttavia tekijöitä. Veren hyytymiseen johtavan kaskadin seurauksena syntyy trombiinia ja verihiutaleet ja trombiini muodostavat verihiyytymän repeämän päälle<sup>7,11</sup>.

Sepelvaltimotrombi ei välttämättä aiheuta oireita. Tällaisessa tilanteessa elimistön hyytymistä synnyttävien ja estävien tapahtumien tasapaino säilyy eikä verihiyytymä pääse kasvamaan liian suureksi. Merkityksellistä on myös se, kasvaako verihiyytymä seinämänmyötäisesti vai sepelvaltimon luumenia ahtauttavasti.

Jos trombi ahtauttaa sepelvaltimoa ja aiheuttaa virtausesteen, syntyy oireinen sepelvaltimotauti. Sen kliinisiä ilmentymiä ovat akuutti koronaarisyndrooma, epästabiili rintakipu tai sydäninfarkti<sup>8-11</sup>.

Ohimenevä aivoverenkierron häiriö ja aivoinfarkti voivat olla seurausta ateroskleroosista suoralla tai epäsuoralla mekanismilla. Ateroskleroosi voi suoraan ahtauttaa suuria suonia, kuten kaulavaltimoita tai aivojen suuria suonia. Pienten suonten tukos (lakunaarinen infarkti) on myös suoraa seurausta ateroskleroosista<sup>12</sup>.

Myös vasta sairastettu sydäninfarkti lisää aivoinfarktin riskiä; suurin riski sairastua aivoinfarktiin on ensimmäisten 4 viikon aikana sydäninfarktista. Riski säilyy keskisuurena puoleen vuoteen saakka sydäntapahtuman jälkeen<sup>12</sup>.

## 5 SEPELVALTIMOTAUTI

### 5.1 Sepelvaltimotaudin diagnostiikka

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän diagnoosi tehdään potilaan kuvaamien oireiden, kliinisten löydösten ja elektrokardiografia (EKG) -muutosten perusteella.

Tyypillisenä oireena on äkillisesti alkanut, puristava, painava tai vyömäinen rintakipu. Kipu paikantuu yleensä rintakehän alueelle ja säteilee mahdollisesti olkavarteen, niskaan, kaulalle tai selkään. Oireyhtymä jaotellaan EKG- ja laboratoriolöydösten perusteella kolmeen eri alaluokkaan, jotka ovat: Epävakaa angina pectoris (rintakipu) eli UAP, Sydäninfarkti ilman ST-nousuja EKG:ssä eli non-STEMI sekä ST-nousu infarkti<sup>1</sup>.

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän määritelmään ei sisälly stabiili angina pectoris (rintakipu). Stabiilissa tautimuodossa rintakipu ilmaantuu potilaalle rasituksessa (rasitusrintakipu). Kipu voi myös ilmaantua psyykkisen kuormituksen, kylmän ilman, aterioinnin tai tupakoinnin seurauksena. Erona akuuttiin sepelvaltimo-oireyhtymään on, että kipu helpottuu muutamassa minuutissa levolla tai nitrolla. Tyypillisiä laboratorio tai EKG-löydöksiä ei ole todennettavissa.

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän syynä on lähes aina ateroskleroottisen plakin repeytymisen sepelvaltimossa. Tästä seuraa verihyytymän muodostuminen, joka tukkii osittain tai täydellisesti sepelvaltimon. Verenkierto sepelvaltimossa vähenee tai estyy ja sydänlihas kärsii iskemiasta eli hapenpuutteesta<sup>13</sup>.

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän jälkeen uusien sydäntapahtumien riski ensi viikkojen aikana on suurin. Vuoden sisällä todettu kuolleisuus vaihtelee 2–18 % potilailla joilla on epävakaa rasisitusrintakipu tai sydäninfarkti ilman ST-nousua. Riski sydäninfarktin uusiutumiseen on 7–21 %<sup>8</sup>.

### 5.2 Ilmaantuvuus ja kuolleisuus

Suomen Tilastokeskuksen (2014) mukaan työikäisten (15–64-vuotiaiden) kokonaiskuolleisuus on vähentynyt kymmenessä vuodessa neljänneksellä. Eniten on vähentynyt kuolleisuus sydän- ja verisuonisairauksiin. Vielä ennen vuotta 2001 sydän- ja verisuonisairaudet olivat tärkein työikäisten kuolinsyy, mutta nyt yleisin kuolinsyy on kasvain. Verenkiertoelinten

sairaudet olivat vuonna 2014 toiseksi yleisin kuolinsyy työikäisillä, ja niiden seurauksena menehtyi n. 2 000 työikäistä.

Koko väestöä tarkasteltaessa verenkiertoelimistön sairaudet olivat yhä yleisin kuolinsyy. Ne selittivät 37% koko väestön kuolemista. Sepelvaltimotaudin aiheuttamat iskeemiset sydän-sairaudet (ICD-10-diagnoosit I20–25) olivat syynä 20 % kaikista kuolemista. Yli 10 000 suomalaista menehtyi iskeemisen sydänsairauksen seurauksena. Sepelvaltimotautiin menehtyneet olivat myös aikaisempaa iäkkäämpiä: keski-ikä miehillä oli 78 vuotta ja naisilla 87 vuotta<sup>14,15</sup>.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen FINNRISKI-tutkimuksen mukaan vuonna 2012 raportoitiin koko maassa peräti 2726 uusiutunutta sydäninfarktia potilailla, jotka tietävästi olivat jo kerran sairastaneet sydäninfarktin<sup>5</sup>.

### **5.3 Statiinien merkitys sepelvaltimotaudin hoidossa**

Jo sairaalahoidon aikana aloitetaan tehokas lääkehoito. Asianmukaisella lääkityksellä akuutin oireen uusiutumisen riski pienenee. Se myös hidastaa tai jopa ehkäisee taudin etenemistä. Jatkohoito ja seuranta toteutetaan perusterveydenhuollossa.

Statiinihoitoa suositellaan kaikille akuuttiin sepelvaltimo-oireyhtymään sairastuneille potilaalle, jos heillä ei ole vasta-aiheita. LDL-kolesterolin tavoitetaso on suuren riskin potilailla alle 2,5 mmol/l. Mikäli potilas kuuluu hyvin suuren riskin potilaisiin tai hänellä on matala LDL-lähtötaso, suositellaan vielä matalampaa tavoitetasoa<sup>8</sup>.

Käypä hoito suosituksessa suositellaan kolesterolitasosta riippumatta statiinilääkitystä jokaiselle sepelvaltimotautiin liittyvän akuutin tapahtuman sairastaneelle<sup>13</sup>.

Suositus perustuu laajaan vuonna 2010 julkaistuun meta-analyysiin, joka käsitti 170 000 potilaan aineiston 26 eri tutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa verrattiin statiinihoitoa lumehoittoon tai tavanomaista tehokkaampaa statiinihoitoa tavallisella annoksella toteutettuun statiinihoitoon. Seuranta kesti jokaisessa tutkimuksessa vähintään kaksi vuotta. Tutkimuksessa todettiin, että keskeiset valtimotautitapahtumat (sydäninfarkti, sepelvaltimotautikohtaus) vähenevät viidenneksellä, kun seerumin kokonaiskolesteroli laski 1 mmol/l, lähtöarvoista riippumatta. Kokonaiskuolleisuus oli statiinihoitoa saavilla 10 % vähäisempää<sup>16</sup>.



Myös ruotsalainen seurantatutkimus, jossa tutkittiin statiinihoidon merkitystä sepelvaltimotautikohtauksen yhteydessä, antaa samansuuntaisia tuloksia. Aineistona olivat alle 80-vuotiaat potilaat, jotka sairastivat ensimmäisen akuutin sydäninfarktin ja jotka kotiutettiin tämän jälkeen. Potilaista 27 %:lle aloitettiin sairaalassa statiinihoito. Tutkimuksessa huomioitiin erilaiset kuolleisuuteen vaikuttavat riskitekijät (mm. leikkaukset, perussairaudet, ikä, fyysinen kunto, lääkkeet) erillisen riskikertoimen avulla. Seurannan aikana kuolleisuus statiinihoitoa saavien ryhmässä oli 4,0 %, ja peräti 9,3 % niiden potilaiden keskuudessa, joille ei statiinia ollut aloitettu<sup>17</sup>.

## 6 AIVOVERENKIERTOHAIRIÖ

### 6.1 Määritelmä

Aivoverenkiertohäiriö (AVH) tarkoittaa ohimeneviä tai pysyviä neurologisia oireita, jotka johtuvat aivoverenkierron muutoksista. Se on yhteisnimitys aivoinfarktille ja TIA:lle (ohimenevä iskeeminen kohtaus eli transient ischemic attack).

Aivoinfarkti tarkoittaa heikon verenvirtauksen tai sen puuttumisen aiheuttamaa verenkierron riittämättömyyttä aivoissa, josta seuraa pysyvä aivokudoksen vaurio. Aivoverenkiertohäiriö on merkittävä kuolinsyy suomalaisessa väestössä ja riski kasvaa iän myötä<sup>18</sup>.

Ohimenevä iskeeminen kohtaus tarkoittaa aivojen tai silmän verkkokalvon hetkellisestä verenkiertohäiriöstä johtuvaa kohtausmaista oirekuvaa, joka aiheuttaa kohdekudoksen hetkellisen hapenpuutteen. Kohtaus on lyhyt kestoinen (alle 60 minuuttia), eikä aiheuta pysyvää kudsvauriota.

