

Statiinit ja tromboosi

Statiinilääkitys vähentää tromboositaipumusta muiden oheisvaikutusten rinnalla kahden keskeisen periaatteen avulla: statiinihoito lujittaa valtimoseinämän kolesteroliplakkia ja hillitsee mevalonaattiketjun eston kautta hyytymisjärjestelmän eri tekijöitä. Statiinien vaikutukset tromboosiin ilmaantuvat nopeammin kuin kiertävän LDL-kolesterolipitoisuuden vähenemistä seuraavat myönteiset ennustevaikutukset. Uusimpien tutkimusten valossa akuutin sepelvaltimokoh-tauksen hoidossa ja sepelvaltimoiden kajoavan toimenpiteen yhteydessä on aiheellista käyttää mahdollisimman tehokasta statiinihoitoa. Vaikka tuoreet laskimotukoksia koskevat tulokset ovatkin innostavia, teholtaan todistettua tukosprofylaksia ei pidä laiminlyödä statiinilääkityseen vedoten.

Statiinit vähentävät sydän- ja verisuonitapah-tumia sekä kuolleisuutta, ja näiden lääkkeiden kehittäminen kuuluukin lääketieteen suuriin saavutuksiin. Perustellusti on kuitenkin kysytty, selittyvätkö ennustevaikutukset ainoastaan LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemisellä vai onko statiinien oheisvaikutuksilla merkittävä rooli.

Sepelvaltimotaudissa ateroskleroottinen plakki syntyy, kun valtimon intimaan juuttuneet LDL-hiukkaset muuntuvat hapettumalla tai entsymaattisesti ja makrofageiksi erilais-tuneet monosyytit ottavat niitä sisäänsä jäte-reseptoriensa avulla. Makrofageista kehittyvä vaahtosoluja, joiden sisältämä runsas kolesteroli muodostaa solujen kuoleman jälkeen ateroskleroottisen plakin nekroottisen rasva-ytimen (Kovanen 2008). Kolesterolia sisältävän ateroomaplakin sisäpinnan naarmuuntu-minen tai repeäminen paljastaa verenkierrolle sekä verihitaleita kiinnittäviä rakenteita että hyytymistä aktivoivaa kudostekijää (Lassila 2007, Mustonen 2008).

Sepelvaltimon vaurioitumisen seurauksena kehittyvä paikallinen veritulppa voi rajoittua itsestään ja jäädä kliinisesti oireettomaksi tai aiheuttaa potilaalle akuutin sepelvaltimokoh-tauksen. Se voi myös suurentua hallitsemat-tomasti estäen vauriokohdan takaisen veren-kierron kokonaan. Tällöin kehittyä EKG:ssä todettava sydämen ST-nousuinfarkti. Sepel-valtimotaudin komplikaatioita kyetään ehkäi-semään vakuuttavasti LDL-kolesterolipoi-suutta vähentävällä statiinihoidolla (Kovanen ja Palomäki 2005).

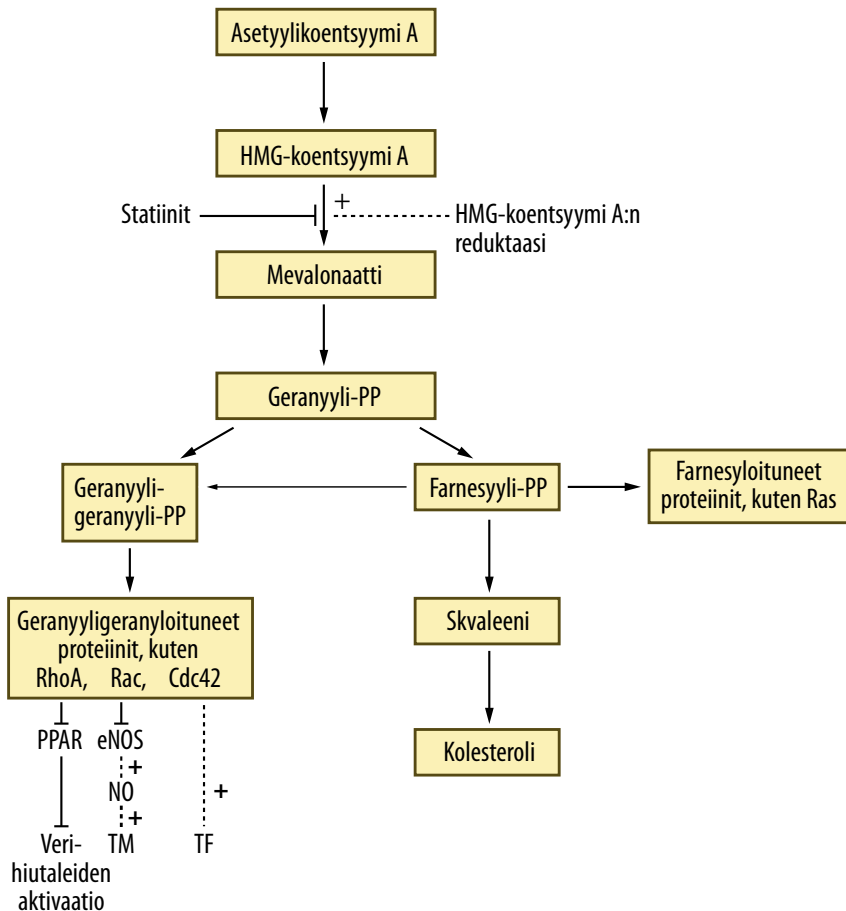
Statiineilla on oheisvaikutuksia eli pleio-trooppisia vaikutuksia muun muassa LDL-hiukkasten hapettumiseen, tulehdusreaktioon, valtimon sisäpinnan lujittumiseen ja endoteelin toimintahäiriöön sekä veren hyytymiseen. Kliinisesti oheisvaikutuksia on vaikea erottaa statiinien LDL-kolesterolipitoisuutta vähen-tävästä vaikutuksesta, koska ne välittyvät osit-tain verenkierron LDL-hiukkasten määrän vä-henemisen kautta (Palomäki 2004).

