

## Miten valitsen potilaalleni parhaiten soveltuvan statiinin?

Jorma Viikari

Hyperlipidemioiden hoitolinjat ovat nykyään suhteellisen selkeät. Statiineilla on kiistaton ensisijaislääkkeen asema. Suomen markkinoilla on nykyään kuusi hyvää statiinia: lovastatiini, simvastatiini, atorvastatiini, fluvastatiini, pravastatiini ja uusimpana tulokkaana nyt rosuvastatiini. Statiinit ovat osoittautuneet kliinisessä käytössä yleensä erittäin turvallisiksi. Ne eroavat toisistaan muun muassa LDL-kolesterolia vähentävän tehonsa, metaboloitumisensa ja sitä kautta interaktioidensa sekä lipofiilisuus-hydrofiilisuusominaisuuksiensa suhteen. Koska statiinilääkitystä käyttävien potilaiden määrä on suuri ja kasvaa koko ajan, on nämä erot syytä ottaa huomioon yksilöllisissä läikevalinnoissa tietyissä tilanteissa.

**H**yperkolesterolemian hoito on viime vuosien aikana selkiytynyt huomattavasti. Enää ei hoidon hyödyllisyyttä aseteta kyseenalaiseksi. Vuonna 2002 julkaistu HPS-tutkimus todisti lopullisesti, että niitä potilaita kannattaa hoitaa, joilla on suuri riski sairastua ateroskleroottisiin sydän- ja verisuonitauteihin (Heart Protection Study Collaborative Group 2002). Oleellista on arvioida aina ennen läikehoidon aloittamista ns. kokonaisriski. Eurooppalaisessa suosituksessa esitetään rajaksi 20 %:n todennäköisyyttä saada valtimotautitapahtuma seuraavien kymmenen vuoden aikana. Kaikissa Euroopan maissa ei noudateta samaa riskirajaa. Britit käyttävät arvoa 15 % seuraavien viiden vuoden aikana. Raja-arvojen käyttö riippuu hoitotoimenpiteiden kokonaiskustannuksista ja käytössä olevista resursseista, jotka tietysti vaihtelevat maasta toiseen. Toinen kysymys on siten se, mikä on oikea tavoitearvo, eli kuinka »alas» arvot on saatava. On huomattava, että tällöinkin on kysymys kokonaisriskin pienentämisestä, jolloin suurin hyöty yksittäisestä toi-

menpiteestä saadaan usein aikaan tupakoinnin lopettamisella, mikä samalla vapauttaa resurssija mahdollisesti tarvittavien läikehoitojen toteuttamiseen. Erittäin suuren riskin potilaille on esitetty LDL-kolesterolipitoisuuden tavoitteeksi jopa määrän 2 mmol/l (80 mg/dl) alittavaa arvoa.

### Suomessa käytössä olevat statiinit

Suomessa on käytössä nyt vuoden 2003 keväällä kuusi eri statiinia: lovastatiini, pravastatiini, simvastatiini, fluvastatiini, atorvastatiini ja rosuvastatiini. Lovastatiini on lipofiilinen (taulukko 1), sen (itse lovastatiinin) eliminaation puoliintumisaika on noin kolme tuntia. Lovastatiini on edullisinta ottaa aterioiden yhteydessä. Muiden Suomessa käytössä olevien statiinien imeytymiseen ateria ei vaikuta merkittävästi. Simvastatiini on samoin lipofiilinen. Sen puoliintumisaika on noin 2–3 tuntia. Pravastatiini on hydrofiilinen, ja sen puoliintumisaika on noin 1,5–3 tuntia. Atorvastatiini on lipofiilinen; sen puoliintu-

