

Petra Ijäs, Niina Matikainen ja Jori Ruuskanen

## Dyslipidemian hoito aivoverenkiertohäiriön jälkeen

Aivoverenkiertohäiriöiden ja lipidien monimutkaiset yhteydet ovat auenneet viime vuosina laajojen epidemiologisten tutkimusten, kliinisten lääketutkimusten ja genomitutkimuksen myötä. Suuret kokonais- ja LDL-kolesteroli- sekä jäännöskolesterolipitoisuudet lisäävät aivoinfarktin riskiä erityisesti, kun etiologiana on suurten suonten tauti. Aivoinfarktin ja ohimenevän aivoverenkiertohäiriön (TIA) sekundaaripreventiossa varhain aloitettu ja pysyvä statiinihoito vähentää merkittävästi uuden aivoinfarktin, aivohalvauksen ja merkittävän verisuonitapahtuman riskiä. Mikäli valtimotapahtuman riskiluokan mukaiseen LDL-tavoitepitoisuuteen ei päästä statiinilääkityksellä, tulisi rinnalle lisätä etsetimibi. Aivoverenvuodon ja lipidipartikkelien suhde on monimutkainen, eikä lipidilääkitystä suositella aivoverenvuodon sekundaaripreventiossa. Aivoverenvuoto ei kuitenkaan estä lipidilääkitystä, mikäli sen indikaationa on merkittävä valtimotauti, ja lääkitys pienentää myös aivoverenvuotopotilaiden iskeemisten verisuonitapahtumien riskiä.

**A**ivoverenkiertohäiriöiden (AVH) heterogeenisuus on vaikeuttanut niiden ja dyslipidemioiden eli rasva-aineenvaihdunnan häiriöiden yhteyksien tutkimusta. Laajat epidemiologiset tutkimukset, satunnaistetut lääketutkimukset ja lipoproteiinien geneettisen variaation tutkimus ovat kuitenkin valaisseet näitä yhteyksiä ja selkiyttäneet hoitosuosituksia. Tässä katsauksessa käymme läpi eri AVH-tyyppien ja lipoproteiiniluokkien välisiä yhteyksiä, lipidilääketutkimuksia AVH:issa ja suosituksia dyslipidemioiden hoidosta AVH:n jälkeen.

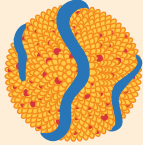
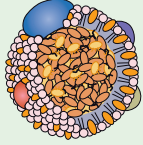
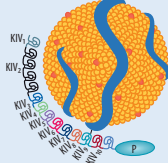
### AVH:t ovat heterogeeninen aivoverisuonisairausryhmä

AVH:t jaetaan karkeasti iskeemisiin (aivoinfarkti ja ohimenevä aivoverenkiertohäiriö eli TIA) ja hemorragisiin aivoverenkiertohäiriöihin. Näistä iskeemiset muodostavat enemmistön: vaikka laskuista jätettäisiin pois TIA-kohtaukset, on aivoinfarktien osuus noin 80 % ja vuotojen noin 20 %. Iskeemisten AVH:iden etiologia jakautuu tukoksen aiheuttajan mu-

kaan suurten suonten (ateroskleroottiseen) tautiin, pienten suonten tautiin ja sydänperäisiin syihin (erityisesti eteisvärinä, läppäviat). Lisäksi on harvinaisempia syitä kuten vaskuliitit ja dissekaatiot.

Hemorragisista AVH:ista kallonsisäiset eli intrakraniaaliset verenvuodot käsittävät myös useampia alatyyppejä. Näistä tärkeimpiä ovat ”spontaani” aivoverenvuoto (intracerebral hemorrhage, ICH) ja lukinkalvonalainen verenvuoto (SAV), joihin liittyy erityisen suuri kuolleisuus. Lisäksi aivoinfarkti ja aivolaskimotukokseen liittyvä venoosinen infarkti voivat hemorragisoitua. Hemorragisten AVH:iden erottelu ei niiden erilaisista syistä huolimatta ole kaikissa tutkimuksissa selvää, ja usein näistä käytetään laajempaa epämääräistä termiä hemorraginen AVH (hemorrhagic stroke).

Usein tutkimuksissa päätetapahtumana on ”all stroke” (suomeksi tavallisimmin aivohalvaus), jolla tarkoitetaan yleensä aivoinfarkteja ja aivoverenvuotoja ja joka siis kattaa hyvin heterogeenisen ryhmän etiologialtaan, riskitekijöiltään ja ennusteeltaan eroavia sairauksia. Toisaalta AVH-alatyyppeihin liittyy monia yhteisiä

