

## Statiinit valtimotaudin ehkäisyssä ja hoidossa

- ▶ Statiinien asema valtimotautien lääkkeellisessä ehkäisyssä ja hoidossa on vakiintunut. Markkinoilla on kuusi eri statiinia, jotka ekvipotentteina annoksina vaikuttavat samankaltaisesti, eivätkä niiden haittavaikutusprofiilit eroa merkittävästi toisistaan.
- ▶ Hoidon kustannukset vaihtelevat kuitenkin suuresti. Simvastatiinin aloitusannos, 40 mg, on perusteltu valinta useimmissa tilanteissa.

Lääkkeiden käytön leviäminen sairauksien hoidosta vaaratekijöiden hoitoon tapahtui melkein huomaamatta yli kaksikymmentä vuotta sitten, kun asetyylisalisyylihappoa (ASA) ryhdyttiin käyttämään laajasti tromboembolisten tapahtumien estoon. ASA:n käyttö ei ole kuitenkaan herättänyt Suomessa laajaa keskustelua, huolimatta sen tunnetuista haittavaikutuksista ja ajoittain kyseenalaistusta käytöstä primaaripreventiossa. Statiinit indisoitiin alusta alkaen vain vaaratekijöiden hoitoon. Niiden suuri terveys- ja liiketaloudellinen merkitys on todennäköisesti ollut syynä tervetulleelle keskustelulle sairauksien ja vaa-

ratekijöiden hoidon välisistä eroista.

Miten lääkärin pitäisi suhtautua yksittäisen potilaan valtimotaudin yhden vaaratekijän, kohonneiden rasva-arvojen, pitkäaikaiseen, kalliiseen ja mahdollisesti haittavaikutuksia aiheuttavaan statiinihoitoon? Vastauksia tarvitaan ainakin seuraaviin kysymyksiin: Keiden vaaratekijöitä hoidetaan statiinilla? Mitä statiinia ja mitä annosta käytetään? Mihin tavoitearvoihin pyritään? Tässä kirjoituksessa pohdimme näitä kysymyksiä käytännön lääkärin kannalta.

### Statiinihoidon hyödyt ja haitat

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisyssä primaari- ja sekundaariprevention välinen raja on hämärtyneet, mutta tämä jako on edelleen kliinisessä päätöksenteossa käyttökelpoinen käsitepari (1). Lääkkeiden käyttöä sairauksien primaaripreventiossa tulee tarkastella erityisen kriittisesti ja muistaa

elämäntapamuutosten ensisijaisuus. Toisaalta sekundaaripreventioksi luokiteltavan lääkehoidon toteutumisesta pitää kantaa erityistä huolta.

### Primaaripreventio

Statiinihoidolla ei ole pystytty vähentämään kuolleisuutta ainoassakaan valtimotaudin primaaripreventiotutkimuksessa. Muutoinkin näyttö tautitapahtumien vähenemisestä on niukkaa, erityisesti naisten osalta. Ainoastaan ns. yhdistettyjä tulostapahtumia (mm. sydäninfarktit ja aivohalvaus) on pystytty vähentämään (2,3,4). Diabeetikojen rasva-arvoja suositellaan hoidettavaksi erittäin intensiivisesti, vaikka taustalla oleva tutkimusnäyttö statiinihoidon hyödystä perustuu alaryhmä-analyysihin (5). Diabeetikot on suljettu pois useista laajoista valtimotaudin primaaripreventiotutkimuksista joko kokonaan tai osaksi, ja mukaan otettujen diabetes on huonosti karakterisoitu tai tulokset diabeetikojen alaryhmän osalta on raportoitu puutteellisesti.

### Sekundaaripreventio

Jo valtimotautiin sairastuneilla näyttö statiinihoidon hyödystä on vahva. Valtimotapahtumien lisäksi myös kokonaiskuolleisuus vähenee tehokkaalla statiinihoidolla (6,7). Lipidivaikutuksiltaan heikkotehoisia statiineja markkinoitaessa pidettiin sitkeästi hengissä

ns. kudosvaikutusteorioita. Nykyisin asiantuntijat ovat jokseenkin yksimielisiä siitä, että statiinien kliininen merkitys perustuu niiden lipidipitoisuuksia parantaviin vaikutuksiin. Valtimotautitapahtumien liki lineaarinen yhteys LDL-kolesterolin pitoisuuteen plasmassa ja sen alentamiseen statiinihoidolla on osoitettu erityisen selvästi sekundaaripreventiotutkimuksissa, mutta havaittavasti myös primaaripreventiotutkimuksissa (8) (kuvio 1). LDL-kolesterolipitoisuudesta onkin tullut hyperlipidemian lääkehoitoa ohjaava suure.