**Taulukko 1.** Statiinien keskeisiä ominaisuuksia (Knopp 1999, Chong ym. 2001, Bolego ym. 2002, Chong ja Yim 2002).

Lääke	LDL-kolesterolia vähentävä teho (%)	Eliminaatio munuaisten kautta (%)	Metabolia maksassa	Lipofiilisuus hydrofiilisuus
Lovastatiini	25–45	10	CYP3A4	lipofiilinen
Simvastatiini	25–50	13	CYP3A4	lipofiilinen
Atorvastatiini	35–55	2	CYP3A4	lipofiilinen
Fluvastatiini	15–35	6	CYP2C9	hydrofiilinen
Pravastatiini	20–35	20	sulfataatio	hydrofiilinen
Rosuvastatiini	50–60	10	CYP2C9 CYP2C19	hydrofiilinen

misaika on selvästi muita pitempi, jopa 15–30 tuntia. Fluvastatiini on hydrofiilinen, ja sen puoliintumisaika on noin 0,5–2,5 tuntia. Rosuvastatiini on myös hydrofiilinen. Sen puoliintumisaika on noin 20 tuntia.

Pravastatiinin, fluvastatiinin ja todennäköisesti myös rosuvastatiinin hydrofiilisuutta voidaan pitää etuna, jos potilas valittaa esimerkiksi unettomuutta tai päänsärkyä statiinilääkityksen yhteydessä. Yleensä katsotaan, että statiineilla saavutetaan paras kliininen vaste (= kolesterolisynteesin esto), jos lääke otetaan illalla tai nukkumaan mennessä, koska kolesterolin synteesi maksassa on suurinta yöllä. Lovastatiini voidaan hyvin ottaa myös aamulla, kunhan tämä tehdään aterian yhteydessä.

Statiinien käyttöön liittyvien vaikeiden haittavaikutusten – lähinnä myopatian tai rhabdomyolyyysin – kannalta on tärkeä tietää, mikä on kunkin statiinin pääasiallinen metaboliareitti (Bolego ym. 2002, Pasternak ym. 2002, Wortmann 2002). Lovastatiini, simvastatiini ja atorvastatiini metaboloituvat sytokromi P-450 3A4 -välitteisesti. Fluvastatiini käyttää sytokromi P-450 2C9 -entsyymiä ja rosuvastatiini 2CP:tä ja 2C19:ää, kun taas pravastatiini metaboloituu sulfatoitumalla (taulukko 1).

## Oikea aihe ja riittävä teho

Ensimmäinen perusasia on, että statiinin käytölle tulee olla oikea aihe. Hoidettavan dyslipidemian tulee olla sellainen, että se vastaa statiini-

nihoitoon. Liian yleistä on, että mitä tahansa lipidiaineenvaihdunnan häiriötä hoidetaan ensisijaisesti statiinilla. Käypiä aiheita ovat primaarinen hyperkolesterolemia ja sellainen kombinoitunut hyperlipidemia, jossa seerumin triglyseridipitoisuus on vain lievästi lisääntynyt (alle 5 mmol/l).

Sopivan statiinin valintaan vaikuttavat useat tekijät (taulukko 2). Statiinin on oltava riittävän tehokas. Tämä tarkoittaa, että tehon tulee riittää yksilöllisesti asetetun tavoitearvon saavuttamiseen. Nykyisin käytössä olevilla statiineilla voidaan yhtä valmistetta käytettäessä pienentää LDL-kolesterolin pitoisuutta 15–60 % (Jones ym. 1998, Knopp 1999, Chong ym. 2001, Chong ja Yim 2002). Vaikutuksen voimakkuuden suhteen (LDL:n vähenemä / mg statiinia) statiinit ovat järjestyksessä fluvastatiini < pravastatiini = lovastatiini < simvastatiini < atorvastatiini < rosuvastatiini. Serivastatiini on tällä asteikolla vielä tehokkaampi, mutta se ei ole enää käytössä. Fluvastatiinista on nyt markkinoilla depot-muotoinen valmiste, joka parantaa lääkkeen hyväksikäyttöä (Ballantyne ym. 2001). Toinen tapa arvioida lääkkeen tehoa on verrata sitä maksimiannoksilla käytettynä. Tällöin järjestys on fluvastatiini (80 mg, depot) = pravastatiini (40 mg) < lovastatiini (80 mg) < simvastatiini (80 mg) < atorvastatiini (80 mg) < rosuvastatiini (40 mg). Nyrkkisääntönä voidaan muistaa, että statiinin LDL-kolesterolipitoisuutta pienentävä teho lisääntyy yleensä noin 6 %, kun lääkkeen annos kaksinkertaistetaan (Knopp 1999).