Statiinien vaikutus kolesterolin synteesiketjuun

Statiinit estävät mevalonaattiketjussa vaikutta-van 3-hydroksi-3-metyylyglutaryylikoentsyy-mi A:n reduktiaasin toimintaa ja vähentävät siten kolesterolin synteesiä (kuva 1) (Masa-mura ym. 2003, Mason 2003, Palomäki 2004). Maksasolujen kolesterolituotannon vähen-tyessä LDL-reseptorien määrä lisääntyy. Yhä useampien LDL-hiukkasten poistuessa veren-kierrosta maksaan plasman LDL-kolesterolipi-toisuus pienenee (Kovanen ym. 1981).

Koska statiinien vaikutuskohta on meva-lonaattiketjun varhaisessa vaiheessa, koleste-rolin lisäksi muidenkin molekyylien tuotanto vähenee. Geranyyli- ja farnesyylipyrofosfaat-tien kautta muodostuu geranyyligeranyyli-pyrofosfaattia, jonka välityksellä syntetisoi-

KUVA 1. Mevalonaattiketju. Nuoliviivat osoittavat synteesiketjua. Plussalla merkitty katkoviiva kuvaa lisäävää vaikutusta ja yhtenäinen T-risteysviiva estävää vaikutusta. Mevalonaattiketjun vaikutus siis esimerkiksi lisää kolesterolin, pienten G-proteiinien ja kudostekijän ilmenemistä mutta estää typpioksidin ja trombomoduliinin lisääntymistä. Varhaisessa vaiheessa synteesiketjua estävä statiinihoito vaikuttaa päinvastaisesti. Lyhenteet: HMG = hydroksimetyyloglutaryyli, PP = pyrofosfaatti, RhoA, Rac, Cdc42 = pieniä G-proteiineja, jotka välittävät viestejä soluihin, PPAR = peroksisomiproliferaattorin aktivoima reseptori, eNOS = endoteelin typpioksidisyntaasi, NO = typpioksidi, TF = kudostekijä, TM = trombomoduliini. (Artikkelien Masamura ym. 2003, Mason 2003, Palomäki 2004, Undas ym. 2005a ja Ali ym. 2009 pohjalta).



daan geranyyligeranyloituneita proteiineja. Nämä pienet valkuaisaineet (kuten RhoA) toimivat soluissa signaalinvälittäjinä, ja monet statiinien kolesterolista riippumattomat vaikutukset välittyvät Rho:n isoprenylaation eston kautta (Mason 2003). Statiinihoito estää kolesterolin synteesiketjua ja sen sivuhaaroja. Tämä hillitsee monitahoisesti tromboositaipumusta ehkäisemällä kolesteroliplakin repeämistä ja paikallista tromboosia, jonka seurauksena voi olla äkkikuolema tai laajan sydäninfarktin kehittyminen.

Statiinien vaikutus ateroomaplakin lujittumiseen

Valtimon sisäpintaa suojaa yksikerroksinen endoteeli, jolla on tulehdusta hillitseviä vaikutuksia. Endoteeli säätelee erittäin aktiivisesti valtimon jännettä (Mustonen 2008). Meka-

ninen tai tulehdusreaktion aiheuttama endoteelivaurio, endoteelisolujen erittämän anti-inflammatorisen adenosiniin väheneminen ja valtimon sisäpinnan läpäisevyyden lisääntyminen edistävät valtimotaudin kehittymistä ja altistavat valtimon sisäpinnan trombin muodostumiselle. Statiinien avulla adenosiniin ko-tiuttamismolekyylin CD73:n pitoisuus lisääntyy ja endoteelin korjaaminen mahdollistuu (Jalkanen 2008).

Vähentäessään mevalonaattiketjun geranyyligeranylypyrofosfaatin määrää statiinihoito pienentää ateroomaa suojaavassa seinämässä kollageenia pilkkovan matriksin metalloprotei-naasin pitoisuutta. Samalla se vähentää kolesteroliplakin tulehdusreaktiota ja hapettuneiden LDL-hiukkasten määrää (Crisby ym. 2001).