TIA-kohtauksen jälkeen potilaan riski saada aivoinfarkti seuraavan vuorokauden aikana on 5 %. Ensimmäisen TIA-kohtauksen jälkeen aivoinfarktin ilmaantuvuus kolmen vuorokauden kuluessa on 10–20 %. TIA:n päivystyksellinen diagnostiikka ja hoidon aloitus vähentävät aivoinfarktirisikiä merkittävästi<sup>18</sup>.

### 6.2 Ilmaantuvuus ja kuolleisuus

Tilastokeskuksen tilastojen mukaan vuonna 2014 aivoverenkierron sairauteen (ICD-10: I60–I69) menehtyi 4 428 suomalaista. Heistä noin 90 % (4046) oli yli 65-vuotiaita. Aivoverisuonien sairauksien osuus kokonaiskuolleisuudesta (52 409) oli n. 8,5 %.

Kuolleisuus on puolittunut 20 vuodessa, ja akuuttivaiheen kuolleisuus on vähentynyt eniten. Yhteensä 25 000 suomalaista sairastaa aivoverenkiertohäiriön vuodessa, ja heistä 2500:lla aivoverenkiertohäiriö toistuu vuoden sisällä. Lukumäärä on sisällytetty aivoverenvuodot ja lukinkalvonalaiset verenvuodot<sup>3,18</sup>

Kuukauden kuluessa ensimmäisestä halvauksesta itse aivohalvaus on tärkein kuolinsyy. Aivoinfarktin uusiutuminen on syynä noin 5 %:ssa kaikista kuolemista. Neljän vuoden seurannassa muut sydän- ja verisuonitapahtumat nousevat tärkeimmäksi kuolemaan johtavaksi syyksi<sup>18</sup>.

Australialaistutkimuksessa (v. 2000) seurattiin ensimmäisen aivohalvauksensa saaneita potilaita viiden vuoden ajan. Seurannan aikana lähes 60 % potilaista menehtyi. Heistä 41 % katsottiin kuolleen ensimmäisen aivohalvauksen seurauksena. Seuratuista 10 % sai toisen kuolemaan johtavan aivohalvauksen ja 20 % kuoli muuhun sydän- ja verisuonisairauteen<sup>19</sup>

### **6.3 Etiologiset tekijät**

Aivoinfarktin hoidon kannalta on tärkeää selvittää sen etiologia. Aivoinfarktin etiologiset tyypin jaotellaan TOAST-luokituksen mukaisesti viiteen eri luokkaan, joista suurten suonten ateroskleroosiin liittyvä tukos on yleisin aivoinfarktin aiheuttaja (40–60 %)<sup>18</sup>

Näillä potilailla TOAST-luokituksen mukaisesti on kliininen ja kuvantamistutkimuksella todennettu löydös, joka tukee diagnoosia. Kliinisiä löydöksiä ovat isoavokuoren toiminnan häiriöön viittaavat oireet (afasia, huomioimattomuus eli neglect), tuntopuutos tai raajahalvausoireet, tai pikkuaivojen tai aivorungon toiminnassa todettu häiriö. Diagnoosia tukevat myös aikaisemmin sairastetut TIA-kohtaukset samalla aivoalueella, sekä vaihteleva katko-käveyoireisto, kaulavaltimon poikkeava auskultaatiolöydös tai valtimopulssien vaimentuminen.

Aivojen kuvantamisessa käytetään tietokonetomografiatutkimusta (TT) tai magneettikuvausta (MRI). Kuvantamislöydöksenä todetaan merkittävä (yli 50 %) ahtauma tai tukos aivojen suurissa suonissa tai avokuoren valtimohaarassa. Tähän liittyvänä löydöksenä havaitaan verenkierron puutteesta johtuvia vaurioalueita isoavokuorella, niiden alapuolella tai pikkuaivoissa. Yli 1,5 cm läpimittaisten vaurioalueiden ajatellaan liittyvän isojen suonten ateroskleroosiin<sup>18-12</sup>.

### **6.4 Statiinien merkitys aivoverenkierron häiriöiden hoidossa**

Koska ateroskleroosi on merkittävin aivoverenkierron häiriöiden etiologinen tekijä, on dyslipidemioiden lääkehoito tärkeä osa aivoverenkiertohäiriöpotilaan jatkohoitoa. Jatkohoito on sama riippumatta siitä, onko potilas sairastanut aivoinfarktin vai TIA -kohtauksen. Tehokkaalla dyslipidemioiden lääkehoidolla voidaan vähentää aivoinfarkteja<sup>18</sup>.

Vuonna 2006 tehdyssä suuressa HPS (Heart Protect Study) tutkimuksessa oli mukana yli 20 000 henkilöä, joilla oli todettu aivovaltimoiden ateroskleroottinen sairaus, muu valtimoita ahtauttava sairaus tai diabetes. Nämä henkilöt jaettiin kahteen ryhmään: toisessa ryhmässä

henkilöt saivat 40 mg simvastatiinia ja toisessa lumelääkettä. Henkilöitä seurattiin viiden vuoden ajan.

Statiinia saaneiden ryhmässä riski saada infarkti väheni 25 % lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna. Simvastatiini vähensi myös TIA-kohtauksen riskiä ja revaskularisaatiotoimenpiteidentarvetta. Simvastatiini ei kuitenkaan vähentänyt uusintakohtausten riskiä niillä potilailla, joilla oli jo aikaisemmin diagnosoitu aivovaltimoiden ateroskleroottinen sairaus. Kuitenkin riskiä saada jokin muu merkittävä vaskulaaritapahtuma (kuten sydäninfarkti) väheni 20 %.<sup>20</sup>

Samansuuntaisia tuloksia saatiin vuonna 2006 julkaistussa, yli 4000 potilasta käsittäneessä tutkimuksessa. Tutkimuksessa selvitettiin, onko statiinihoidosta hyötyä sellaisille TIA-kohtauksen tai aivoinfarktin sairastaneille potilaille, joilla ei ole sepelvaltimotautia, mutta joiden LDL-kolesteroli on 2,6–4,9 mmol/l. Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toisessa potilaat saivat atorvastatiinia 80 mg ja toisessa lumelääkettä.

LDL-kolesteroli laski merkittävästi atorvastatiinia saaneiden ryhmässä (ka 1,9 vrt. plaseboryhmä 3,3.) Viiden vuoden seurannassa statiinia saaneista 11,2 % sairasti aivoinfarktin, kun taas lumelääkettä saaneista 13,1 % sairasti infarktin. Myös sydän- ja verisuonitapahtumien riski oli vähäisempi statiiniryhmässä. Sen sijaan kokonaiskuolleisuudessa ei havaittu ryhmien välillä merkittävää eroa viiden vuoden seurannassa<sup>21</sup>.

*”Eurooppalainen suositus sydän- ja verisuonitautien ehkäisystä käytännön lääkärin työssä” (2007), suosittelee plasman lipidiarvojen hoitoa myös aivohalvauspotilailla. Suosituksen mukaan useimmat suuret statiinitutkimukset osoittavat, että mikäli potilailla on jo sepelvaltimotauti tai riski sairastua sepelvaltimotautiin on suuri, statiinin aloittaminen vähentää etenkin iskeemisen aivohalvauksen ilmaantuvuutta<sup>4</sup>.*

## 7 STATIINIT

### 7.1 Yleistä

Statiinit ovat olleet hoidollisessa käytössä jo vuodesta 1987. Statiinien on todettu vähentävän ateroskleroottista sydän- ja verisuonisairastavuutta ja kuolleisuutta. Statiini vaikuttaa veren lipidipitoisuuksiin pienentämällä LDL-kolesterolipitoisuutta ja suurentamalla HDL-kolesterolipitoisuutta sekä pienentämällä triglyseridimäärää veressä. Lisäksi on todettu, että statiinilla on kyky pienentää C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuutta veressä, mutta tämä muutos liittyy pääosin LDL-kolesterolin pienenemiseen<sup>1</sup>.

### 7.2 Statiinien käyttö Suomessa

Suomen kansaneläkelaitoksen (KELA:n) tilastojen mukaan (2014) määrättiin lipidejä muuntavia lääkkeitä koko Suomessa noin 25 800 kertaa. Vuonna 2010 kirjoitettujen reseptien määrä oli hieman pienempi. Simvastatiini, atorvastatiini ja rosuvastatiini ovat molemmissa tilastoissa yleisimmin määrättyjä lääkkeitä. Vuonna 2010 simvastatiini oli yleisimmin määrätty kolesterolilääke (60%). Myös vuonna 2014 se oli yleisimmin määrätty lipidejä muuntava lääke. Kuitenkin ero toiseksi yleisimpään lääkkeeseen, atorvastatiiniin ja kolmanneksi yleisimpään rosuvastatiiniin pieneni neljässä vuodessa<sup>22</sup>.

### 7.3 Vaikutusmekanismit

Kolesterolia syntyy maksassa. Se on monivaiheinen prosessi. Eräänä katalysaattorina on 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi-A (HMG-CoA) -reduktaasi, joka on maksan tuottama entsyymi. Statiinit kykenevät sitoutumaan HMG-CoA-reduktaasiin, jolloin sen oikean substratin, 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi-A (HMG-CoA):n, sitoutuminen estyy. Tästä seuraa, että koko kolesterolisynteesiketjun toiminta estyy. Statiinit ovat HMG-CoA:n kilpailevia estäjiä. Ne jaetaan synteettisiin ja epäsynteettisiin estäjiin.