**Taulukko 2.** Statiinin valintaan vaikuttavat tekijät.

---

Statiinin LDL-kolesterolia vähentävä teho
Farmakokineettiset ominaisuudet ja haittavaikutukset
Tutkimustiedon laajuus ja laatu
Potilaan ikä ja sukupuoli
Potilaan muut sairaudet
Potilaan käyttämä muu lääkitys (erityisesti interaktiot!)
Hinta

---

**Luokkavaikutus vai ei?**

Tärkeä kysymys on myös tutkimusnäyttö ja sen laatu. Tämä kysymys liittyy oleellisesti siihen, uskotaanko statiinien vaikutuksessa keskeistä olevan ns. »luokkavaikutus» vai onko ns. oheisvaikutuksilla (pleiotrooppiset vaikutukset) suuri merkitys, ja onko näissä vaikutuksissa oleellisia eroja eri statiinien välillä. Toistaiseksi ei ole voitu vakuuttavasti osoittaa, että eri statiinit eroaisivat oheisvaikutuksiltaan oleellisesti toisistaan, mutta tärkeää lisävalaistusta asiaan saadaan, kun uusia tutkimuksia, kuten PROVE IT, valmistuu. Yhdessä tämän tutkimuksen osassa »40 mg pravastatiinia haastaa 80 mg atorvastatiinia». Erityisesti pravastatiinille tutkimuksen tulos on oleellisen tärkeä, sillä pravastatiinia on suositeltu lähes aina käytettäväksi annoksena 40 mg/vrk.

Käsitykseni mukaan ainakin toistaiseksi voidaan käytännön työssä ajatella niin, että statiinien lipidivaikutus on luokkavaikutus, mutta luonnollisesti tätä näkemystä on syytä tarkistaa, jos tutkimustulokset antavat siihen aiheutta. Statiinihoito on selvästi perusteltua sepelvaltimotaudin, iskeemisen aivohalvauksen ja alaraajojen ateroskleroosin hoitamiseksi ja ehkäisemiseksi. Myös tyypin 2 diabetekseen liittyvän dyslipidemian hoidossa statiinihoito on aiheellinen, ellei pääasiallinen häiriö ole runsaasti suurentunut seerumin triglyseridipitoisuus. On varsin luultavaa, että statiinihoito on perusteltua myös munuaissairauksiin liittyvissä dyslipidemioissa, mutta tähän sairausryhmään liittyvät suurtutkimukset ovat vasta käynnissä.

MIRACL-tutkimus atorvastatiinista (80 mg/vrk) osoitti, että hoito kannattaa aloittaa heti sydäninfarktin ilmaannuttua (Schwartz ym. 2001), ja tätä näkemystä tukevat muutkin tutkimustulokset. Tällä asenteella voidaan parhaiten ehkäistä statiinihoidon aloituksen unohtumista.

**Sukupuoli ja ikä**

Suurin osa statiinihoitoon liittyvästä tieteellisestä näytöstä on saatu tutkimuksista, joiden aiheistona on ollut miehiä tai joissa enemmistönä ovat olleet miespotilaat. HPS-tutkimuksen jälkeen voidaan lopullisesti katsoa, että tutkimustulokset pätevät myös naisiin, sillä kyseisessä tutkimuksessa oli mukana noin 5 000 naispotilasta. Täten siis pelkästään sukupuolella ei ole merkitystä hoitoratkaisuja tehtäessä, kunhan kokonaisriski vain on riittävän suuri.