Andrié ym. (2009) selvittelivät in vivo -tutkimuksessa sepelvaltimotautipotilaiden sepe-

valtimomuutosten koepalalöydöksiä. Akuuttivaiheessa olevien potilaiden ensisijaisesta kohdealtaumasta otetuissa näytteissä todettiin C-reaktiivista proteiinia selvästi enemmän kuin kliinisesti rauhallisessa vaiheessa olevien potilaiden näytteissä. Lisäksi angioskooppisesti kompleksiset ahtaumat sisälsivät johdonmukaisesti enemmän C-reaktiivista proteiinia kuin rauhalliset kolesteroliplakit. Statiinihoitoa saavilla CRP-pitoisuudet olivat pienempiä kuin lääkitsemättömillä potilailla.

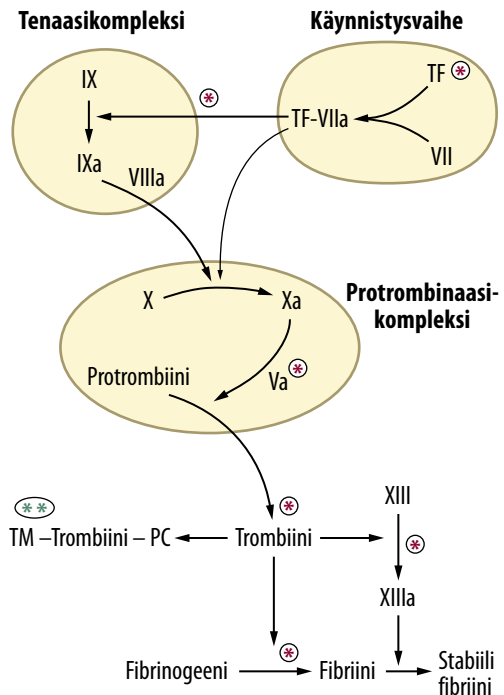
Koska tulehdusreaktio on sidoksissa seinämään joutuneiden ja siellä hapettuneiden LDL-hiukkasten määrään, statiinien kolesterolipitoisuutta pienentävä ja tromboositai-pumusta vähentävä vaikutus on osa yhteistä jatkumoa (Palomäki 2004). Statiinien aiheuttama ateroomaplakin lujittuminen onkin merkittävä tekijä tromboosin ehkäisyssä. Kun valtimon endoteeli ja plakki pysyvät ehjinä, puuttuu vaurioon perustuva syy paikallisen hyttymisprosessin käynnistymiselle.

Statiinien vaikutukset veren hyttymisominaisuuksiin

Virchowin triadin mukaisesti veren hyttymiseen vaikuttavat virtauksen, suonen seinämän ja veren ominaisuudet (Lassila 2007). Statiinit parantavat virtausominaisuuksia kohentamalla valtimoiden endoteelifunktiota, mikä jää tämän katsauksen ulkopuolelle (Palomäki 2004, Blum ja Shamburek 2009). Valtimotautipotilaalla triadin osatekijät kietoutuvat akuutissa vaurio-tilanteessa nopeasti toisiinsa.

Kolesterolipitoisen plakin repeämistä seuraava tapahtumaketju on samankaltainen kuin tapahtumasarja, joka liittyy elämää normaalisti ylläpitävään hyttymiseen ja joka on reaktio suonen lävistävään vaurioon.

Kudostekijä ja hyttymisjärjestelmän aktivoituminen. Hyttymisjärjestelmän kudostekijän reitin laukaisee kudostekijän paljastuminen (KUVA 2). Endoteelin tai itse ateroomaplakin vaurioituttua paljastuu veren virtaukselle sitä voimakkaampia hyttymistä käynnistäviä tekijöitä, mitä syvempi on valtimon vaurio. Näitä ovat erityisesti kollageeni ja kudostekijä (Lassila 2007). Valtimon intiman



KUVA 2. Hyttymisjärjestelmän aktivaatio. Kudostekijä (TF) laukaisee käynnistysvaiheen. Sen jälkeen tenaasi- ja protrombinaasikompleksien vaikutuksesta tuotetaan suuria määriä hyttymiskaskadin keskeistä tekijää trombiinia. Mainitut kompleksit syntyvät fosfolipidipinnalla (keltaisella taustavärjätty prosessit). Siten verihytaleiden aktivoitumisen ja muodonmuutoksen myötä paljastuva tarttumispinta aktivoi hyttymisjärjestelmää ja paikantaa sen vaurioalueelle. Statiinien vaikutuskohdat on merkitty ympyröidyillä tähtimerkeillä, estovaikutus (*) punaisella ja terveen endoteelin alueella trombiinin pilkkoutumista edistävää eli hyttymistä rajoittava vaikutus (**) vihreällä värillä. (Artikkelien Undas ym. 2005a, Lassila 2007 ja Mustonen 2008 pohjalta).