Epäsynteettisiä estäjiä ovat simvastatiini ja lovastatiini (sekä jo käytöstä poistunut kompaktiini). Ne ovat rengasrakenteisia aihiolääkkeitä (prodrugs) jotka hydrolysoituvat elimistössä entsyymien vaikutuksesta aktiiviseen muotoon.

Synteettisiä estäjiä ovat rosuvastatiini, atorvastatiini, fluvastatiini ja serivastatiini. Ne sisältävät fluorofenyyliryhmän ja ovat joko kokonaan tai osittain veteen liukenemattomia. Erona epäsynteettisiin estäjiin on se, että ne ovat jo valmiiksi aktiivisessa muodossa.

Kaikissa statiineissa on 3-hydroksi-metyyliglutaryylin (HMG) kaltainen osa, joka aiheuttaa sen, että HMG-CoA-reduktaasi erehtyy sitomaan oikean HMG-CoA-molekyylin sijaan statiinin<sup>23-24</sup>.

Kilpailevan eston ansiosta statiinit laskevat solunsisäistä kolesterolipitoisuutta, erityisesti maksasoluissa. Tämän vuoksi kolesteroliaineenvaihduntaa säätelevät geenit aktivoituvat maksasoluissa, ja HMG-CoA-reduktaasin ja LDL-reseptorien tuotanto kiihtyy. Tarkoituksena on taata solujen riittävä kolesterolin saanti. LDL-reseptorien lisääntynyt aktiivisuus johtaa vastaavasti lisääntyneeseen VLDL-, IDL- ja LDL-kompleksien sisäänottoon ja täten partikkelien määrä veressä pienenee. Tästä seuraa, että veren kolesterolipitoisuus alenee. Edellä kuvatut tapahtumat selittävät statiinien kolesterolia alentavat vaikutukset pääosin. Statiinien vaikutuksesta myös VLDL-synteesi estyy, ja aiheuttaa kolesterolipitoisuuden pienenemistä. Vaikutus on kuitenkin melko vähäinen. On myös havaittu, että veren HDL-pitoisuus nousee statiinilääkityksen vaikutuksesta. Tämä lisää myös osaltaan statiinien suotuisia vaikutuksia.<sup>25</sup>

### 7.3.1 Muut vaikutukset

Statiineilla on todettu olevan myös muita verisuonten terveyttä edistäviä vaikutuksia. Verisuonen sisin kerros, endoteeli, säätelee verisuonen luumenin laajuutta mikä vaikuttaa veren virtausvastukseen ja verisuonen läpi kulkevaan verimäärään. Jo ateroskleroosin varhaisessa vaiheessa, endoteelin toiminta häiriytyy ja itsesäätelymekanismi heikkenee. Myös verisuonten laajentumista edistävän typpioksidin tuotto ja vapautuminen endoteelin soluista vähenee.

Kun LDL-kolesterolipitoisuus veressä laskee, on havaittu, että endoteelin toiminta paranee. On myös näyttöä siitä, että statiineilla olisi itsenäisiä vaikutuksia endoteelin toimintaan, vaikka LDL-kolesteroli ei merkittävästi laskisikaan. *American Heart Assosiationin* (2001) julkaisemassa katsausartikkelissa on statiinien muita vaikutuksia selvitetty. Katsauksen mukaan näyttäisi, että statiinit tehostaisivat typpioksidin tuotantoa endoteelin soluissa. statiinien oletetaan joko tehostavan typpioksidisyntetaasin toimintaa tai vähentävän hapetusstressiä soluissa. Statiinien antioksidanttisia vaikutuksia on myös tutkittu. Eläinkokeissa on saatu näyttöä siitä, että statiinit saattavat ehkäistä vapaiden radikaalien muodostumista, mikä parantaa verisuonten seinämien relaksaatiokykyä<sup>26</sup>.

*JAMA*:ssa vuonna 2009 julkaistussa meta-analyysissä selvitettiin, onko statiineilla infektioita ehkäiseviä vaikutuksia. Koska statiini estää HMG-CoA-reduktaasin toimintaa, myös

kolesterolis synteesitien muiden välituotteiden, kuten mevalonaatin, farnesylpyrofosfaatin ja geranylgeranylpyrofosfaatin muodostuminen vähenee. Nämä molekyylit vaikuttavat solunsäiseen signaalinvälitysketjuun, joka puolestaan vaikuttaa immuunijärjestelmän toimintaan.

Meta-analyysissä käytiin läpi kuusitoista sokko- tai kohorttitutkimusta, joissa jokaisessa oli ollut mukana ainakin 50 potilasta. Kaikissa tutkimuksissa oli selvitetty statiinilääkityksen yhteyttä infektioihin. Myös infektioiden vakavuus otettiin huomioon, seuraamalla komplisoitumistaipumusta ja potilaiden kuolleisuutta infektioihin. Tulosten perusteella vaikuttaisi, että statiineilla olisi infektioita ehkäiseviä vaikutuksia. Havaittiin, että niillä potilailla, joilla oli käytössään statiinilääkitys, oli pienempi riski saada infektio. Myös infektioiden komplisoitumisriski oli pienempi statiinilääkitystä käyttävillä. Lisää tutkimusnäyttöä kuitenkin tarvitaan ja kyseisessä meta-analyysissäkin tutkittujen henkilöiden joukko oli varsin heterogeeninen, jonka vuoksi saatuja tuloksia voidaan pitää ainoastaan suuntaa antavina<sup>27</sup>.

#### **7.4 Statiinien turvallisuus ja pitkäaikaishyödyt**

*American Heart Association* (AHA) julkaisi vuonna 2016 seurantatutkimuksen tuloksia *LIPID*-tutkimuksesta, joka on aloitettu vuonna 1990.

Alkuperäinen tutkimus kesti 6 vuotta, ja kattoi n. 9000 potilaan aineiston. Potilaat, joilla diagnosoitiin joko akuutti sydäninfarkti tai epästabili rintakipu, jaettiin sattumanvaraisesti kahteen ryhmään, joista toinen sai lumelääkettä ja toinen 40 mg pravastatiinia. Tutkimuksella saatiin osoitettua pravastatiinin selkeä, kuolleisuutta vähentävä vaikutus. Lääkitys ei kuitenkaan alentanut LDL-kolesterolia merkittävästi pravastatiiniryhmässä (2,63 mmol/l) verrattuna placeboryhmään (2,66 mmol/l). Tutkittavien LDL-kolesterolia seurattiin kahden ensimmäisen vuoden aikana

Kuuden vuoden seuranta seurasi kahden vuoden jatkoseuranta, jonka aikana niin lumelääke- kuin pravastatiiniryhmänkin potilaat saivat 40 mg pravastatiinia. Tämän jakson jälkeen potilaiden seuranta ja hoito tutkimuksen puitteissa lopetettiin, ja statiinihoidon jatkamispäätös siirtyi potilaan ja hänen oman lääkärinsä vastuulle. Tutkimushenkilöiden terveydentilaa seurattiin kotiin lähetettyjen kyselykaavakkeiden ja eri rekistereistä kerättyjen tietojen avulla vielä varsinaisen lääketutkimuksen päätyttyäkin. Tutkimus kesti kaikkine vaiheineen yhteensä kuusitoista vuotta.

Kyselyjen perusteella 85 % alkuperäisessä pravastatiiniryhmässä olleista ja 84 % alkuperäisessä lumelääkeryhmässä olleista potilaista jatkoi statiinihoitoa sen jälkeen, kun he siirtyivät omien lääkäriensä hoidettaviksi. Kun ensimmäiset kyselylomakkeet lähetettiin tutkimuksessa mukana olleille potilaille, havaittiin, että pravastatiinin suosio lipidejä alentavana lääkkeenä oli vähentynyt. Niinpä tutkittavien lääkitys oli muuttunut seurannan aikana. Pravastatiini oli käytössä enää 27 %:lla. Tilalle olivat tulleet simvastatiini, joka oli käytössä 32 %:lla, ja atorvastatiini, joka oli käytössä 31 %:lla tutkituista. Jotakin muuta statiinia käytti 11 % kyselyyn vastanneista tutkituista.

16 vuoden kokonaisseurannassa todettiin, että alkuperäiseen pravastatiiniryhmään kuuluneilla potilailla oli selvästi vähäisempi riski kuolla sydän- ja verisuonisairauteen. Jatketussa seurantavaiheessa, jossa molemmat ryhmät (placeboryhmä ja alkuperäinen pravastatiiniryhmä), saivat 40 mg pravastatiinia, ei huomattu selkeää eroa kokonaiskuolleisuudessa. Myöskään kuolleisuus mihinkään yksittäiseen syyhyn, kuten sepelvaltimotautiin, sydän- ja verisuonisairauteen tai syöpään eivät eronneet merkitsevästi ryhmien välillä tässä vaiheessa.

Kuuden ensimmäisen vuoden aikana suhteellinen kuolleisuus oli peräti 23 % vähäisempää pravastatiiniryhmässä. 16 vuoden kohdalla havaittiin edelleen ero ryhmien välillä: kuolleisuus oli peräti 9 % vähäisempää alkuperäisessä pravastatiiniryhmässä.

Statiinihoidon edut sydänkuolleisuuteen olivat tutkimuksessa samankaltaiset potilaan iästä, sukupuolesta ja aikaisemmista tiedossa olevista riskitekijöistä (tupakointi, diabetes, verenpaineauti) riippumatta.

Merkittävää eroa muista kuin sydän- ja verisuonisairauksista johtuvista kuolinsyistä ei ryhmien välillä havaittu koko 16 vuoden seuranta-aikana<sup>28 29</sup>.