HPS- ja PROSPER-tutkimukset (Heart Protection Study Collaborative Group 2002, Shepherd ym. 2002) ovat vakuuttavasti osoittaneet, että iäkkäidenkin statiinihoidolla on merkitystä. Sekundaaripreventio on aina aiheellista, mutta primaariprevention suhteen on syytä olla pidättyvämpi, sillä potilaan saavuttama korkea ikä on jo jonkinlainen osoitus siitä, että seerumin suurentunut kolesterolipitoisuus ei ehkä merkitse hänelle suurta riskiä sairastua ateroskleroottisiin valtimotauteihin (Viikari 2002). Iäkkään potilaan tapauksessa on lääkkeen valintaa usein syytä miettiä tavallista tarkemmin, sillä kokonaisuudessa on usein mukana muita sairauksia ja lääkkeitä.

Vaikka mistään statiinin käytöstä raskauden aikana ei ole hälyttävää tietoa, tietoa on kuitenkin liian vähän, ja siksi on yleensä katsottu oikeaksi keskeyttää statiinihoidot raskauden ja imetyksen ajaksi (Knopp 1999). Lasten ja nuorten osalta on oltu hyvin pidättyväisiä. Raportteja statiinien käytöstä lapsilla ja nuorilla on lovastatiinista, simvastatiinista, pravastatiinista ja nyttemmin myös atorvastatiinista. Pääsääntönä on edelleen, että lasten ja nuorten hoidossa yritetään tulla toimeen ruokavaliolla ja resineillä, mutta vaikeissa tapauksissa – yleensä vain jos

potilaalla on familiaalinen hyperkolesterolemia – harkitaan statiinihoitoa pienemmin annoksin kuin aikuisilla. Tyttöillä statiineja annetaan mie-luiten vasta kuukautisten alkamisen jälkeen. Tä-män ryhmän potilaat kuuluvat luonnollisesti eri-koispoliklinikoiden seurantaan.

## **Muut sairaudet, lääkeinteraktiot ja haittavaikutukset**

Valintaan vaikuttavia tekijöitä ovat myös poti-laan muut sairaudet ja samanaikainen muu lää-kitys. Koska statiinit eliminoituvat sekä mu-nuaisten että maksan kautta (Knopp 1999), on munuaisten toiminnalla suhteellisen harvoin käytännön merkitystä. Fluvastatiini ja atorva-statiini ovat munuaisten kannalta jonkin verran turvallisempia kuin muut.

Tärkein muistettava asia haittavaikutuksia mietittäessä on huomioida interaktioiden mah-dollisuus (Chong ym. 2001, Bolego ym. 2002, Pasternak ym. 2002, Chong ja Yim 2002). Muu samanaikainen lääkitys aiheuttaa kliinisiä on-gelmia käytännössä nimenomaan siihen suun-taan, että statiinien pitoisuudet plasmassa suu-renevat, joskus jopa toksisiksi, jolloin maksaan kohdistuvien ja erityisesti lihaksiin kohdistuvien vaikeiden haittavaikutusten vaara lisääntyy. CYP-3A4-entsyymien estoa (ja ongelmia, jotka liittyvät lovastatiinin, simvastatiinin ja atorva-statiinin käyttöön) voivat aiheuttaa mm. sienilääkkeet ketokonatsoli, flukonatsoli ja itrako-natsoli, erytromysiini ja klaritromysiini, atsitro-mysiini, kalsiuminsalpaajat verapamiili ja diltiat-seemi, amiodaroni, trisykliset depressiolääkkeet, fluoksetiini, takrolimuusi, HIV-lääkkeinä käy-etyt proteaasimestäjä, syklosporiini ja fibraatit. Suurta huomiota herätti serivastatiinin ja gem-fibrotsiilin yhteiskäyttöön liittyneet rabdomyo-lyysitapaukset, joiden takia serivastatiini otettiin pois markkinoilta. Viattomalta tuntuva greippi-mehu voi teoriassa aiheuttaa samantapaisia til-lanteita. Nautittavan greippimehämäärän tulee tällöin kuitenkin olla aika suuri (noin 1 l/vrk).