Lyhenteet: TM = trombomoduliini, PC = proteiini C.

ja erityisesti ateroomaplakin kudostekijä edistää tehokkaasti trombin muodostusta ateroskleroottisen plakin repeämäkohdassa (Mustonen 2008). Kudostekijän keskeinen tehtävä on toimia plasman hyttymistä kiihdyttävänä kofaktorina (Lassila 2007). Kliinisesti aktiivisissa sepelvaltimoahtaumissa sen määrä onkin lisääntynyt (Andrié ym. 2009). Tätä glykoproteiinia on vähäisessä määrin verisuonen intimakerroksessa ja runsaasti adventitiassa. Tulehdustiloissa sitä on myös kiertävässä veressä. Se muodostaa aktivoituneen tekijän VII 2133

kanssa kompleksin, joka puolestaan aktivoi tekijän X suoraan tai 50-kertaisella tehokkuudella tekijän IX avulla. Aktivoitunut tekijä X puolestaan tarttuu aktivoituneeseen tekijään V synnyttäen protrombiinista trombiinia. Hyytymisen keskeisin entsyymi trombiini muuttaa liukoisen fibrinogeenin liukenemattomaksi fibriiniverkoksi (KUVA 2).

Statiinit ja kudostekijä. Statiinit estävät kudostekijän biosynteesiä viljellyissä makrofaageissa. Vaikutus välittyy geranyyligeranylypyrofosfaatin kautta (KUVA 1) (Palomäki 2004). Monosyytti-makrofagilinjan lisäksi statiinien vaikutus on todettu aortan endoteelisoluissa ja verisuonten sileälihassoluissa, jolloin myös kudostekijän laukaisema trombiinin muodostus on vähentynyt (Mason 2003).

Perustutkimuksen lisäksi statiinien vaikutuksia kudostekijään on selvitetty eläimillä ja ihmisillä tehdyissä in vivo -tutkimuksissa. Statiinit vähentävät kudostekijän määrää plasmassa sekä kaula- ja sepelvaltimoiden kolesteroliplakeissa samanaikaisesti aterosomaan tulehdusreaktion rauhoittumisen kanssa (Mason ym. 2003, Undas ym. 2005a, Andrié ym. 2009). Satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa pitkäkestoinen atorvastatiinihoito vähensi ihmisillä leikkauksen yhteydessä poistetun kaulavaltimoplakin kudostekijän määrää ja erityisesti sen aktiivisuutta (Cortellaro ym. 2002).

Statiinit ja hyytymistekijät. Vaikka statiinit estävät kudostekijän muodostumista, niillä ei ole osoitettu olevan yhtenäistä vaikutusta sen kanssa kompleksin muodostavaan tekijään VII (TAULUKKO) (Undas ym. 2005a). Tekijän V aktivoituessa välillisesti kudostekijän vaikutuksesta statiinit estävät sitä ainakin epäsuorasti.

Hyytymisketjussa keskeisen trombiinin ja statiinien välistä suhdetta on tutkittu laajasti (Undas ym. 2005a). Trombiinin muodostumisreaktiassa protrombiinista irronneiden F1+2-fragmenttien määrä vähenee laskimoveressä muutaman kuukauden kestoisella statiinihoidolla. Statiinit myös vähentävät trombin muodostumista simuloitaessa koeolosuhteissa virtausahtamaa, tutkittaessa ex vivo hyperlipidemiapotilaiden verihiutaleista riippuvaista trombiinin muodostumista ja mallinnettaessa

TAULUKKO. Statiinien vaikutus valikoituihin hyytymisprosessin tekijöihin (Undas ym. 2005a mukaan).

Kudostekijän ilmeneminen	Vähenee
Tekijä VII	Ei muutosta
Tekijän V aktivoituminen	Vähenee
Trombiinin muodostuminen	Vähenee
Tekijän XIII aktivoituminen	Vähenee
Fibrinogeenin synteesi	Ei muutosta
Trombomoduliinin ilmeneminen	Lisääntyy

mikrovaskulaarista vauriota kuvaamaan kudostekijän alulle panemaa hyytymisprosessia.

Fibrinogeeni on sepelvaltimotaudin ja sen komplikaatioiden vaaratekijä, joka lisää plasman hyytymistäipumusta (Undas ym. 2005a, Papageorgiou ym. 2010). Vaikka statiineilla ei ole selvää vaikutusta fibrinogeenin plasmapitoisuuteen, fibriinin muodostuminen vähenee selvästi (Undas ym. 2005a). Statiinihoito vähentää tekijän XIII aktivoitumista ja siten fibriinisäikeiden stabiloitumista kovalenttisten sidosten avulla kestäväksi fibriiniverkoksi (TAULUKKO) (Undas ym. 2005a). Kokonaisuudessaan statiinit ehkäisevät hyytymisjärjestelmän toimintaa (KUVA 2).

Statiinien vaikutus endoteelin hyytymistä estäviin ominaisuuksiin

Trombiini rajoittaa tarkasti omaa tuotantoaan tarttumalla endoteelisolujen pinnalla olevaan reseptoriin, trombomoduliiniin (Undas ym. 2005a). Koska vähäisessäkin verisuonivauriossa endoteeli menetetään ensimmäisenä, trombiinin ja trombomoduliinin kompleksi muodostuu välittömästi vaurioalueen ulkopuolella. Sidottuaan trombiinin tiukasti trombomoduliiniin jarruttaa sen tuotantoa, edistää anti-koagulanttivaikutuksen syntymistä aktivoituneen proteiini C:n kautta ja rajoittaa siten veritulpan leviämistä verisuonen terveelle alueelle (KUVA 2). Masamura ym. (2003) osoittivat, että tehokas pitävästatiini lisää trombomoduliinia ilman kudostekijän lisääntymistä. Statiinit lisäävät trombomoduliinia typpioksidista riippuvaisella mekanismilla. Vaikutus välittyy mevalonaattiketjun sivuhaaran geranyyligeranylypyrofosfaatin reitin kautta, ja se estää

Rho-perheen pieniä G-proteiineja Rac ja Cdc42 (KUVA 1) (Masamura ym. 2003, Undas ym. 2005a). Statiinit auttavat siis endoteelia rajaamaan tromboosin vaurioalueelle ja liuottamaan sitä terveen endoteelin alueella.