## 8 STATIINIEN HAITTAVAIKUTUKSET

Käypä hoito -suositus listaa statiinien haittavaikutuksiksi mm. lihaksiin kohdistuvat haitat, epäedulliset vaikutukset glukoosiaineenvaihduntaan, maha-suolikanavan oireet sekä neurologiset oireet. Statiineihin on myös yhdistetty suurentunut aivoverenvuodon riski. Näyttö on kuitenkin monien haittavaikutuksien kohdalla ristiriitaista ja mekanismit epäselviä. Vakavat haitat todetaan harvinaisiksi<sup>1</sup>.

Ongelmana hoitomyöntyvyydessä ovatkin koetut haitat. *European Journal of Preventive Cardiology*n julkaisema katsaus (2014) käsittelee statiinien siedettävyyttä. Siinä todetaan, että statiinien huono siedettävyys saa merkittävän osan potilaista keskeyttämään statiinihoidon, epäsuotuisien vaikutusten takia. Katsauksessa on yhdistelty useiden eurooppalaisten tutkimusten tuloksia. Käytetyissä tutkimuksissa statiinin annos ja tyyppi vaihtelevat. Kaikissa tutkimuksissa osa tutkittavista on saanut statiinia ja osa lumelääkettä. Tarkastelluissa tutkimuksissa mukana oli monisairaita, iäkkäitä, diabeetikkoja, ja molempien sukupuolten edustajia. Riippumatta tarkastellusta ryhmästä ja tutkimuksesta, sivuvaikutuksia koettiin yhtä paljon lumelääkettä ja statiinia saaneiden ryhmissä<sup>30</sup>.

Yleisimpiä koettuja haittavaikutuksia ovat lihasoireet ilman merkittävää kreatiniinikinaasin nousua. Koetut haitat olivat huomattavasti yleisempiä kuin lumelääketutkimuksista kerätty tieto kertoo. Kaksoissokkotutkimuksissa saatu tieto on melko yhtenevää ja luotettavaa, joten *nocebovaikutuksella* ajatellaan olevan osuutta asiaan. Nocebovaikutuksella tarkoitetaan, että tutkimusaineistoon on jo alkuvaiheessa valikoitunut monisairaita, vanhoja, ehkä useampaa-kin lääkettä käyttäviä potilaita. Tällä potilasryhmällä erilaiset lihasoireet (esim. kivut, säryt, heikkous) ovat melko yleisiä riippumatta siitä, saavatko he statiinilääkettä vai eivät. Koska statiinilääkkeiden haitoista lihasoireet ovat yleisesti tunnettuja myös potilaiden keskuudessa, on luonnollista, että he yhdistävät lihaskivut aloitettuun statiinilääkitykseen, vaikka lihasoireiden takana saattaisi olla jokin muu syy. Suurinta osaa potilaiden ilmoittamista lihasoireista ei farmakologisesti ole kyetty yhdistämään statiineihin. Monilla potilaista on saattanut esiintyä ajoittain samankaltaisia lihasoireita ennenkin, mutta kun ne ilmaantuvat statiinihoidon aikana, ne automaattisesti yhdistetään lääkkeeseen. Jopa yli 90 % potilaista, jotka ovat keskeyttäneet hoidon epäsuotuisien vaikutusten vuoksi, sietäisivät sen, jos lääkkeen käyttö aloitettaisiin uudelleen. Ongelmana kliinisellä tasolla on, kuinka erottaa statiniin todelliset, vakavat haittavaikutukset koetuista, epäsuotuisista oireista<sup>30</sup>.

## 8.1 Lihaksiin kohdistuvat haittavaikutukset

Lihaskivut ovat yleisin haittavaikutus, joka ilmaantuu statiinin käytön aloittamisen jälkeen. Jopa joka viidennen statiinin käyttäjä saa lihashaittoja statiineista. Erilaisia lihaksiin liittyviä oireita, kuten kipuja ja heikkoudentunnetta, esiintyy yleisesti myös potilailla, joilla ei ole statiinilääkitystä. Siksi on tärkeää, että syy-yhteys varmistetaan, ennen kuin lääkityksestä luovutaan, jotta statiinin käyttöä ei keskeytetä aiheettomasti<sup>1</sup>.

Useammassa tutkimuksessa lihashaittojen yleisyys ja oireet ovat olleet melko yhteneviä. *PRIMO-tutkimuksessa* (2005), tyypillisimmin potilaat kuvailevat uutena haittavaikutuksena epätavallista lihasten uupumista rasituksessa<sup>31</sup>, kun taas *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular diseases* -lehdessä (*Rosenbaum ym.*) julkaistussa tutkimuksessa yleisin oire oli lihaskipu (87 %)<sup>32</sup>. Muita oireita, joita potilaat kuvasivat molemmissa tutkimuksissa, olivat lihasjäykkyydet, -krampit, -heikkoudet sekä poikkeuksellinen väsyminen rasituksessa. osalla potilaista oli myös jännealueiden kipua. Noin 80 %:lla potilaista oireita ei ollut esiintynyt koskaan aikaisemmin, ennen lääkityksen aloittamista.

Tutkimuksista saadut tulokset olivat sangen yhteneviä: kaikkiaan lihasoireista raportoi 10,5 % ensin mainitussa ja 10,0 % toisena mainitussa tutkimuksessa mukana olleista.

Molemmissa tutkimuksissa haittavaikutukset myös ilmaantuivat samaan aikaan eli keskimäärin kuukauden kuluttua statiinilääkityksen aloittamisesta.

*PRIMO* -tutkimuksessa potilaan ikä, sukupuoli tai BMI ei näyttänyt olevan yhteydessä lihaksiin kohdistuvien haittavaikutusten esiintyvyyteen. Myöskään monia lääkeryhmiä, kuten beetasalpaajia tai -sympatomimeettejä, kortikosteroideja, anksiolyyttejä, diabeteslääkkeitä tai vitamiinilisiä käytävillä potilailla, ei todettu lisääntyneitä riskejä saada lihashaittoja. Masennus tai munuaisten vajaatoiminta eivät myöskään lisänneet lääkkeen haittoja.

Tässä tutkimukset eroavat toisistaan. *Rosenbaum ym.* tutkimuksen perusteella korkea ikä ja alhainen BMI yhdistettiin myopatian lisääntyneeseen ilmaantuvuuteen statiinilääkityksen aikana.

Mikäli potilas oli aikaisemmin saanut statiinihoitoa ja sen aikana oli todettu lihashaittoja, oli todennäköistä, että haitat palasivat, jos lääkitys aloitettiin uudelleen. Myös mikäli potilaalla oli joskus esiintynyt korkeita kreatiniinikinaasipitoisuuksia (edelliseen statiinihoitoon liittyen tai muusta syystä) lisääntyivät riskit lihasoireille. Myös hoitamaton kilpirauhasen va-

jaatoiminta, ja fibromyalgiaoireet lisäsivät riskiä saada lihashaittoja. Sen sijaan antidepressantien ja statiinien yhteiskäyttö näytti jopa vähentävän riskiä lihasoireille, kun yhteiskäyttö jatkui tarpeeksi pitkään<sup>31</sup>.

Tutkimuksessa tutkittiin vaikutusten esiintyvyyttä eri statiineilla. Käytetyt statiinit olivat atorvastatiini, fluvastatiini XL, pravastatiini ja simvastatiini. Lihasoireet olivat merkittävästi vähäisempiä potilailla, jotka käyttivät fluvastatiini XL:ää: vain 5,1 % tutkituista raportoi lihasoireita tutkimuksen aikana. Eniten lihashaittoja raportoivat potilaat, jotka käyttivät simvastatiinia, peräti 18,2 %<sup>31</sup>.

Vakava lihashaitta, kuten rabdomyolyysi tai myopatia, ilmaantuu statiinihoidon aikana n. 0,1 % potilaista. Rabdomyolyysi tarkoittaa poikkijuovaisten lihasten vauriota, jonka vakavana komplikaationa on akuutti munuaisten vajaatoiminta. Oireita ovat lihassäryt- ja turvotukset sekä kivut. Kreatiniinikinaasi (CK) on diagnoosin kannalta tärkein laboratoriotutkimus. Sen nousu kertoo poikkijuovaisten lihasten vauriosta.<sup>1</sup> Myopatian kehittyminen statiinihoidon aikana on yhdistetty muunnokseen SLCO1B1-geenissä<sup>33</sup>.

Vaikuttaisi, että statiinihoito monoterapiana on turvallisempaa kuin statiinin ja fibraatiin yhdistelmähoito, kun tarkastellaan rabdomyolyysin ilmaantuvuutta. Simvastatiinin, atorvastatiinin tai rosuvastatiinin välillä ei havaittu merkitsevää eroa rabdomyolyysin esiintyvyydessä. Jo markkinoilta poistuneen serivastatiinin sen sijaan todettiin lisäävän merkittävästi rabdomyolyysiä. Mitä suurempi on hoidossa käytetty annos, sen suurempi on riski statiinista riippumatta. Myös korkea ikä, ja diabetes on yhdistetty rabdomyolyysin suurenpaan ilmaantuvuuteen<sup>34</sup>.

## **8.2 Statiinit ja diabetes**

Tyypin II diabeteksen ilmaantuvuus kasvaa statiinihoidon aikana. Aihetta on tutkittu lähes 90 000 potilaan aineistolla, joka koottiin kolmestatoista eri statiinitutkimuksesta.