Syklosporiinin käytön suhteen valmistajien ohjeet ovat selkeän varoittavia. Lovastatiinia suositellaan annettavaksi enintään 20 mg/vrk,

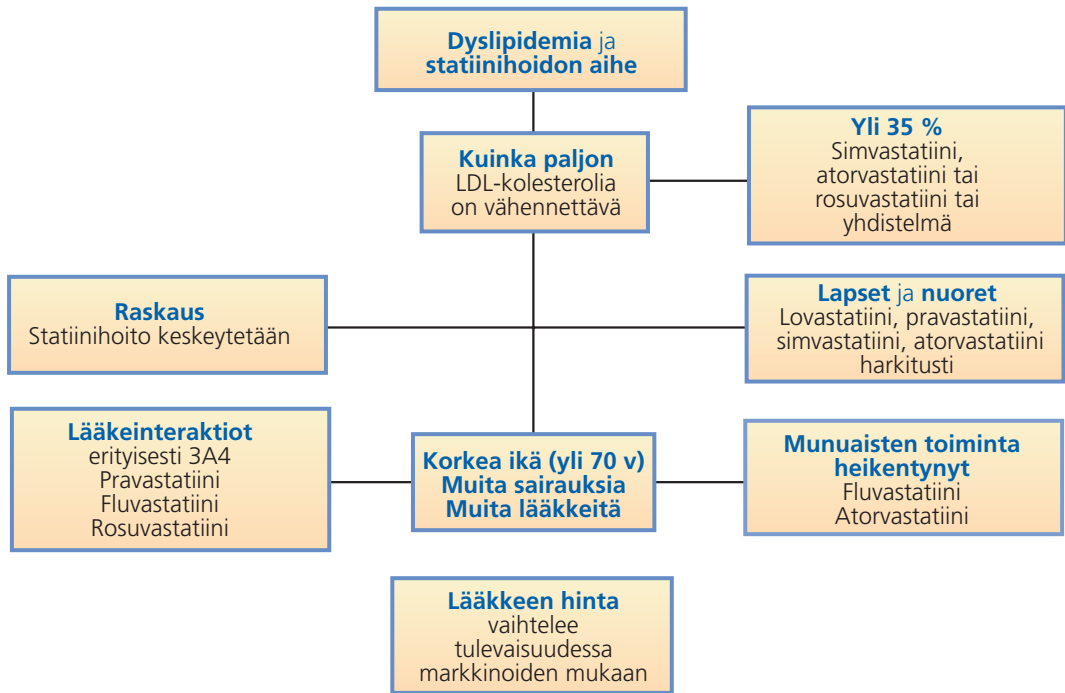
simvastatiinia enintään 10 mg/vrk, ja atorvasta-tiinia annettaessa kehotetaan varovaisuuteen. Rosuvastatiinin ja syklosporiinin yhteiskäyttö on valmistajan ilmoituksen mukaan vasta-ai-heista. Näitä tilanteita ajatellen turvallisimpia vaihtoehtoja ovat fluvastatiini ja pravastatiini.

Valmistumisvaiheessa olevassa dyslipidemioi-den Käypä hoito -suosituksessa ehdotetaan, että statiinin ja fibraatin yhdistämisestä dyslipidemi-an hoidossa päättäisi aina näihin hoitoihin eri-tyisesti perehtynyt lääkäri. On huomattava, että ketokonatsoli ja itrakonatsoli ovat myös CYP2C9-entsyymien estäjiä, joten näiden sienilääkkeiden kanssa ei tule käyttää fluvastatiinia-kaan ottamatta interaktion mahdollisuutta huo-mioon. Pravastatiinin, joka sopii käytettäväksi sienilääkkeiden kanssa, on raportoitu aiheutta-neen rabdomyolyysisiä fibraattien ja makrolidien kanssa, joten täysin turvallista statiinia ei ole olemassa.