Statiinien vaikutus verihiutaleiden aktivaatioon

Kiertävien LDL-hiukkasten määrä ja laatu säätelevät verihiutaleiden pintakalvon lipidi-koostumusta ja trombogeenisuutta (Relou ym. 2003). Ainakin atorvastatiinin tiedetään siirtyvän trombosyyttien sytosoliin orgaanisen anioninkuljetuspolypeptidi 2B1:n avulla. Tämä vähentää kalsiumionien mobilisaatiota ja siten verihiutaleiden tarttumisherkkyyttä (Niessen ym. 2009). Kolesteroliplakin revettyä verihiutaleet aktivoituvat yhtä aikaa hyytymisjärjestelmän kanssa (Mustonen 2008). Serebruany ym. (2006) tutkivat Euroopassa markkinoitavien kuuden statiinin vaikutuksia verihiutaleisiin. Tutkimuksen aineistoon kuului 70 potilasta, jotka täyttivät metabolisen oireyhtymän kriteerit. Kuusiviikkoisen statiinihoidon jälkeen näiden potilaiden löydöksiä verrattiin ilman statiinilääkitystä olleen ryhmän löydöksiin. Kaikki statiinit ehkäisivät jo neljässä viikossa merkittävästi verihiutaleiden trombiinireseptorin aktiivisuutta. Sillä on keskeinen rooli verihiutaleiden aktiivisuuden säätelyssä ja trombiinin muodostumisessa. Ali ym. (2009) puolestaan osoittivat, että statiinien estovaikutus verihiutaleaktivaatioon välittyy peroksisomiproliferaattorin aktivoimien reseptorien (PPAR) alfa ja gamma kautta. Tämän seurauksena verihiutaleiden tarttumistapumus vähenee. PPAR-aktivaatio on seurausta mevalonaattiketjun sivuhaaran estosta, joka seuraa kolesterolin synteesiketjun varhaisen vaiheen estoa (KUVA 1) (Palomäki 2004).

Kliinisiä tuloksia

Valtimotautitapahtumat ja statiinit. Onko statiinien tromboositapumusta ehkäisevillä vaikutuksilla merkitystä kliinisiin päätetapah-tumiin? Kysymyksen kannalta mielenkiintoisia ovat tutkimukset, joissa on analysoitu potilai-

den ennustetta statiinihoidon aikana akuuttia sepelvaltimotapahtumaa seuranneina viikkoina.

Tsai ym. (2005) seurasivat 155:tä akuutin sepelvaltimotapahtuman sairastanutta potilasta, joiden LDL-kolesterolipitoisuus oli ilman statiinihoitoa sairaalaan tullessa enintään 2 mmol/l. Kotiutuksen jälkeisten kuuden kuukauden aikana uuden sydäninfarktin, aivohalvauksen tai kuoleman vaara väheni statiinihoitoa saaneilla potilailla peräti 67 % verrattuna ilman statiinihoitoa kotiutettuihin potilaisiin. Pastuszczyk ym. (2010) puolestaan tutkivat 53 ST-nousuinfarktipotilasta, joista 19:llä oli ennestään simvastatiinilääkitys (40 mg/vrk) ja 34 oli ilman statiinihoitoa. Maksimaalinen trombiini-antitrombiinikompleksien muodostuminen ja liukaisen CD40-ligandin vapautuminen oli simvastatiinihoitoa saaneilla potilailla selvästi vähäisempää kuin verrokeilla. Myös molempien kokonaismäärät olivat simvastatiiniryhmässä pienempiä. Löydös osoitti statiinilääkityksen vähentävän verisuonivauriota seuraavaa trombiinin muodostumista ja verihiutaleiden aktivaatiota ST-nousuinfarktin varhaisessa vaiheessa.

Lev ym. (2009) selvittivät akuutin ST-nousuinfarktin ja sen välittömänä hoitona tehdyn kajoavan sepelvaltimotoimenpiteen (PCI) 30 vuorokauden ennustetta statiinihoitoa saamattomina sairaalaan tulleiden ja statiineilla lääkitysten potilaiden välillä. Vaikka statiinihoidossa olleet potilaat olivat iäkkäämpiä ja sairaampia, heidän välitön ennusteensa oli ilman statiinilääkitystä olleita parempi. Monimuuttuja-analyysin mukaan edeltävän statiinihoidon riskisuhde oli vain 0,4 ensimmäisen kuukauden kuolleisuuden osalta. Pitkäaikaisseurannassa ryhmien välinen ero alkoi tasoittua.