Statiinihoidolla LDL-pitoisuutta voidaan alentaa keskimäärin 1,8 mmol/l. Sen seurauksena sydäntapahtumien vaaran voidaan arvioida vähenevän parhaimmillaan jopa 60 % ja tromboembolisen aivohalvauksen vaaran 17 %, kun otetaan huomioon, että nykytiedon valossa heikkotehoiseksi osoittautuneilla statiineilla (esimerkiksi pravastatiini) tehdyt tutkimukset heikentävät tuloksia monissa meta-analyyseissä. Lisäksi hoitotutkimuksissa merkittävä osa statiinilla hoitetuista potilaista ei ole ottanut tutkimuslääkettä ja toisaalta merkittävä osa lumeryhmän potilaista on taas käyttänyt niitä (9). Moniin meta-analyysiin sisällytetyt kahta vuotta lyhyemmät hoitotutkimukset eivät myöskään tuo esiin statiinilääkityksen koko kliinistä tehoa (9). Tuoreen meta-analyysin mukaan statiinihoidolla aikaan saatu 1 mmol:n/l alenema LDL-tasossa laskee kokonaiskuolleisuutta 19 % ja sydäntapahtumien määrää 23 % riippumatta LDL:n lähtötasosta (10). Suurin absoluuttinen hyöty on näin ollen saatavissa suurimmassa vaarassa oleville potilaille.

**Haitat**

Statiinien haitat ovat harvinaisia. Palautuvaa maksan transaminaasien nousua esiintyy muutamalla prosentilla käyttäjistä. Hengenvaarallinen lihaskivertys, raskas lihaskivertys, ilmaantuu vuosittain yhdelle yli 20 000 hoidetusta potilaasta, kun lääkkeenä on käytetty simvastatiinia tai atorvastatiinia (11). Joka tuhannes potilas lopettaa lääkituksen myopatian takia, primaaripreventiopotilaista useampikin, mutta sitäkin useampi lopettaa käytön hei-

kon hoitoon sitoutumisen takia. Kanadalaisen tutkimuksen mukaan kolmen vuoden kuluessa hoidon aloituksesta statiinilääkityksen lopettaa 55 % sekundaaripreventiopotilaista ja 65 % primaaripreventiopotilaista (12). Kaikkien statiinien haittavaikutusten vaara kasvaa annoksen noustessa.

Statiineilla on joitakin merkittäviä lääkeinteraktioita, koska pravastatiinia lukuunottamatta CYP-entsyymit osallistuvat merkittävässä määrin niiden eliminaatioon. Muiden kuin fluvastatiinin ja rosuvastatiinin eliminaatiossa CYP 3A4 on keskeinen metaboliasta vastaava entsyymi. Sen vuoksi CYP 3A4-entsyymin aktiivisuutta estävien lääkeaineiden voidaan olettaa kohottavan lova-, simva- ja atorvastatiinin pitoisuutta elimistössä ja näin lisäävän toksisuusriskiä. Tyypillisiä CYP 3A4 -aktiivisuutta estäviä lääkkeitä ovat itrakonatsoli, flukonatsoli ja ketokonatsoli, useat makrolidiryhmän mikrobilääkkeet, siklosporiini sekä verapamiili ja diltiatseemi (13). Rosuvastatiinilla metabolian osuus on kaiken kaikkiaan vähäinen (10 %), ja tästäkin osuudesta CYP-3A4:n merkitys on pieni.

**Keneltä ja mille tasolle LDL hoidetaan?**

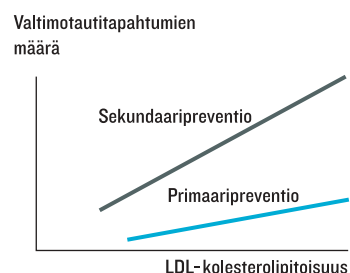
Primaaripreventiossa on vaikea asettaa hoidon aloittamiselle LDL-kolesterolin kynnsarvoja. Koska valtimotauti on

monietiologinen sairaus, nykyisiä tavoitetasoja pienemmilläkin kolesteroliarvoilla voi sairastua. Käypä hoito-suosituksessa (1) ja vastaavassa eurooppalaisessa suosituksessa (14) LDL-pitoisuuden tavoitteeksi asetettiin pari vuotta sitten 3,0 mmol/l, joka on ”arvovalinta”, mutta sopii käytännössä primaariprevention tavoitteeksi.

