

# Ketkä hyötyvät statiinilääkityksestä perioperatiivisesti?

Mikko Lax

Statiinien hyöty on osoitettu valtimotautien osalta sekä primaari- että sekundaaripreventiossa. Lisäksi statiineilla on todettu suotuisia vaikutuksia esimerkiksi sepsiksessä ja munuaisten vajaatoiminnassa. Nämä vaikutukset liittyvät lipidiprofiilin muutosten sijaan statiinien anti-inflammatorisiin, anti-tromboottisiin ja vasodilatoiviin ominaisuuksiin. Nämä pleiotrooppiset ominaisuudet todennäköisesti selittävät myös statiinien perioperatiivisia valtimotapahtumia ehkäisevän vaikutuksen. Anestesia- ja lääketieteellisen hoitoon osallistuvien potilaiden lisäksi perioperatiivisesti huolehtia statiinin aloituksesta potilaille, jotka muutenkin tarvitsisivat statiinilääkityksen, ja minimoida perioperatiivinen lääketauko niillä, joilla jo on statiinilääkitys.

## Statiinien kehityksestä

Statiinien eli HMG-COA-reduktaasi-inhibittoreiden (kuva 1) kehitys sai alkunsa, kun 1978 etsittäessä antimikrobiaalisia aineita eristettiin penicillium citrinum -sienestä lovastatiinimolekyyli. Lovastatiini sai ensimmäisenä statiinina Suomessa myyntiluvan 1987. Nyt Suomessa on käytössä seitsemän eri statiinimolekyyliä, joissa on eroja mm. lipidiprofiilin muutostehon ja mahdollisten lääkeaineinteraktioiden suhteen. Lovastatiini ja pravastatiini ovat sienistä peräisin, muut molekyylit ovat osittain tai täysin synteettisiä<sup>1</sup>.

Statiinien käyttö on lisääntynyt viime vuosina. Vuonna 2007 statiineja käytti 12,8 % suomalaisista<sup>2</sup>. Länsimaisessa aineistossa 80 % sydänleikkauspotilaista ja 50 % muista leikkauspotilaista käyttää statiinia<sup>3,4</sup>.

## Statiinit valtimotautitapahtumien ennaltaehkäisyssä

Noin 50 % kehittyneiden maiden väestöstä kuolee ateroskleroosiin, joka on suurin sairauksien ja kuolleisuuden aiheuttaja länsimaissa. 1900-luvun lopussa ateroskleroottinen valtimotauti nousi

ykköstappajaksi maailmassa<sup>5,6</sup>. Ateroskleroosissa kolesterolikertymistä muodostuvia ateroomaplakeja ilmaantuu valtimoiden seinämään jo murrosikässä, ja oireileva taudin aste saavutetaan noin 40–70 vuoden iässä riskitekijöiden määrästä riippuen (diabetes, dyslipidemia, verenpainetauti, tupakointi, sukurasite...)<sup>7</sup>. Statiinien avulla plasman kolesterolipitoisuudet laskevat ja ateroskleroottisten plakkien stabiloitumisen lisäksi on osoitettu, että intensiivisellä statiinihoidolla päästään tilanteeseen, jossa jo olemassa olevat valtimoseinämien plakit jopa pienenevät<sup>8</sup>.

Statiinien teho ateroskleroottisen valtimotaudin kliinisten ilmentymien ennaltaehkäisyssä on kiistaton. 1990-luvulla osoitettiin statiinien hyöty primaari- ja sekundaaripreventiossa. Viiden vuoden statiinihoidossa primaaripreventiossa NNT (number needed to treat) on 48 ja sekundaaripreventiossa NNT on 18, jotta vältetään yksi vakava kardiovaskulaaripäätetapahtuma<sup>9</sup>. Tuoreessa satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa oli yhteensä 17 000 60–71-vuotiasta tervettä henkilöä (mm. LDL < 3,4 mmol/l), joista puolet sai rosuvastatiinia 20 mg/vrk (Crestor) ja puolet lumelääkettä. Tutkimuksessa 1,9 vuoden seuranta-aikana sydän- ja aivoinfarktien sekä kardiovaskulaarikuole-

mien määrät lähes puolittuivat statiinia käyttävillä. Viiden vuoden tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti eettisistä syistä. Tämän tutkimuksen perusteella neljän vuoden rosuvastatiini-hoidolla NNT oli 31, jotta estetään yksi vakava päätapahtuma tässä normokolesterolemisen väestössä<sup>10</sup>.