Interaktioista puhuttaessa jää usein vähem-mälle huomiolle se, että on myös lääkkeitä, kuten fenytoiini, barbituraatit, karbamatsopiini ja rifampisiini, jotka pienentävät statiinien pi-toisuuksia entsyymi-induktion kautta. Kliinises-sä työssä tulee huomioida myös se havainto, että atorvastatiini vähentää klopidogreelin te-hoa, koska se estää kompetitiivisesti klopidog-reelin muuttumista aktiiviseen muotoon (Lau ym. 2003). On erittäin tärkeää, että tämä vai-kutus selvitetään muidenkin CYP3A4-välittei-sesti metaboloituvien lääkkeiden osalta.

## **Ja lopuksi hinta**

Hinta on luonnollisesti oleellinen lääkkeen va-lintaan vaikuttava tekijä. Hinnat saattavat tule-vaaisuudessa muuttua nopeastikin, sillä jo nyt on markkinoille ilmaantunut geneerisiä valmisteita muun muassa simvastatiinista. Geneerisille tuo-teille asetetut vaatimukset (imeytyminen, huip-pipitoisuus plasmassa ym.) ovat statiinien osal-ta varmastikin riittävät varsinkin niissä tilan-teissa, joissa potilas ei käytä muita lääkkeitä, jolloin odottamattomien interaktioiden riskiä ei ole. Käytettävän lääkeannoksen hinnan laske-minen ja vertaileminen ei ole aivan yksinker-



**Kuva.** Statiinilääkkeen valinta dyslipidemiapotilaalle. Ensin varmistetaan siitä, että statiinille on käyttöaihe. Sitten arvioidaan kokonaisriskin perusteella, kuinka paljon LDL-kolesterolipitoisuutta olisi pienennettävä. Potilaan ikä ja sukupuoli sekä muut sairaudet ja lääkkitykset huomioidaan. Lopuksi mietitään lääkityksen hintaa.

taista, sillä joskus päästään kustannusten kannalta edullisempaan tulokseen jakamalla isomman annoksen tabletteja osiin. Ehkä objektiivisin tapa vertailla statiinien hintoja on laskea hyötyä kuvaava indeksi: LDL-kolesterolin pitoisuuden vähenemä (%) suhteessa tarvittavan statiiniannoksen hintaan.

Lopuksi esitän yksinkertaisen kaavion (kuva), jonka tarkoituksena on auttaa yhdellä silmäyksellä hahmottamaan edellä esitetyt statiinin va-

lintaan vaikuttavat tekijät. Statiinilääkityksen muuttuessa yhä yleisemmäksi lisääntyy myös virheiden mahdollisuus. HPS-tutkimuksen raportissa tuotiin esiin simvastatiinilääkityksen hyvää turvallisuutta. Tämän tutkimuksen jälkeisissä kommentteissa esitettiin jopa, että statiinit voitaisiin siirtää käsikauppavalmisteiksi. Serivastatiinin tarina osoittaa, että näin ei pidä tehdä.

## Kirjallisuutta

Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pinto X, ym. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clin Ther* 2001;23:177–92.

Bolego C, Baetta R, Bellosta S, Corsini A, Paoletti R. Safety considerations for statins. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:637–44.

Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Ann J Med* 2001;111:390–400.

Chong PH, Yim B. Rosuvastatin for the treatment of patients with hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 2002;36:93–101.

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.

Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81:582–7.

Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498–511.

- Lau WC, Lucy AW, Watkins PB, ym. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation. A new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32–7.
- Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lefant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567–72.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, ym. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–8.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB ym. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–30.
- Viikari J. Iäkkään ihmisen kolesteroli. Ovatko pelisäännöt vieläkin selvät? *Duodecim* 2002;118:217–9.
- Wortmann RL. Lipid-lowering agents and myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:643–7.

JORMA VIKARI, professori  
jorma.viikari@utu.fi  
Turun yliopiston kliininen laitos  
ja TYKS:n sisätautiklinikka  
Kiinamylynkatu 4–8  
20520 Turku