Paljonko tällaisia potilaskandidaatteja on Suomessa? Terveys 2000 -tutkimuksen mukaan yli 80 % yli 30-vuotiaista, ja Finriski 2002 -tutkimuksen mukaan yli puolet aikuisväestöstä! Nämä väkijoukot kannattaakin jättää väestötason strategioilla hoidettaviksi. Vain sellaiset henkilöt, joiden LDL-pitoisuus on  $\geq 6,0$  mmol/l on poimittava yksilötason hoitoon pelkästään lipidi-

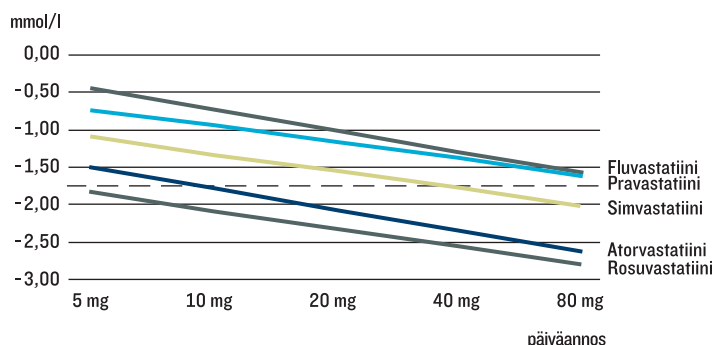
**Kuvio 1.**

Valtimotautitapahtumien ja LDL-kolesterolipitoisuuden suhde statiineilla tehdyissä sekundaaripreventio- ja primaaripreventiotutkimuksissa.



**Kuvio 2.**

Laskennallinen LDL-kolesterolipitoisuuden alenema eri statiinien annoksia korotettaessa. LDL-pitoisuus laskee muilla kuin pravastatiinilla saman verran, kun annos kaksin- tai moninkertaistetaan. Katkoviiva kuvaa LDL-kolesterolin alenemaa, kun simvastatiiniannos on 40 mg, atorvastatiiniannos 10 mg tai rosuvastatiiniannos 5 mg. Muunnettu artikkelista Law ym. BMJ 2003;326:1423-30 (9).



arvojen perusteella. Muut ehdokkaat lääkkeelliseen primaaripreventioon löytyvät, kun arvioidaan ns. absoluuttinen sairastumisen tai kuoleman vaara.

Käypä hoito -suositus osuu varsin oikeaan myös tuoreen amerikkalaisen laskelman näkökulmasta arvioituna esittäessään, että oireettomalle henkilölle on tarjottava lääkkeetöntä ja tarvittaessa lääkehoitoa dyslipidemiaan, jos valtimotautiin kuoleman vaara on SCORE- taulukon mukaan  $\geq 5\%$  seuraavan kymmenen vuoden aikana (15). Kansainvälinen, erilaisiin kustannus-hyötylaskelmiin perustuva asian tuntijamielipide on, että statiinihoito on kannattavaa primaaripreventiona, jos valtimotautiin sairastumisvaara seuraavan 10 vuoden aikana on yli 20%. Tämä saattaa olla hyvinkin lähellä SCORE-taulukoissa ilmoitettua 5%:n kuolemanvaaraa. Käytännössä muilla kuin perinnöllisiä rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä sairastavilla statiinihoitoon tarvitaan lähes aina dyslipidemian ohella muita vaaratekijöitä ja vähintään 50 vuoden ikä.