Tutkimukseen valittiin henkilöitä, jotka olivat sairastaneet kardiovaskulaarisen päätetapahuman. Heidät satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toisille annettiin statiinia ja toisille lumelääkettä. Tutkimusaineistosta poissuljettiin diabeetikot. Seuranta-aika oli kaikissa tutkimuksissa yli yksi vuosi. Tutkimusaineiston laajuuden vuoksi tutkittavien iässä, BMI:ssä, sekä kolesterolitasoissa oli runsasta vaihtelua. Lisäksi eri tutkimuksissa käytettiin eri statiineja: atorvastatiinia, lovastatiinia, simvastatiinia, rosuvastatiinia ja pravastatiinia.

Tutkimukset osoittivat, että niillä henkilöillä, jotka saivat statiinilääkitystä, oli keskimäärin 9 % suurempi riski sairastua diabetekseen kuin niillä, jotka saivat placebolääkettä tai joille ei määrätty mitään lääkettä. Diabeteksen puhkeamisen riski oli korkeampi iäkkäämmillä potilailla. Sen sijaan potilaan BMI:llä tai LDL-kolesterolitasolla ei havaittu samankaltaista yhteyttä.

Mitään eroa eri statiiniryhmien välillä ei havaittu. Tutkimuksessa ei selvinnyt, millä mekaniisilla statiinit lisäsivät diabeteksen riskiä<sup>35</sup>.

Atorvastatiinilla havaittiin yhdessä tutkimuksessa olevan vaikutusta glukoosin-kuljettajamolekyylin-4:ään, sen sijaan muilla statiineilla ei samankaltaisia vaikutuksia havaittu. Tutkimus tehtiin laboratorioissa hiirillä<sup>36</sup>.

Kuitenkin statiinien hyödyt potilailla, joilla on sydän- ja verisuonisairaus tai on keskiuuri-tai suuri riski sairastua sellaiseen, ylittävät niiden haitat. Kuitenkin, mahdollinen diabetes-riskin lisääntyminen tulisi ottaa huomioon niiden potilaiden kohdalla, jos potilaalla on pieni riski sairastua kardiovaskulaarisairauteen, koska näiden potilaiden kohdalla statiinien käytön hyötyjä ei ole osoitettu. Tutkimustulosten perusteella myös esitetään, että statiinihoitoa saavilla iäkkäämmillä potilailla veren sokeritasojen tarkkailu olisi hyödyllistä<sup>35</sup>.

JAMA:n julkaisemassa tutkimuksessa vuodelta 2011 todetaan, että statiinihoidon hyödyt ylittävät ne haitat, joita lisääntynyt diabeteksen riski aiheuttaa. Jokaista statiinilla vuoden ajan hoidettua 155 potilasta kohden estyy yksi sydän- ja verisuonitautien päätetapahtuma. Sen sijaan, diabeteksen ilmaantuvuus on yksi jokaista 498 lääkettä vuoden ajan käyttävää potilasta kohden.<sup>37</sup>

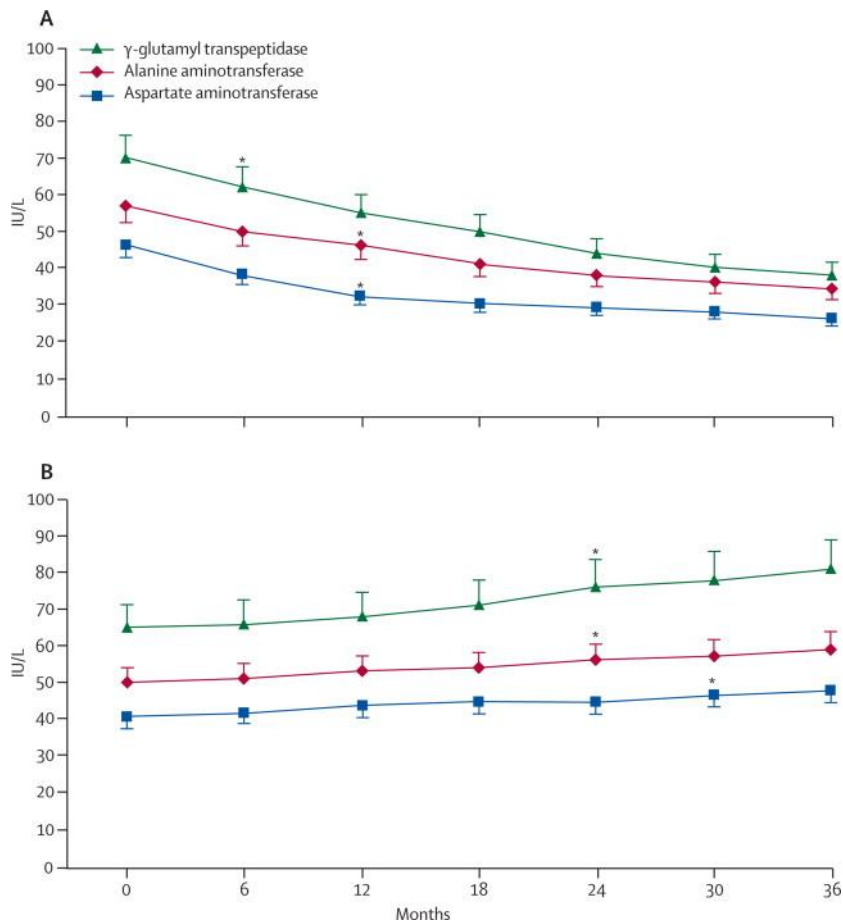
JUPITER-tutkimus selvitti statiinihoidon yhteyttä tyyppin II diabeteksen puhkeamiseen. Tässä viisivuotisessa kaksoissokkotutkimuksessa 17 603 ihmistä, joilla ei ollut aikaisemmin todettua sydän- ja verisuonitautia, jaettiin sattumanvaraisesti kahteen ryhmään, joista toinen sai placebolääkettä, ja toinen 20 mg rosuvastatiinia. Tutkittavat olivat iältään 60–72-vuotiaita ja miehiä tutkimukseen osallistuneista oli n. kaksi kolmasosaa. Tutkittavien LDL-kolesterolitaso oli tutkimuksen alussa 3,37 mmol/l tai vähemmän. Tutkimushenkilöt luokiteltiin vielä kahteen ryhmään sen perusteella, oliko heillä diabeteksen kehittymiselle altistavia tekijöitä. Näitä ovat BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c >6 %, kohonnut paastosokeri (5,5–6,99mmol/l) tai metabolinen syndrooma.

Tutkimuksessa selvisi, että ne potilaat, joilla oli yksi tai useampia diabeteksen riskitekijöitä olivat 28 % suuremmassa riskissä sairastua diabetekseen statiinihoidon aikana. Kuitenkin, riski saada sydän- ja verisuoniperäinen päätetapahtuma (sydäninfarkti, aivoinfarkti, epästabili angina pectoris, joutua pallolaajennukseen tai kuolla sydänperäisestä syystä) väheni 39 %. Lisäksi kokonaiskuolleisuus väheni 17 %.

Potilailla, joilla ei ollut diabeteksen puhkeamisen riskiä lisääviä tekijöitä tutkimuksen alussa, ei viiden vuoden seurannassa havaittu suurentunutta riskiä diabeteksen kehittymiselle. Peräti 52 % päätetapahtumista väheni. Kokonaiskuolleisuus väheni tässä ryhmässä 22 %.<sup>38</sup>

### 8.3 Maksaentsyymit

Suosituksen mukaan maksa-arvojen suureneminen statiinihoidon aikana yli kolminkertaiseksi viitealueeseen nähden on aihe hoidon keskeyttämiselle. Kuitenkin hoito voidaan arvojen normalisoiduttua aloittaa uudelleen, pienemmällä annoksella. Maksa-arvoja suositellaan seuraamaan hoidon alkuvaiheessa<sup>1</sup>. GREACE-tutkimuksessa tutkittiin, miten statiinihoito (atorvastatiini) vaikuttaa maksa-arvoihin potilailla, joilla on jo hoidon aloittamisvaiheessa kohonneet maksa-arvot. Tutkimuksessa oli mukana 1600 alle 75-vuotiasta potilasta, joilla oli sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä ja joiden LDL- kolesterolin taso oli yli 2,6 mmol/l. Heidät satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista osa sai statiinihoitoa ja osa lumelääkettä. LDL-kolesterolitasoa nostettiin atorvastatiinilääkitystä tehostettiin tarvittaessa 10 mg:sta aina 80 mg:aan. Tutkimus kesti kolme vuotta. Tutkimuksessa kävi ilmi, että maksaan liittyvät haittavaikutukset eivät merkittävästi eronneet lumelääke- ja atorvastatiiniryhmän välillä (kaavio A ja B). Niillä potilailla, joiden maksa-arvot (ASAT ja ALAT) olivat tutkimuksen alussa yli kolminkertaiset viitealueeseen nähden, havaittiin jopa maksa-arvojen laskua. Statiinihoito lisäksi vähensi sydän- ja verisuonitautitapahtumia 68 %. Eniten hyötyjä havaittiin potilailla, joilla oli rasvamaksa (NAFLD eli non-alcohol fatty-liver disease)<sup>39</sup>.