## Statiinien pleiotrooppiset vaikutukset

Statiineilla on todettu olevan suotuisia vaikutuksia ateroskleroottisen valtimotaudin lisäksi myös muissa sairauksissa, esimerkiksi pneumoniassa, sepsiksessä, munuaisten vajaatoiminnassa ja elinsiirroissa.

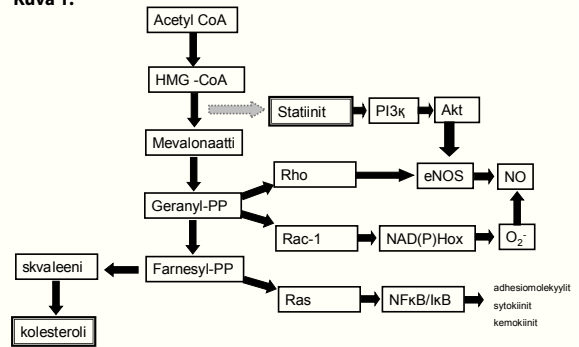
Nämä hyödyt statiineista saataneen lipidiprofiilimuutosten sijaan ns. pleiotrooppisten vaikutusten kautta (kreik. *pleion* enemmän, lisää; kreik. *tropos* suunta, käänne). Pleiotrooppiset vaikutukset ovat seurausta statiinien aiheuttamasta maksasolujen mevalonaattiketjun salpautumisesta, jossa kolesterolisynteesi on vain yksi päätapahtumista (kuva 1). Mevalonaattiketjun salpautuminen aiheuttaa samalla G-proteiiniin kytkeytyvän toisilähettijärjestelmän proteiinien synteesin laskun, mikä vaikuttaa mm. leukosyyttien ja trombosyyttien toimintaan<sup>11</sup>. Tällä mekanismilla välittyvät mm. statiinien anti-inflammatoriset, anti-tromboottiset ja vasodilatoivat vaikutukset (kuva 2). Lisäksi statiineilla on osoitettu olevan heikkoa suoraa antimikrobista tehoa, mihin tarkoitukseen statiinimolekyyliä alun perin kehitettiin.

Leikkausstressi aiheuttaa elimistössä ns. patologisen triadin; inflammaatio, verisuonten dynaaminen obstruktio ja tromboositaipumus lisääntyvät. Statiinien pleiotrooppiset vaikutukset kumoavat juuri näitä ilmiöitä. Suurin osa statiinihoidon vaikutuksista saavutetaan noin 4–6 viikon kuluessa hoidon aloituksesta, mutta antitromboottisia ja anti-inflammatorisia vaikutuksia ilmenee jo tuntien kuluessa<sup>12</sup>. Tähän liittyen statiini on edullista aloittaa 24 tunnin sisällä esimerkiksi sydäninfarktista<sup>13</sup>.

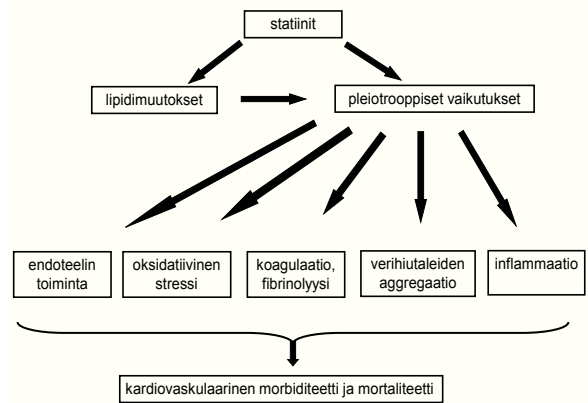
## Statiinien perioperatiivinen käyttö

Toistaiseksi suurin osa julkaistuista perioperatiivisista statiinitutkimuksista on ollut seurantatutkimuksia. Satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia (RCT) on toistaiseksi julkaistu vähän. Lisäksi käytetyt statiiniannokset, molekyyli, hoidon kesto ja ennenkaikkea tieto statiinien tauotuksesta leikkausten yhteydessä on dokumentoitu puutteellisesti. Osassa tutkimuksista on ollut päivien-

Kuva 1.



Kuva 2.



Current Medical Chemistry 2007 Vol 14, No.2

kin lääketaukoja, käytetyt annokset ovat olleet matalia ja leikkausta edeltävä statiinihoitajakso on ollut lyhyt.