Jo valtimotautiin sairastuneille Käypä hoito -suositus on asettanut LDL-arvon tavoitteeksi  $< 2,5$  mmol/l. Tuore amerikkalainen suositus pitää järkevänä tavoitella tasoa  $< 1,8$  mmol/l, etenkin, jos LDL:n lähtötaso on alhainen (16). Vastikään on esitetty, että ihmisen ”luonnollinen” LDL-taso on  $< 1,5$  mmol/l ja sitä tulisi hoidolla tavoitella (17). Edellä esitetyt tavoitteet tarkoittavat, että kaikille valtimotautiin sairastuneille suositellaan statiinilääkitystä, ja toisaalta statiinihoidosta pidättäytymiseen pitäisi olla hyvät perusteet. Nykylääkkein kolesterolitasoa ei valtimotautiin sairastuneelta voi saada vaarallisen alas.

### Mikä lääke ja millä annoksella?

Statiinien annosvasteet ovat erilaisia (9) (kuvio 2), mutta lisättäessä annosta samoilla kertaluokilla (2-kertaiseksi, 3-kertaiseksi, jne.) LDL-kolesterolia laskeva vaikutus on annosta nostettaessa kaikilla käytössämme olevilla statiineilla sama, lukuun ottamatta pravastatiinia. Huomattakoon, että kuvio 2 ei kuitenkaan perustu samassa populaatiossa tehtyihin lääke-lääke-vertailututkimuksiin, vaan siinä on esitet-

ty kootut tulokset 164:stä eri tutkimuksesta.

### Primaaripreventio

Massiivisessa 5 vuotta kestäneessä 20 000 potilaan HPS-tutkimuksessa simvastatiinin 40 mg:n ”aloitusannosta” testattiin monilääkityillä suuren riskin potilailla (7). Koeryhmässä simvastatiinihoito toteutui 85 %:lla suunnitellusti ja LDL-pitoisuus laski keskimäärin 1,0 mmol/l enemmän kuin lumehoitoryhmässä, vaikka siinäkin 17 % käytti jotain statiinia. Haittavaikutusten takia lääkitys keskeytettiin simvastatiiniryhmässä 0,3 prosenttiyksikköä useammin kuin lumeryhmässä. Simvastatiini lisäsi myopatiaa 0,01 %:lla. Yli 4 000 potilaan A to Z -tutkimuksessa kreatiinikinaasiusuudella mitattavaa myopatiaa ei tullut kenellekään simvastatiinia alle 80 mg:n päiväannoksella käyttäneelle (18). Kattavan meta-analyysin mukaan (19) noin 4 % potilaista on keskeyttänyt statiinilääkityksen haittavaikutusten takia eri tutkimusasetelmissä valmisteesta riippumatta (mukaan luettuna rosuvastatiini). Haittavaikutukset ja keskeytykset huomioivassa annos-vasteen vertailussa (kuvio 2) rosuvastatiinin 5 mg:n annos ja atorvastatiinin 10 mg:n annos vastaavat simvastatiinin 40 mg:n annosta, kun LDL-kolesterolia pidetään vastemuuttujana ja sen lähtöarvo on keskimäärin 4,8 mmol/l (9).

Lääkkeen aloitusannos lienee josain määrin sattumanvarainen, lääkkeen kehityshistoriaan liittyvä käsite, jota voidaan käyttää markkinoinnissa myös tarkoitushakuisesti. Esimerkiksi atorvastatiinin (10 mg) ja rosuvastatiinin (10 mg) aloitusannoksilla päästään useammin hoitotavoitteeseen kuin simvastatiinin nykyisellä 20 mg:n aloitusannoksella. Annos-vastevertailun perusteella simvastatiinin ”aloitusannoksen” pitäisi kuitenkin olla 40 mg.

Monien lääkkeiden aloitusannos on kuitenkin eri asia kuin ”pienin mahdollinen” vaikuttava annos (esim. rosuvastatiini 10 mg versus 5 mg). Aloitusannoksista huolimatta mikään ei estä silti pyrkimästä tavoitteeseen ”pienimmällä mahdollisella” annoksella.