Kaavio: A: maksa-arvojen kehitys (IU/l) atorvastatiiniryhmässä tutkimuksen aikana: glutaminyylitranspeptidaasi (GT) vihreä, alaniiniaminotransferaasi (ALAT) punainen, aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) sininen

Kaavio: B: maksa-arvojen kehitys lumelääkeryhmässä<sup>39</sup>

#### 8.4 Statiinit ja syöpä

Useissa seurantatutkimuksissa on havaittu yhteys matalien kolesteroliarvojen ja korkeamman syövän ilmaantuvuusrisikin kanssa. Siksi pitkäaikaisen statiinihoidon ja syövän ilmaantuvuuden välistä yhteyttä on pyritty selvittämään. Kuitenkin syy-seuraussuhteen osoittaminen on haastavaa. On mahdollista, että matalat veren kolesterolipitoisuudet johtuvat jostakin syövän alkuvaiheen prosessista elimistössä, eikä toisin päin. Myös elämäntavat (esim. tupakointi ja alkoholin käyttö), jotka altistavat joillekin syöville, voidaan itsenäisesti yhdistää myös mataliin kolesterolitasoihin. Korkea ikäkin lisää syövän ilmaantuvuutta. Siksi onkin

todennäköistä, että henkilöillä, joilla on matala kolesterolitaso, on pienempi riski kuolla sydän- ja verisuonitautien seurauksena. He mahdollisesti elävät siten pidempään ja ”ehtivät” sairastua syöpään<sup>40</sup>.

*LIPID* -seurantatutkimuksessa selvitettiin, onko pitkäaikaisella statiinihoidolla vaikutuksia syöpäkuolleisuuteen. Tutkimus kesti kokonaisuudessaan kuusitoista vuotta. Lumelääke- ja statiiniryhmän välillä ei havaittu merkitsevää eroa syöpäkuolleisuudessa kaksoissokkotutkimusaikana, seurantavaiheessa eikä 16 vuoden seurannassa. Myöskään syövän ilmaantuvuus ei lisääntynyt tutkimusryhmässä 16 vuoden seuranta-aikana. Minkään yksittäisen elinryhmän syöpien ilmaantuvuudessa ei havaittu selvää lisääntymistä (tai vähentymistä) seuranta-aikana. Kuitenkin pidennetyn seurantajakson aikana huomattiin vähäinen lasku melanooman ilmaantuvuudessa alkuperäisessä pravastatiiniryhmässä, ja lievä lisääntyminen munuais- tai virtsarakonsyövän ilmaantuvuudessa. Kuitenkaan eroja ei enää ryhmien välillä ollut havaittavissa 16 vuoden kohdalla<sup>28-29</sup>.

Myös *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)* (2004) tutkimus selvitti statiinihoidon yhteyttä kuolleisuuteen ja syövän ilmaantuvuuteen. Seuranta kesti 10 vuotta, ja se toteutettiin satunnaistettuna kaksoissokkotutkimuksena. Tutkimuksessa oli mukana tanskalaisia, suomalaisia, islantilaisia, norjalaisia ja ruotsalaisia potilaita. Tutkimuksen osanottajista yli 80 % oli miehiä. Tutkimukseen valittiin sepelvaltimotautia sairastavia 35–70-vuotiaita potilaita, joiden kokonaiskolesteroliarvot tutkimuksen alussa olivat 5,5–8,0 mmol/l, ja triglyseridit alle 2,5 mmol/l. Pääosa tutkituista oli yli 60-vuotiaita. Heidät jaettiin satunnaisesti kahteen eri ryhmään, joista toinen sai 20 mg simvastatiinia ja toinen lumelääkettä. Statiinin annosta nostettiin 6–18 viikon kuluttua hoidon aloituksesta, mikäli pienemmällä annoksella potilaat eivät saavuttaneet kolesteroliarvoa 3,0–5,2 mmol/l. Alkuperäinen satunnaistutkimus kesti 5,4 vuotta. 5 ja 10 vuoden jatko seuranta toteutettiin kyselykaavakkein sekä rekistereistä saatavan datan avulla. Jatko seurannan aikana suurin osa potilaista käytti kolesterolia alentavaa lääkitystä, alkuperäisestä ryhmästä riippumatta.

Kun kymmenen vuotta tutkimuksen aloittamisesta oli kulunut, kokonaiskuolleisuus lumelääkeryhmässä (syytä erittelemättä) oli 21,3 % ja statiiniryhmässä 19,9 %. Syöpäkuolleisuus vaikutti hieman vähäisemmältä statiiniryhmässä kuin placeboryhmässä kaikissa seurannan vaiheissa. Tutkimuksen aikana erot olivat kuitenkin vähäisiä. 5 vuoden kohdalla syöpäkuolleisuus oli 1,7 % lumelääkeryhmässä ja 1,6 % statiiniryhmässä. 10 vuoden kohdalla eroa oli

statiiniryhmän eduksi 0,8 % (5,1 % placebo ja 4,3 % statiini). Suuren vaihteluvälin vuoksi eroa ei katsota merkitseväksi, vaan syöpäkuolleisuus ryhmissä katsotaan samaksi.

Tutkimusaikana syöpä diagnosoitiin 12 %:lla placeboryhmään kuuluneista ja 11 %:lla simvastatiiniryhmään kuuluneista potilaista. Kuitenkin, kumulatiivinen syövän ilmaantuvuus oli 10 vuoden aikana peräti 12 % pienempi simvastatiiniryhmässä kuin placeboryhmässä. Tutkimusta pyrittiin vielä tarkentamaan siten, että potilaat, jotka olivat aikaisemmin sairastaneet mitä tahansa syöpää jätettiin laskelmista pois, saatiin riskikertoimeksi 0,91 statiiniryhmässä<sup>41</sup>.

#### **8.4.1 Rintasyöpä**

Riskiä sairastua rintasyöpään ja sen yhteyttä statiineihin on selvitetty 12-vuoden seuranta-tutkimuksessa (2005) jossa oli mukana lähes 80 000 42–69-vuotiasta naista. Heistä 3177 sairastui rintasyöpään tutkimuksen aikana. Statiinia käyttävien naisten joukossa rintasyövän riskiä ei todettu suurentuneeksi. Tutkimuksessa selvitettiin myös, altistaako korkea kolesteroli rintasyöväälle. Korkean kolesterolin ryhmään luokiteltiin naiset, joiden kokonaiskolesteroli oli yhtä suuri tai suurempi kuin 6,22 mmol/l, ja matalan kolesterolin ryhmään ne, joiden kokonaiskolesteroli oli alle 4,66 mmol/l. Ryhmien välillä ei havaittu eroa syövän ilmaantuvuudessa<sup>42</sup>.

#### **8.4.2 Eturauhassyöpä**

*International Journal of Cancer* (2008) julkaisi meta-analyysin statiinihoidon ja eturauhassyövän ilmaantuvuuden yhteydestä. Analyysi yhdisteli 19 eri tutkimuksen tuloksia. Kaikissa tutkimuksissa oli selvitetty statiinin vaikutusta eturauhassyövän ilmaantuvuuteen tai jo levinneeseen syöpään. Eturauhassyövän ilmaantuvuuden ja statiinihoidon välillä ei havaittu yhteyttä pitkäkestoisenkaan lääkehoidon aikana. Sen sijaan tutkimuksissa, joissa oli selvitetty statiinihoidon vaikutusta levinneen eturauhassyövän ilmaantuvuuteen, viittasivat siihen, että statiinilla saattaisi jolla syövältä suojaavia vaikutuksia. Syyksi ajateltiin, että statiini voisi vaikuttaa syöpäsolujen solusykliin ja kasvaimen kehittymiseen. Mahdollista on, että sosioekonomisella eriarvoisuudella ja tutkittujen hoitomyyntyvyydellä on vaikutusta tulokseen. Statiineja käyttävät potilaat kuuluvat todennäköisemmin korkeampaan yhteiskuntaluokkaan. Tässä joukossa myös terveystalvelujen käyttö ja omasta terveydentilasta huoleh-



timinen on yleisempää. Lääkəriin hakeudutaan herkemmin, joten eturauhassyöpäkin diagnosoidaan todennäköisesti jo varhaisessa vaiheessa. Näin ollen on luonnollista, että levinyt syöpä todetaan harvemmin<sup>43</sup>.

## 8.5 Aivoverenvuodon riski statiinihoidon aikana

*Circulation*-lehdessä julkaistu meta-analyysin selvitti, lisäävätkö statiinit aivoverenvuodon riskiä. Koko tutkimusaineisto käsitti lähes 250 000 potilasta, joista 14 784 oli sairastanut aivoverenvuodon. Meta-analyysissä oli mukana yhteensä 42 tutkimusta. Missään tutkimuksessa ei havaittu merkittävää verenvuotoriskin lisääntymistä. Tutkittu potilasjoukko oli laaja ja tästä syystä potilasaineistossa oli paljon vaihtelua iän, aikaisempien sairauksien suhteen<sup>44</sup>.

Toinen tuore julkaisu käsittelee ateroskleroosin ja aivojen mikroverenvuotojen välistä yhteyttä. Kaulavaltimoiden ateroskleroosi on yhteydessä suurentuneeseen riskiin saada aivoinfarkti, mutta ateroskleroosin ja mikroverenvuotojen välinen yhteys on vielä selvittämättä. Tutkimuksessa oli mukana yli 1200 potilasta. He olivat iältään 48–66-vuotiaita ja heistä 53 % oli naisia. Tutkittavien kaulavaltimon ateroskleroottisuuden aste määritettiin ultraäänellä, ja lisäksi aivot kuvannettiin MRI:llä. Tutkimuksessa ei löydetty selkeää yhteyttä kaulavaltimon ateroskleroosin ja aivoverenvuotojen välillä. Sen sijaan havaittiin, mikäli kaulavaltimoiden ateroskleroosin todettiin seurannassa edenneen, oli verenvuotoriski vähäisempi. Ateroskleroosin ei siltikään uskota suojaavan verenvuodoilta, vaan on todennäköisempää, että näiden potilaiden muita riskitekijöitä, kuten verenpainetautia ja korkeaa kolesterolitasoa, hoidettiin intensiivisemmin. Tämän takia päätetapahtumiakin esiintyi harvemmin, riskitekijöistä huolimatta<sup>45</sup>.