Edellä kuvattujen ei-kokeellisten havaintojen todistusarvo on rajallinen. Vielä nopeampia tuloksia saatiin kuitenkin satunnaistetuissa ja kontrolloiduissa NAPLES II- ja ARMYDA-RECAPTURE-tutkimuksissa, joissa selvitettiin tehokkaan, ennen sepelvaltimotoimenpidettä annetun atorvastatiiniannoksen vaikutusta ennusteeseen (Briguori ym. 2009, Di Sciacio ym. 2009). Avoimen NAPLES II -tutkimuksen potilailla ei entuudestaan ollut statiinilääkitystä, ja heille annettiin 80 mg atorvastatiinia

YDINASIAIAT

- ▶ Statiinit ehkäisevät hyytymistä ja rajoittavat syntyneen trombin laajenemista.
- ▶ Nämä oheisvaikutukset välittyvät mevalonaattiketjun eston kautta.
- ▶ Statiinien tromboositaipumusta vähentävät vaikutukset ilmaantuvat nopeasti.
- ▶ Akuutissa sepelvaltimokohtauksessa tai sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä mahdollisimman tehokas statiinihoito on paikallaan.

24 tunnin sisällä ennen sepelvaltimotoimenpidettä. Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa ARMYDA-tutkimuksen RECAPTURE-hoitoryhmässä puolestaan kaikki potilaat olivat entuudestaan statiinihoidossa. Tämän lisäksi heille annettiin 12 tuntia ennen toimenpidettä atorvastatiinia 80 mg ja vielä 40 mg juuri ennen pallolaajennusta. Molemmissa tutkimuksissa sekä toimenpiteeseen liittyvä sydänlihaskaurio että kliiniset komplikaatiot vähenivät merkittävästi verokkiryhmään nähden.

Tsimikas (2009) kokosi yhteen tulokset kuudesta tutkimuksesta, jotka koskivat ennen sepelvaltimotoimenpidettä annettua kertaluonteista tai lyhytkestoista statiinihoitoa. Tehokkaalla statiinihoidolla todettiin olevan yhteneväisesti sydäntapahtumia ehkäisevä vaikutus; hoito vähensi sekä toimenpiteeseen liittyviä merkkiaineen päästöjä että kliinisesti merkittäviä sydäntapahtumia.

Nämä löydökset voivat osaltaan selittää PROVE IT -tutkimuksen tuloksia. Akuutin sepelvaltimotapahtuman yhteydessä aloitettu atorvastatiinihoito (80 mg/vrk) osoitettiin tehokkaammaksi kuin tutkimuksen rahoittaneen yrityksen lääke pravastatiini (40 mg/vrk) (Cannon ym. 2004). Tutkimuksessa potilaiden akuuttivaiheen hoito oli hyvin aktiivista. Akuutissa vaiheessa 69 %:lle tehtiin PCI, ja ennen indeksitapahtumaa sepelvaltimotoimenpide oli tehty 26 %:lle. Toimen-

pidehoidosta huolimatta (tai ehkä juuri sen vuoksi!) hoitoryhmien ennustetta kuvaavat käyrät alkoivat erota toisistaan kahden viikon kuluttua tutkimuslääkityksen aloittamisesta, ja 30 vuorokaudessa päätapahtumia oli tehokkaamman statiinihoidon ryhmässä 28 % vähemmän kuin tavanomaisen statiinihoidon ryhmässä (Ray ym. 2005).

Statiinihoidon välittömät tulokset eivät aterogeneettisen prosessin hitauden vuoksi ole selitettävissä pelkällä LDL-kolesteroli-pitoisuuden pienenemisellä. Kyse on statiinien oheisvaikutuksista, joista nopeimmin ilmaantuvia lievät vaikutukset tulehdusreaktioon ja hyytymistapahtumaan (Kanadaşi ym. 2006, Kovanen 2008). Undas ym. (2005b) ovat osoittaneet, että jo kolmen vuorokauden kuluessa statiinilääkityksen aloittamisesta trombiinin muodostuminen vähenee ja endoteelin trombia rajoittava toiminta tehostuu. Mikään todetuista muutoksista ei selittynyt lipidiarvoilla. Kanadasin ym. (2006) tutkimuksessa statiinihoito ei kohentanut lipidiarvoja vielä viidessä vuorokaudessa akuutin sepelvaltimokohtauksen alkamisesta verrattuna lumelääkkeeseen, mutta tulehdusreaktio rauhoittui nopeasti statiinia saavilla potilailla. Vaikka lisätutkimuksia vielä tarvitaan, hyytymisprosessin muutosten merkitys akuuttien tapahtumien vähenemisessä on ilmeistä.

Laskimotukokset ja statiinit. Statiinien vaikutukset veren hyytymiseen herättivät erityishuomiota, kun kahdessa suuressa tutkimuksessa todettiin statiinilääkityksen ehkäisevän laskimoveritulppien ilmaantumista (Glynn ym. 2009, Ramcharan ym. 2009). Uudet löydökset vahvistivat näyttöä statiinien oheisvaikutusten kliinisestä merkityksestä.