### Sekundaaripreventio

Kahdessa tuoreessa tutkimuksessa on etsitty eroja ”tavanomaisen” ja intensiivisen statiinihoidon välillä. TNT-tutkimuksessa verrattiin atorvastatiinin 10 mg:n ja 80 mg:n annoksia potilaille, joiden LDL oli hoidon aloitusvaiheessa  $< 3,4$  mmol/l (20). Isommalla atorvastatiiniannoksella LDL laski keskimäärin 0,6 mmol/l enemmän kuin pienemmällä (2,6 mmol/l vs. 2,0 mmol/l). Ensijaisia päätetapahtumia (sydänkuolema, sydäninfarkti, resuskiataatio ja aivohalvaus) ilmaantui suuremman annoksen ryhmässä 8,7 %:lle ja pienemmän annoksen ryhmässä 10,9 %:lle, absoluuttinen vähenemä päätetapahtuman ilmaantumisessa oli siten suuremman annoksen seurauksena 2,2 prosenttiyksikköä. IDEAL-tutkimuksessa verrattiin atorvastatiinin 80 mg:n annoksen tehoa simvastatiinin 20–40 mg:n annoksiin sekundaaripreventiossa (21). Simvastatiiniryhmässä LDL-arvon tavoitteena oli  $< 3,0$  mmol/l. Ryhmän potilaista 77 % käytti 20 mg:n päiväannosta. Tällä hoidolla atorvastatiiniryhmässä oli keskimäärin 0,6 mmol alempi LDL-taso kuin simvastatiiniryhmässä. Ensijaiseksi päätetapahtumaksi oli valittu sepelvaltimotautikuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin ja sydämenpysähdyksen/elvytyksen yhdistelmä. Tilastollisesti merkittävää eroa ei syntynyt. Toissijaisissa päätetapahtumissa (kaikkien verisuonitapahtumien esto) syntyi 4,3 prosenttiyksikön ero atorvastatiinin eduksi. Tulokseen pitää kuitenkin suhtautua erityisen kriittisesti, koska ensijaisissa päätetapahtumissa ei ollut eroja. Huomattavaa myös on, ettei kummassakaan suuressa tutkimuksessa havaittu hoitoryhmien välillä eroa kuolleisuudessa. Tulosten kliinisen merkityksen arviointia hankaloittaa kuitenkin se, että vain 23 % käytti simvastatiinin 40 mg:n vuorokausiannosta.

### Kustannusten tarkastelua

Primaariprevention vaikutus kuolleisuuteen on niin vähäinen, että NNT-lukuihin perustuva, hoidolla estettyjen tapausten kustannuslaskenta ei ole tarkoituksenmukaista. Sekundaaripreventiossa potilaat kuuluvat lähtökoh-

taisesti suuren vaaran ryhmään, jolloin NNT-luku on pienempi ja hoidon hyötysuhde parempi kuin primaaripreventiossa. Sekundaaripreventiossa tarvitaan usein primaaripreventiota suurempia annoksia, koska tavoiteltu LDL-arvo on pienempi. Hyvin suuria statiiniannoksia käytettäessä, esimerkiksi pyrittäessä nipistämään LDL-arvosta vielä 0,6 mmol/l, yhden pääte-tapahtuman estämisen kustannus nousee kuitenkin selvästi. Tämän hinnan arvioinnissa voidaan käyttää TNT-tutkimuksen tietoja (20). Verrattaessa atorvastatiinin 10 mg:n ja 80 mg:n annoksia, tulisi 45 potilasta hoitaa 80 mg:lla 10 mg:n sijasta viiden vuoden ajan, jotta yksi tapahtuma estyisi. Viiden vuoden hoito maksaa pienemmällä annoksella elokuun 2006 apteekkihinnoin 2 044 euroa ja suuremmalla 4 124 euroa. Näin ollen suuremmalla annoksella estetyn yhden sydäntapahtuman lääkehoidon suora kustannus on 93 622 euroa (hoitokustannusten erotus x NNT-luku 45). Jos 80 mg:n atorvastatiiniannosta verrattaisiin TNT-tutkimuksen mukaisessa asetelmassa atorvastatiinin 10 mg:n annoksen sijasta simvastatiinin 40 mg:n annokseen, suuremmalla annoksella estetyn yhden sydäntapahtuman suoraksi lääkekustannukseksi tulisi 169 000 euroa.

Nykytiedon valossa emme pysty arvioimaan, millaisin lääkeyhdistelmän ja -kustannuksien voitaisiin saavuttaa esitetty ns. luonnonmukainen LDL-kolesterolitaso 1,5 mmol/l.

### Miten toimin käytännössä?

Lääkärin tulisi hankkia riittävät taidot informoidakseen potilasta hoidon hyödyistä ja haitoista (22). NNT-lukujen valistunut käyttö on avuksi. Koska lääkkeestä tulee kustannuksia myös potilaalle, eri hoitovaihtoehtojen kustannusten esittäminen kuuluu asiaan. Hyvän informoinnin jälkeen potilas pystyy osallistumaan päätöksentekoon, ja tämä puolestaan tukee hoitoon sitoutumista.