On kuitenkin näyttöä siitä, että veren korkeampi LDL-kolesterolitaso pienentäisi riskiä saada aivoverenvuoto (ICH). Vuonna 2013 julkaistu meta-analyysi käsitti yli 1 000 000 potilasta. Tutkimuksessa osoitettiin merkitsevä käänteinen yhteys kokonaiskolesterolitason ja kallon sisäisen verenvuotoriskin (subaraknoidaalivuoto (SAV) tai aivoverenvuoto (ICH)) välillä. 1 mmol/l nousu kokonaiskolesterolissa vähensi riskiä kallon sisäiselle verenvuodolle 15 %. Matala LDL-kolesterolitaso lisäsi myös riskiä saada kallon sisäinen verenvuoto. Kuitenkaan korkean HDL-pitoisuuden ei havaittu lisäävän verenvuotoriskiä.

Toisessa analyysissä LDL:n yhteys kallon sisäisiin verenvuotoihin pystyttiin osoittamaan ainoastaan ICH:n ja korkean veren kolesterolitason välillä. Syynä lienee, että nämä kaksi ve-

renvuototyyppiä syntyvät erilaisin patofysiologisin mekanismein. On mahdollista, että matala kolesterolitaso vähentää verihiutaleiden tarttumiskykyä ja hidastaa siten hyytymiseen johtavien mekanismien käynnistymistä, joka johtaa suurentuneeseen vuototaipumukseen<sup>46</sup>.

## **8.6 Vaikutukset kognitioon**

Statiinihoidon vaikutuksista kognitioon on ristiriitaisia tutkimustuloksia. Osassa seuranta-tutkimuksista on saatu näyttöä siitä, että statiinit heikentäisivät kognitiota, kun taas toiset tutkimukset ovat saaneet päinvastaisia tuloksia. Asian tutkiminen on osoittautunut ongelmalliseksi, koska samat riskitekijät altistavat niin sydän- ja verisuonisairauksille, kuin kognition heikkenemisellekin. Lisäksi valtaosa statiineja käyttävistä henkilöistä on varsin iäkkäitä. Tutkimusryhmien vertailukelpoisuutta on lähes mahdotonta saada riittävän luotettavaksi, koska potilaat jakautuvat vertailuryhmiin jo alkuvaiheessa vertailukelpoisuuteen vaikuttavien ominaisuuksien perusteella. Luonnollisesti potilailla, joilla on kolesterolia alentava lääkitys, on jo valmiiksi enemmän sydän- ja verisuonisairauksille altistavia riskitekijöitä kuin potilailla, jotka eivät lääkitystä tarvitse. Niinpä nämä potilaat ovat suurentuneessa riskissä myös kognitiivisten toimintojen heikkenemiseen kuin vertailuryhmä.

Tiedossa on myös yksittäisiä tapauksia, joissa statiinihoidon aloittamisen jälkeen potilaalle on ilmaantunut lyhyt- tai pitkäkestoisia muistinmenetyksiä, käyttäytymisen muutoksia, keskittymiskyvyttömyyttä, harhaluuloisuutta ja levottomuutta. Koska tiedetään, että kolesterolilisynteesi on välttämätöntä hermosoluille, on loogista yhdistää ilmaantuneet oireet kolesterolilääkitykseen. Tapaukset ovat kuitenkin yksittäisiä, joten näyttö ei toistaiseksi ole riittävä. Lisäksi tutkitut ovat olleet jo valmiiksi suurentuneessa riskissä saada em. oireita riippumatta siitä, käyttävätkö he statiineja vai eivät. Tapausten yhteydessä muistihäiriöitä ei ole testattu luotettavin ja toistettavin menetelmin ennen lääkityksen aloittamista. Siksi ei voida luotettavasti sanoa, voidaanko kognition heikentyminen ajallisesti yhdistää statiinihoitoon<sup>40</sup>.

## 9 POHDINTA

Statiinit ovat olleet kliinisessä käytössä jo lähes 30 vuoden ajan. Sekä hyödyistä että haitoista ollaan hyvin perillä, ja tutkimustietoa on tarjolla runsaasti. Myös lääketieteellisiin julkaisuihin erikoistumattomat tahot, kuten päivälehdet ja aikakauslehdet, ovat uutisoineet statiineista melko paljon. Niinpä potilailla on käytettävissään helposti saatavilla olevaa tietoa lääkkeistä. Kuitenkin tuon tiedon luotettavuusaste on varsin vaihteleva. Monet potilaat ovatkin hyvin perillä statiinien hyödyistä ja haitoista jo lääkärin vastaanotolle tullessaan, eivätkä yleislääkärit vältty statiinien haittavaikutuksia koskevilta kysymyksiltä työssään.

Läpikäytyjen tutkimusten perusteella statiinit vaikuttavat varsin turvalliselta lääkeryhmältä käyttäjilleen. Syöpäkuolleisuus tai syövän ilmaantuvuus ei lisääntynyt pitkäjaksoisenkaan statiinihoidon aikana<sup>28,29,40-42</sup>. Statiinien ei myöskään ole havaittu heikentävän kognitiota, tosin tutkimusaineistoa aiheesta tarvitaan vielä lisää<sup>40</sup>. Vaikka matalan LDL-kolesterolin havaittiin lisäävän aivoverenvuodon riskiä, ei statiinihoidon kuitenkaan ole todettu lisäävän mikroverenvuodon riskiä aivoissa<sup>44,45 46</sup>. Sen sijaan diabeteksen puhkeamisriski lisääntyi merkittävästi statiinilääkityillä potilailla. Potilaat, joilla oli jo muutenkin suurentunut riski sairastua diabetekseen, statiinin aloittaminen saattoi olla viimeinen ”sysäys” diabeteksen puhkeamiseen. Se, olisiko näillä potilailla joka tapauksessa mahdollisesti puhjennut diabetes kuukausien tai vuosien kuluttua, on mahdotonta ennustaa. Diabeteksen puhkeamista selvittäneet tutkimukset kuitenkin alleviivaavat sitä, että ateroskleroosiin liittyvät päätapahtumat vähenivät merkittävästi, ja hyödyt todetaan haittoja suuremmiksi. Käytännössä on kuitenkin ongelmallista selvittää potilaalle, miksi kannattaisi ottaa riski, että sairastuu toiseen hoitoa vaativaan pitkäaikaissairauteen, vain sen vuoksi, että mahdolliset sairaudet tulevaisuudessa vältettäisiin. Valitettavasti lääketiede nähdään yhä jo todettuja sairauksia parantavina, ei terveydenhoitona tulevien sairauksien välttämiseksi

*JUPITER*-tutkimus on saanut jälkikäteen kritiikkiä ja sen luotettavuutta on kyseenalaistettu. Se on yksi harvoista tutkimuksista, jossa henkilöt, joilla lähtötilanteessa on ollut normaali, tai matala kolesterolitaso ja joilla ei ole sepelvaltimotautia, on todettu hyötyvän merkittävästi kolesterolilääkityksestä. Tutkimusta kritisoidaan seuranta-ajan lyhydestä ja otantaryhmän huonosta rinnastettavuudesta väestöön. Tutkittujen sydän- ja verisuonikuolleisuus oli pienempää kuin väestötason keskiarvoon verraten voisi olettaa. Myös kuolleisuus sydäninfarktiin oli kokonaisuudessaan paljon vähäisempää kuin olisi voinut aikaisemman tiedon perusteella odottaa. Tutkimuksen tekijöiden taloudelliset sidokset lääkeyhtiöön ovat olleet myös arvostelun kohteena<sup>47</sup>.

Statiinien kolesterolia alentavat vaikutuksista on oltu yksimielisiä jo sangen pitkään. Potilaiden motivoiminen lääkehoitoon on kuitenkin yhä hankalaa, koska kohonnut kolesterolin aiheuttaa potilaille oireita, joihin he hakisivat lääkärin vastaanotolta apua.

Statiinihoidosta saadut hyödyt vaikuttaisivat kiistatta suuremmilta kuin haittavaikutukset, ainakin tutkimustiedon valossa. Lääketutkimuksista saatu tieto antaa ymmärtää, että haittavaikutukset ovat harvinaisia. Kuitenkin statiinilääkkeistä koetut lihashaitat ovat yleisempiä, kuin kaksoissokkotutkimuksissa saatu tieto antaisi ymmärtää. Noceboteoria on kiinnostava ja varsin looginen selitys sille, miksi koetut lääkehaitat ovat luultua yleisempiä<sup>30</sup>. Lisäksi on otettava huomioon, että statiinien haittavaikutuksista uutisoidaan runsaasti ja tieto tavoittaa myös lääkeshoidon piirissä olevat potilaat. Lisäksi tieto on saatavilla helposti ja se on ymmärrettävästi kirjoitetussa muodossa. Painettua sanaa uskotaan eikä lukijalla välttämättä ole riittävää kriittistä lukutaitoa tiedon suhteen. Tässä korostuvatkin mielestäni lääkärin kommunikaatiotaidot. Lääkärin tulee pystyä antamaan lääkkeistä riittävästi tietoa potilaalle ymmärrettävässä muodossa. Jos lääkeshoidon syy on potilaalle epäselvä, ei hän myöskään ole motivoitunut sen jatkamiseen.