Sydänleikkauspotilailla tehdyssä meta-analyysissä (17 000 vs. 14 500 potilasta) saatiin kuitenkin merkittävä lasku postoperatiivisten aivoinfarktien, kokonaiskuolleisuuden ja flimmerin esiintyvyydessä statiinilääkittyjen eduksi ja sydänleikkauksen jälkeisen kuoleman ehkäisemiseksi NNT oli 67<sup>14</sup>.

Muilla kuin sydänleikkauspotilailla vastaavan suuntainen teho statiinien sydäntapahtumien estossa todettiin systemaattisessa katsauksessa jo 2006<sup>15</sup>.

Syyskuussa 2008 European Society of Cardiology kongressissa mm. statiineja runsaasti tutkinut Don Poldermans luennoi Decrease III -tutkimuksesta. Tässä RCT-asetelmassa oli 500 verisuonikirurgista potilasta, joista 250 sai lumelääkettä ja 250 erityispitkävaikutteista muotoa fluvastatiinista 80 mg/vrk 37 vuorokautta ennen leikkausta sekä 30 vuorokautta leikkauksen jälkeen. Sydänlihaskemian välttämiseksi NNT oli 13 ja kardiovaskulaarikuoleman estämiseksi NNT oli 42. Lähiaikoina julkaistaan Decrease IV -tutkimus, jossa tunnustettiin 6000 ei-sydänleikkauspotilasta perioperatiivisesti statiini-, beetasalpaaja- ja näiden

yhteiskäyttöryhmiin. Hollantilaiset tutkijat totesivat hiljattain, että lumekontrolloituja statiinitutkimuksia ei ainakaan verisuonikirurgisilla potilailla voi eettisistä syistä enää tehdä, koska nämä potilaat tarvitsevat lähtökohtaisesti kaikki statiinilääkityksen<sup>16</sup>.

Statiinien käyttöön liittyen pelätyimmät haittavaikutukset ovat maksavaurio ja lihaskudosvaurio, jonka äärimuotona voi olla vaikea rhabdomyolyyssi. Suurissa potilasaineistoissa myopatian ja maksavaurion riski statiinien käyttäjillä on sama kuin lumelääkeryhmissä. Vatsa-aortan leikkauksissa aortapihditykseen liittyvä lihasiskemiakaan ei aiheuttanut eroa postoperatiivisissa CK-arvoissa statiinien käyttäjillä verrattuna statiineja käyttämättömiin<sup>17</sup>. Lääkeaineinteraktiot voivat nostaa statiinien plasmapitoisuutta, minkä seurauksena myopatariski nousee jopa kymmenkertaiseksi. Käytännössä tavallisimpia vältettäviä yhdistelmiä ovat simvastatiini ja sienilääkkeet sekä simvastatiini ja amiodaroni. Vaihtoehtona tälle CYP3A4 kautta välittyvälle interaktiolle on lääkevaihto esimerkiksi CYP2C9 kautta metaboloituvaan rosuvastatiiniin.

Toistaiseksi statiinien perioperatiivista käyttöä on ohjeistettu sen tauottamisen suhteen. Lisäksi on todettu, että statiinilääkitys tulisi aloittaa perioperatiivisesti, jos potilaalla on muutoinkin aloitusindikaatio olemassa<sup>12</sup>. American College of Cardiology ja American Heart Association ovat 2007 suosittaneet lääketauon minimointia perioperatiivisesti<sup>18</sup>. Statiinien tauotus johtaa inflammaation, tromboosin ja vasokonstriktion lisääntymiseen. Jo kolmen vuorokauden tauotukseen liittyy valtimoiden vasokonstriktio endoteliaalisen typpioksidin (NO) -synteesin vähenemisen vuoksi. NO-tuotanto lisääntyy statiinilääkityksellä (kuva 1), mutta keskeyttämiseen liittyen NO-tuotanto laskee jopa lähtötason alapuolelle<sup>19-21</sup>. Akuutissa koronaarisyndroomassa onkin osoitettu, että sairaalahoidon edeltävästi statiinia käyttäneiden hoidon keskeyttäminen johtaa huonompaan ennusteeseen kuin ei-statiinihoidetuilla. Paras ennuste oli niillä, joilla edeltävä statiinihoito sai jatkaa koko sairaalahoidon ajan keskeytyksettä<sup>22</sup>.