Suuressa etenevässä lumekontrolloidussa JUPITER-tutkimuksessa todettiin rosuvastatiinin ehkäisevän laskimoveritulppien ilmaantumista (Glynn ym. 2009). Laskimoissa verenvirtaus on hidasta, ja erityisesti hidastuneen virtauksen yhteydessä (laskimostaasi) veren hyytymisjärjestelmä aktivoituu selvästi. Virchowin triadin mukaisesti myös suonin seinämän ominaisuuksiin liittyvä lisääntynyt kudostekijän kanssa altistaa tromboosille (Lassila 2007). JUPITER-

tutkimukseen osallistui lähes 18 000 sydän- ja verisuonitautien sekä diabeteksen suhteen tervettä henkilöä, joilla herkän CRP:n pitoisuus oli hieman suurentunut. Siten osallistujien elimistössä oli jo alun perin lievä, aktivoitunut tulehdusprosessi. Laskimotukoksia oli alkujaan terveillä osallistujilla vähän, 34 hoitoryhmässä ja 60 lumeryhmässä. Ero oli kuitenkin tilastollisesti merkitsevä. Vaikutus oli samansuuntainen altistuksesta riippumatta. Statiinihoito vähensi merkittävästi herkän CRP:n pitoisuutta, ja tässäkin osatutkimuksessa plasman CRP-pitoisuus korreloi laskimotukosten ilmaantuvuuteen (Glynn ym. 2009).

JUPITER-tutkimuksen löydös oli yhden-suuntainen MEGA-tutkimuksen kanssa, jossa statiinit ehkäisivät joka toisen laskimotukoksen ilmaantumisen (Ramcharan ym. 2009). Tapaus-verrokkitutkimuksessa analysoitiin yhteensä 4 538 alarajojen syvälaskimotukos- ja keuhkoemboliapotilaan tiedot, ja kaikilla statiineilla todettiin olevan laskimotromboosia estävä vaikutus. Samanaikainen statiinin ja K-vitamiinin estäjän (kuten varfariinin) käyttö vähensi laskimoveritulpan todennäköisyyden noin viidennekseen verrattuna ilman statiineja olleisiin (Ramcharan ym. 2009). Toisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa puolestaan tutkittiin 5 824 laskimoveritulppapotilasta ja 58 240 verrokkaa täydellisine sairauskerromus- ja lääkitystietoineen (Sorensen ym. 2009). Statiinilääkityksen laskimotromboosia vähentävä vaikutus oli tässä tutkimuksessa 26 %. Vastaavanlaisessa tutkimuksessa, jonka aineisto koostui kuitenkin syöpäpotilaista, statiineja käyttäneessä ryhmässä laskimotukoksia oli vain kolmannes verrattuna tukosten määrään ilman statiinihoitoa jääneessä ryhmässä (Khemasuwan ym. 2010). Tutkimustulokset olivat samansuuntaiset postmenopausaalisia naisia koskeneessa HERS-tutkimuksessa, jonka jälkianalyysien mukaan statiinilääkitys vähensi laskimotukosten ilmaantumista kymmeniä prosentteja (Ray ym. 2001).

Vaikka statiinit ehkäisevät hyytymistä, laajassa meta-analyysissä todettiin, ettei statiinihoito lisää merkittävästi aivoverenvuotoja (0,34 % statiinihoitoa saaneilla vs 0,28 % verrokkipotilailla) (Nassief ja Marsh 2008).

Lopuksi

Plasman kolesterolipitoisuutta pienentävän vaikutuksen rinnalla statiinilääkitys vähentää tromboositaipumusta lujittamalla valtimoseinämän kolesteroliplakkia ja hillitsemällä hyytymisjärjestelmän eri tekijöitä. Statiinien vaikutukset tromboosiin ilmaantuvat nopeasti, joten mahdollisimman tehokas statiinihoito on paikallaan akuutin sepelvaltimokohtauksen hoidossa ja kajoavan sepelvaltimotoimpiteen yhteydessä. Vaikka tuoreet laskimotukoksia koskevat tulokset ovatkin rohkaisevia, teholtaan todistettua tukosprofylaksia ei pidä korvata statiinilääkityksellä. ■

ARI PALOMÄKI, LT, ylilääkäri
Kanta-Hämeen keskussairaala, päivystysklinikka
ja Linnan Klinikka, Hämeenlinna

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia

Summary

Statins and thrombogenesis

Antithrombotic effects of statins are based on two main phenomena. Statins have the ability to strengthen a vulnerable plaque as well as to downregulate blood coagulation and platelet function. The latter seem to be mediated through the inhibition of the mevalonate pathway and especially the isoprenylation of signalling proteins. In clinical studies, statins decrease the risk of both arterial atherothrombosis and venous thromboembolism. According to recent clinical data, antithrombotic effects of statin therapy take place promptly. It is therefore justifiable to use immediate and potent statin medication in the patients with an acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention. Although the new results on the prevention of venous thrombosis are promising, evidence-based antithrombotic therapy should not be substituted by statin medication.