Mielestäni erityisesti lihaksiin kohdistuvia, koettuja haittoja, sekä todellisia haittavaikutuksia on pyrittävä erottamaan toisistaan. Koska potilaat ovat hyvin perillä statiinien mahdollisista haittavaikutuksista, osataan niitä myös epäillä. Onkin varmasti tavallista, että esimerkiksi lihaskivuista syytetään lääkitystä. Näkisinkin, että lääkärin tulee suhtautua potilaiden kipuihin ja särkyihin asianmukaisella vakavuudella, vaikka niille ei löytyisikään laboratorion kokein todennettavaa selitystä. Pelkästään anamnestisten tietojen perusteella on usein mahdollista perustella potilaalle, miksi statiinilääkitys ei ole todennäköisin lihaskipujen aiheuttaja. Itse ajattelen, että sillä ei ole suurta merkitystä, ovatko potilaan kokemat oireet vakavia, statiineista johtuvia, vai eivät. Koetut haittavaikutukset täytyy kliinisessä työssä ottaa yhtä vakavasti kuin tai laboratorion kokein todennettavissa sivuvaikutuksetkin, koska ne vaikuttavat ratkaisevasti potilaan hoitomyöntyvyyteen. Kolesterolia alentavasta lääkkeen määräämisestä potilaalle ei ole hyötyä, jos potilas ei aio sitä käyttää. Siksi potilaiden tuntemuksia ja oireita tulee kuunnella tarkasti, ja niiden syy tulee selvittää asianmukaisesti. Tämä takaa, että potilas kokee tullessa kuulluksi ja hoidetuksi asianmukaisesti. Luottamus lääkärin ammattitaitoon säilyy ja potilas jatkaa lääkeshoittoa.

Statiinilääkityksen keskeyttäminen on välttämätöntä ainoastaan jos maksa-arvot (ASAT; ALAT) nousevat hoidon aloituksen jälkeen yli kolminkertaiseksi tai potilaalla todetaan

myopatia tai rabdomyolyysi<sup>1</sup>. Tästä voidaan ajatella, että suositus on ristiriitainen maksaentsyymiarvojen osalta, koska tutkimusten mukaan statiineilla saavutetaan maksa-arvojen pienemistä ja erityisesti ei-alkoholiperäisen rasvamaksan hoidossa statiinien on katsottu olevan eduksi. Suositus on todennäköisesti laadittu, koska statiinien maksaentsyymiarvoja alentavat vaikutusmekanismit ovat vielä epäselviä. Suositus toteakin, että maksaentsyymien normalisoiduttua voidaan hoito statiineilla aloittaa uudelleen, mahdollisesti pienempänä annoksena.

## 10 Lähteet

1. Käypä hoito työryhmä (Tikkanen MJ ym. ) Käypä hoito: Dyslipidemiat. <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50025#s14>. Päivitetty 2016 Vierailtu 4.4.2016.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). the fifth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635-1701.
3. Koski S, Lahti-Koski M, Vartiainen E, Laatikainen T. Sydän- ja verisuonisairauksien ja diabeteksen asiantuntijaryhmän raportti 2015, s. 22-42. 2015.
4. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, ym. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary: Fourth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2007;28(19):2375-2414.
5. Helldán A, Raulio S, Kosola M, Tapanainen H, Ovaskainen M, Virtanen S. Finravinto 2012 -tutkimus - the national FINDIET 2012 survey.2013.
6. Ovaskainen M, Tapanainen H, Raulio S, ym. Finravinto-tutkimus: Kovan rasvan käyttö kasvoi selvästi vuosina 2007-2012. *Suomen Lääkärilehti.* 2014;69(14):1067-1072.
7. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8s1):C7-C12.

8. Heikkilä J, Kuparinen M, Airaksinen J, Huikuri H, Nieminen SM, Peuhkurinen K. Kardiologia: krooninen sepelvaltimotauti, akuutit koronaarioireyhtymät. *Kardiologia*. 2. painos, Duodecim (ISBN); 2008:292-317,-360-367, 417-456, 503-509.
9. Gylling H, Miettinen T. Kolesterolin endogeeninen tuotanto ja saanti ravinnosta. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 2008;124 (21):2452-8.
10. Beckman JA, Ganz J, Creager MA, Ganz P, Kinlay S. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(10):1618-1622.
11. Hoffman GS, Weyand CM. Inflammatory diseases of blood vessels. *Wiley-Blackwell*. 2002:131-135.
12. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, ym. Classification of subtype of acute ischemic stroke. definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
13. Suomalaisen lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Kardiologi Seuran asettama työryhmä (Niemelä, K. ym.) Käypä hoito suositus: Sepelvaltimotautikohtaus: Angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja. <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset/suositus?id=hoi04058>. Päivitetty 2003. Vierailtu 20.2.2016.
14. Suomen virallinen tilasto, (Tarkoma J). Työikäisiä kuolee aiempaa vähemmän verenkierroelinten sairauksiin. Kuolemansyyt (verkkojulkaisu) 2014, ISSN=1799-5051, Helsinki. [http://www.stat.fi/til/ksyyt/2014/ksyyt\\_2014\\_2015-12-30\\_tie\\_001\\_fi.html](http://www.stat.fi/til/ksyyt/2014/ksyyt_2014_2015-12-30_tie_001_fi.html). Päivitetty 2015. Vierailtu 29.4. 2016.
15. Suomen virallinen tilasto (SVT). Kuolemansyyt (verkkojulkaisu): Liitetaulukko 1a. Kuolleet peruskuolemansyyn ja iän mukaan 2014, molemmat sukupuolet

2014. Vierailtu 20.2.2016.

16. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681.

17. Stenestrand U, Wallentin L, Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA*. 2001;285(4):430-436.

18. Suomalaisen lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Neurloginen yhdistys ry:n asettama työryhmä, Lindsberg P, ym. Aivoinfarkti. [www.terveysportti.fi/dtk/ltkb/koti?p\\_artikkeli=ykt01400&p\\_haku=akuutti%20koronaari](http://www.terveysportti.fi/dtk/ltkb/koti?p_artikkeli=ykt01400&p_haku=akuutti%20koronaari). Updated 2011. Accessed 10/1, 2016.

19. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the perth community stroke study. *Stroke*. 2000;31(9):2080-2086.

20. Heart Protection Study työryhmä. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *The Lancet*. 2004;363(9411):757-767.

21. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A3, ym. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549-559.

22. Kansaneläkelaitos (KELA). Kansaneläkelaitos: Määrätyimmät lääkeryhmät vuosina 2010 ja 2014; lipidejä muuntavat lääkeaineet. [http://raportit.kela.fi/ibi\\_apps/WFServlet](http://raportit.kela.fi/ibi_apps/WFServlet). Viimeisin päivitys: 2014. Vierailtu: 11.10. 2015.



23. Istvan ES. Structural mechanism for statin inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Am Heart J.* 2002;144(6):S27-S32.
24. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science.* 2001;292(5519):1160-1164.
25. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: Mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(10):1524-1534.
26. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(11):1712-1719.
27. Tleyjeh IM, Kashour T, Hakim FA, ym. Statins for the prevention and treatment of infections: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009;169(18):1658-1667.
28. LIPID Study Group (Vastaava: Prof. Simes, John). Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: The LIPID trial follow-up. *The Lancet.* 2002;359(9315):1379-1387.
29. Hague WE, Simes J, Kirby A, ym. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in patients with coronary heart disease: 16 years of follow-up of the LIPID study. *Circulation.* 2016.
30. Tobert JA, Newman CB. Statin tolerability: In defence of placebo-controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2015.
31. 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. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2005;19(6):403-414.

32. Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P, Bruckert E. Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: A survey in real life. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2013;23(9):871-875.
33. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, ym. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789-799.
34. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, ym. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004;292(21):2585-2590.
35. Sattar N, Preiss D, Murray HM, ym. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*. 2010;375(9716):735-742.
36. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): Implications in glycaemic control. *Diabetologia*. 2006;49(8):1881-1892.
37. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, ym. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: A meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-2564.
38. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: An analysis from the JUPITER trial. *The Lancet*. 2012;380(9841):565-571.
39. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, ym. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study: A post-hoc analysis. *The Lancet*. 2010;376(9756):1916-1922.

40. Jukema JW, Cannon CP, de Craen AJM, Westendorp RGJ, Trompet S. The controversies of statin therapy: Weighing the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(10):875-881.
41. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, ym. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the scandinavian simvastatin survival study (4S). *The Lancet*. 2004;364(9436):771-777.
42. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Serum lipids, lipid-lowering drugs, and the risk of breast cancer. *Arch Intern Med*. 2005;165(19):2264-2271.
43. Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM. Statin use and the risk of prostate cancer: A meta-analysis of 6 randomized clinical trials and 13 observational studies. *International Journal of Cancer*. 2008;123(4):899-904.
44. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, ym. Statins and intracerebral hemorrhage: Collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124(20):2233-2242.
45. Romero JR, Preis SR, Beiser A, ym. Carotid atherosclerosis and cerebral microbleeds: The Framingham heart study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(3):10.1161/JAHA.115.002377.
46. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(7):1833-1839.
47. De Lorgeril M, Salen P, Abramson J, et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: A critical reappraisal. *Arch Intern Med*. 2010;170(12):1032-1036.