Anestesia lääkäri kohtaa perioperatiivisesti runsaasti potilaita, joilla tulisi olla käytössä tai joille tulisi aloittaa statiinilääkitys. Toistaiseksi tutkimusnäyttö ei siis riitä aloittamaan statiinia pelkästään tulevan leikkauksen vuoksi, mutta ajatellen esimerkiksi tuoreen diabeteksen Käypä hoito-suosituksen sanomaa on perioperatiivinen tilanne hyvä hetki aloittaa lääkitys:

- Tyypin 2 diabeetikoilla ja tyypin 1 diabeetikoilla, joilla on mikroalbuminuria tai ilmeinen nefropatia, tulee pyrkiä pienempään LDL-kolesteroliarvoon kuin 2,5 mmol/l elintapojen ja tarvittaessa statiinin avulla (näytönaste A)<sup>23</sup>.
- Diabeetikoilla, joilla on sepelvaltimotauti, aivovaltimotauti tai perifeerinen valtimotauti (mukaan luettuna aortan ateroskleroottinen aneurysma), on järkevää pyrkiä pienempään LDL-kolesteroliarvoon kuin 1,8 mmol/l ja käyttämään statiinia kolesteroliarvoista riippumatta, ellei sille ole vasta-aihetta. LDL-arvolle ei käytännössä ole alarajaa (näytönaste B)<sup>23</sup>.

Anestesia lääkäri tulisi perioperatiivisesti huolehtia statiinin aloituksesta tilanteesta, jossa potilas muutoinkin tarvitsisi statiinilääkityksen, ja anestesia lääkäri tulee minimoida perioperatiivinen lääketauko. Leikkauspäivän aamuna voisi olla järkevää antaa statiinilääkitys pitempivaikutteisena atorvatai rosuvastatiinina peroraaliseen annosteluun liittyvän lääketauon minimoimiseksi. □

#### Kirjallisuus

1. Tobert J. Lovastatin and beyond: The history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 517–526.
2. www.laakelaitos.fi. Lääkekulutus vuosina 2004–2007.
3. Pan W, Pintar T, Anton J, ym. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004; 110: 45–49.
4. Le Manach Y, Godet G, Coriat P, ym. The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome following major vascular surgery. *Anesth Analg* 2007; 104: 1326–33.
5. Lopez AD. Assessing the burden of mortality from cardiovascular disease. *World Health Stat Q* 1993; 46: 91–96.
6. Murray CJL, Lopez AD. Global Comparative Assessments in the Health Sector. World Health Organization 1994, Geneva, Switzerland.
7. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerosis lesions: A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 187–198.
8. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, ym. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, ym. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
11. Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: Molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med* 2008; 14: 37–44.
12. Biccari BM. A peri-operative statin update for non-cardiac surgery. Part I: The effects of statin therapy on atherosclerotic disease and lessons learnt from statin therapy in medical (non-surgical) patients. *Anaesthesia* 2008; 63: 52–64.
13. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, ym. National Registry of Myocardial Infarction 4 Investigators. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005; 96: 611–616.

14. Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL, ym. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30 000 patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 1548–1559.
15. Kapoor AS, Kanji H, Buckingham J, Devereaux PJ, McAlister FA. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2006; 333: 1149.
16. Stalenhof A. The benefit of statins in non-cardiac vascular surgery patients. *J Vasc Surg* 2009; 49: 260–265.
17. Schouten O, Kertai MD, Bax JJ, ym. Safety of perioperative statin use in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Am J Cardiol* 2005; 95: 658–660.
18. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, ym. ACC/AHA guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: Executive summary. *Circulation* 2007; 116: 1971–1996.
19. Thomas M, Mann J. Increased thrombotic vascular events after change of statin. *Lancet* 1998; 352: 1830–1831.
20. Enders M. Effects of statins on endothelium and signalling mechanisms. *Stroke* 2004; 35: 2708–2711.
21. Le Manach Y, Coriat P, Collard C D, Riedel B. Statin therapy within the perioperative period. *Anesthesiology* 2008; 108: 1141–1146.
22. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, ym. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1446–1452.
23. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkärin yhdistys ry:n asettama työryhmä. [www.kaypahoito.fi/dyslipidemia](http://www.kaypahoito.fi/dyslipidemia). 5.3.2009.

*Mikko Lax*  
LL, erikoislääkäri  
HYKS Meilahden sairaala  
Leikkausosasto  
[mikko.lax@hus.fi](mailto:mikko.lax@hus.fi)