KIRJALLISUUTTA

- Ali FY, Armstrong PC, Dhanji AR, ym. Antiplatelet actions of statins and fibrates are mediated by PPARs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:706–11.
- Andrié RP, Bauriedel G, Braun P, Höpp HW, Nickenig G, Skowasch D. Increased expression of C-reactive protein and tissue factor in acute coronary syndrome lesions: Correlation with serum C-reactive protein, angiographic findings, and modification by statins. *Atherosclerosis* 2009;202:135–43.
- Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis* 2009;203:325–30.
- Briguori C, Visconti G, Focaccio A, ym. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2157–63.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, ym. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
- Cortellaro M, Cofrancesco E, Arbustini E, ym. Atorvastatin and thrombogenicity of the carotid atherosclerotic plaque: the ATROCAP study. *Thromb Haemost* 2002; 88:41–7.
- Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: Implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001;103:926–33.
- Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin re-load in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558–65.
- Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, ym. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360:1851–61.
- Jalkanen S. Adheesimolekyyleistäkö apua? *Duodecim* 2008;124:1746–52.
- Kanadaşi M, Cayli M, Demirtaş M, ym. The effect of early statin treatment on inflammation and cardiac events in acute coronary syndrome patients with low-density lipoprotein cholesterol. *Heart Vessels* 2006;21:291–7.
- Khemasuwan D, DiVietro ML, Tangdhanakanond K, Pomerantz SC, Eiger G. Statins decrease the occurrence of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Med* 2010;123:60–5.
- Kovanen PT. Sepelvaltimoiden ateroskleroosin patologia ja molekulaariset syntyvät. Kirjassa: Heikkilä J, Kupari M, Airaksinen J, Huikuri H, Nieminen MS, Peuhkurinen K, toim. *Kardiologia*. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim 2008, s. 299–318.
- Kovanen PT, Bilheimer DW, Goldstein JL, Jaramillo JJ, Brown MS. Regulatory role for hepatic low density lipoprotein receptors in vivo in the dog. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78:1194–8.
- Kovanen PT, Palomäki A. Kolesterolitutkimuksen voittokulku – 20 vuotta Nobelin palkinnosta. *Suom Lääkäril* 2005;60:5117–22.
- Lassila R. Veren hyytyminen ja fibrinolyysi. Kirjassa: Ruutu T, Rajamäki A, Lassila R, Porkka K, toim. *Veritaudit*. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim 2007, s. 32–44.
- Lev EL, Kornowski R, Vaknin-Assa H, ym. Effect of previous treatment with statins on outcome of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009;103:165–9.
- Masamura K, Oida K, Kanehara H, ym. Pitavastatin-induced thrombomodulin expression by endothelial cells acts via inhibition of small G proteins of the Rho family. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:512–7.
- Mason JC. Statins and their role in vascular protection. *Clin Sci (London)* 2003; 105:251–66.
- Mustonen P. Sepelvaltimotromboosin synty. Kirjassa: Heikkilä J, Kupari M, Airaksinen J, Huikuri H, Nieminen MS, Peuhkurinen K, toim. *Kardiologia*. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim 2008, s. 429–36.
- Nassief A, Marsh JD. Statin therapy for stroke prevention. *Stroke* 2008;39:1042–8.
- Niessen J, Jedlitschky G, Grube M, ym. Human platelets express organic anion-transporting peptide 2B1, an uptake transporter for atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2009;37:1129–37.
- Palomäki A. Statiinien oheisvaikutukset. *Duodecim* 2004;120:411–8.
- Papageorgiou N, Tousoulis D, Siasos G, Stefanadis C. Is fibrinogen a marker of inflammation in coronary artery disease? *Hellenic J Cardiol* 2010;51:1–9.
- Pastuszczak M, Kotlarz A, Mostowik M, Zalewski J, Zmudka K, Undas A. Prior simvastatin treatment is associated with reduced thrombin generation and platelet activation in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Res* 2010;125:382–6.
- Ramcharan AS, Van Stralen KJ, Snoep JD, Mantel-Teeuwisse AK, Rosendaal FR, Doggen CJ. HMG-CoA reductase inhibitors, other lipid-lowering medication, antiplatelet therapy, and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009;7:514–20.
- Ray JG, Mamdani M, Tsuyuki RT, Anderson DR, Yeo EL, Laupacis A. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2001;161:1405–10.
- Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Am Coll Cardiol* 2005;46:1405–10.
- Relou IA, Hackeng CM, Akkerman JW, Malle E. Low-density lipoprotein and its effect on human blood platelets. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:961–71.
- Serebruany VL, Miller M, Pokov AN, ym. Effect of statins on platelet PAR-1 thrombin receptor in patients with the metabolic syndrome (from the PAR-1 inhibition by statins [PARIS] study). *Am J Cardiol* 2006;97:1332–6.
- Sorensen HT, Horvath-Puho E, Sogaard KK, ym. Arterial cardiovascular events, statins, low-dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2009;7:521–8.
- Tsai TT, Nallamothu BK, Mukherjee D, ym. Effect of statin use in patients with acute coronary syndromes and a serum low-density lipoprotein < or = 80 mg/dl. *Am J Cardiol* 2005;96:1491–3.
- Tsimikas S. High-Dose statins prior to percutaneous coronary intervention: a paradigm shift to influence clinical outcomes in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2164–6.
- Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and Blood Coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005(a);25:287–94.
- Undas A, Celinska-Löwenhoff M, Brummel-Ziedins KE, Brozek J, Szczeklik A, Mann KG. Simvastatin given for 3 days can inhibit thrombin generation and activation of factor V and enhance factor Va inactivation in hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005(b);25:1524–5.