Harkinta on paikallaan aloitettaessa kolesterolia alentavaa lääkitystä henkilöille, joilla ei ole näyttöä valtimotaudin kliinisistä ilmenemismuodoista. Kun vastaanotolla on neuvoa kysyvä

kansalainen, rasva-arvojen mittaamisen lisäksi tarvitaan valtimotaudin kokonaisvaaran arviointia. Siinä erilaiset taulukot ja laskurit voivat olla avuksi.

Sen sijaan kaikille jo valtimotautiin sairastuneille kannattaa aloittaa statiinilääkitys, ellei vasta-aiheita ole. Kun lääkkeiden hinnat otetaan huomioon, on vaikea perustella muun kuin simvastatiinin valintaa ensisijaislääkkeeksi, mikäli lääkeinteraktiot tai haittavaikutukset eivät muodosta estettä. Simvastatiinin aloitusannoksena tulee suosia 40 mg:n vahvuutta. Hoidolla tulee tavoitella suositusten mukaisia LDL-tasojia. Jos tavoitteeseen ei päästä, voidaan hoidon tehostamista kokeilla vaihtamalla lääkitys atorvastatiinin tai rosuvastatiinin suuriin annoksiin tai liittämällä mukaan kolesterolin imeytymisen estäjä. Hoidon tehostamisen kustannus-hyötysuhde on kuitenkin kyseenalainen. Sen vuoksi on erityisen tärkeää kertoa potilaalle (esim. NNT-lukua käyttäen), kuinka suuri lisähyöty uudesta hoidosta saadaan ja paljonko tämä lisähyöty maksaa.

### Kirjallisuutta

- Dyslipidemia (verkossa). Käypä hoito -suositus. Suomen Sisätautieläjäkärin Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäreura Duodecim, 2004 (päivitetty 2.8.2004). Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321:983-6.
- 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.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR ym. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOTLLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- Snow V, Aronson MD, Hornbake ER, Mottur-Pilson C, Weiss KB for the Clinical efficacy assessment subcommittee of the American college of physicians. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140:644-9.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. 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. *Lancet* 2004;363:757-67.
- Illingworth DR. Management of hypercholesterolemia. *Med Clin North Am* 2000;84:23-42.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423-30.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- Graham DJ, Staffa JA, Shatin D ym. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585-90.
- Perreault S, Blais L, Lamarre D ym. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients for primary and secondary prevention. *Br J Clin Pharmacol* 2004;59:564-73.
- Huupponen R, Laine K, Klaukka T. Potentiaaliset lääkeinteraktiot statiinihoidon aikana. *Suom Lääkäril* 2001;56:5274-7.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10(S1):S1-78.
- Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2006;144:326-36.
- Secondary Prevention: AHA/ACC Guidelines for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2130-9.
- Palomäki A, Kovanen P. LDL-kolesterolin luonnollinen pitoisuus on saavutettavissa turvallisesti. *Duodecim* 2006;122:1747-56.
- de Lemos JA, Blazing MA, Wiwiot SD ym. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
- Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Family Practice* 2003;4:18. Saatavissa verkossa: <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/4>.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD ym. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ ym. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) study group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45. Erratum in: *JAMA* 2005;294:3092.
- Balding J. Strategies to help patients to understand risks. *BMJ* 2003;327:745-8.

### Raimo Kettunen

LKT, dosentti, ylilääkäri  
Päijät-Hämeen keskussairaala,  
sisätautiklinikka  
[raimo.kettunen@phks.fi](mailto:raimo.kettunen@phks.fi)

### Jukka Juvonen

LT, ylilääkäri  
Kainuun keskussairaala,  
sisätautiklinikka  
[jukka.juvonen@kainuu.fi](mailto:jukka.juvonen@kainuu.fi)

### Risto Mäkinen

LL, ylilääkäri  
ROHTO-keskus  
[risto.makinen@rohto.fi](mailto:risto.makinen@rohto.fi)

### Arja Helin-Salmivaara

LL, ylilääkäri  
ROHTO-keskus  
[arja.helin-salmivaara@rohto.fi](mailto:arja.helin-salmivaara@rohto.fi)