ApoB:tä sisältävät aterogeeniset lipidiluokat			
<b>Lipidiriskitekijän tyyppi</b>	LDL-kolesteroliipartikkeli 	Kylomikroni- ja VLDL-jäännöspartikkelit 	Lipoproteiini (a) 
<b>Kliinisesti mitattavat merkkiaineet</b>	LDL-kolesteroli, apoB	ApoB, jäännöskolesteroli = kokonaiskolesteroli – (LDL + HDL) Usein suurentunut TG	Lp(a), mittaautuu osana LDL-kolesterolia
<b>Suurentuneen pitoisuuden yhteys aivohalvauksen riskiin</b>	Aivoinfarkti: riski suurentunut Aivoverenvuoto: riski pienentynyt	Aivoinfarkti: riski suurentunut Aivoverenvuoto: epäselvä	Aivoinfarkti ja aivoverenvuoto: riski suurentunut
<b>Pitoisuuteen vaikuttava myyntiluvallinen lääkevalmiste, jolla näyttö valtimotapahtuman estosta</b>	Statiini, etsetimibi, PCSK9:n estäjä, bempedoiinihappo	Statiini, etsetimibi, PCSK9:n estäjä, ikosapenttiyyli	PCSK9:n estäjä, uusia lääkkeitä kehitteillä

**KUVA 1.** Lipidipitoisuuksien paastoarvojen mittauksen ohella aivoverenkiertohäiriön sairastaneen lipidiriskitekijöitä voidaan arvioida ottamalla huomioon kaikki apoB:tä sisältävät aterogeeniset lipidiluokat. Nämä saadaan arvioiduksi laskennallisten non-HDL-kolesterolin tai jäännöspartikkelien kolesteroli- tai jäännöskolesteroli- tai lipoproteiini (a):n pitoisuutta. Suurentunut triglyseridi (TG) -pitoisuus viittaa usein kylomikroni- ja VLDL-jäännöspartikkelien pitoisuuden suurentumiseen mutta ei ole kausaalinen ateroskleroosin riskitekijä. Myös suuren HDL-kolesteroli- tai lipoproteiini (a):n pitoisuuden yhteys aivoinfarktin riskin vähenemiseen on mekanismeiltaan epäselvä, eikä HDL-kolesteroli- tai lipoproteiini (a):n pitoisuuden suurentaminen ole lääkehoidon suora kohde (14,43).

riskitekijöitä, ja monisairailta potilailla voi olla myös useampi mahdollinen etiologia. Esimerkiksi aivoverenvuotopotilailla on todettu kolminkertainen aivoinfarkti- ja kaksinkertainen sydäninfarktirisiki (1). Kaikki nämä tekijät laimentavat tilastollisia yhteyksiä ja vaikeuttavat tulkintaa.

## AVH-potilaan plasman lipidit ja niiden mittaaminen

Lipidipitoisuuksien määrittäminen on keskeinen osa AVH:n sairastaneiden riskinarviota ja hoidon seuranta. Näytteenotto ei edellytä paastoa, mutta uusintamäärityksestä paaston aikana voi olla hyötyä hoitopäätöksessä, jos plasman triglyseridipitoisuus on suurentunut vähintään arvoon 4,5 mmol/l (2).

Lipidien standardimääritykset antavat pintapuolisen kuvan lipoproteiinien monimutkaisesta aineenvaihdunnasta, mutta toisaalta erityisesti LDL-kolesteroli- tai lipoproteiini (a):n pitoisuuden yhteys aivoinfarktirisikiin ja hoitotavoite tunnetaan hyvin. Koska LDL-hiukkasten ohella VLDL (very low density lipoprotein)- ja kylomikronien jään-

nöspartikkelit ja lipoproteiini (a) (Lp(a)) ovat käytännössä yhtä aterogeenisiä kuin LDL, tulisi näiden kaikkien apolipoproteiini B (apoB)-hiukkasten aiheuttama kokonaisriski arvioida **KUVAN 1** mukaisesti sekundaaripreventiossa erityisesti, jos LDL-kolesteroli- tai lipoproteiini (a):n pitoisuus on suurentunut. Peruslipidien perusteella voidaan laskea apoB-hiukkasten sisältämä eli non-HDL-kolesteroli- tai lipoproteiini (a):n pitoisuus vähentämällä HDL-kolesteroli- tai lipoproteiini (a):n pitoisuus kokonaiskolesteroli- tai lipoproteiini (a):n pitoisuudesta ja jäännös- eli remnanttikolesteroli- tai lipoproteiini (a):n pitoisuus vähentämällä HDL- ja LDL-kolesteroli- tai lipoproteiini (a):n pitoisuudet kokonaiskolesteroli- tai lipoproteiini (a):n pitoisuudesta. Nämä molemmat muuttujat ennustavat itsenäisesti aivoinfarktin riskiä (4,5). Vaikka suuren HDL-kolesteroli- tai lipoproteiini (a):n pitoisuuden ja aivoinfarktirisikin vähenemisen välillä on epidemiologinen yhteys, on HDL-kolesterolin kausaalinen merkitys sydän- ja verisuonitautirisikille epäselvä. Siksi HDL-kolesterolin pitoisuutta tulisi käyttää non-HDL- ja jäännöskolesterolin laskennallisten muuttujien määrittämiseen eikä arvioida sitä ”suojavaikutuksen” antajana tai hoidon kohteena (3).

Plasman suurentunut triglyseridipitoisuus toimii riskin merkkinä erityisesti insuliiniresistenssissä, jolloin se kuvastaa merkittävästi häiriintynyttä VLDL- ja kylomikronien aineenvaihduntaa ja altistaa suoraan lievälle tulehdukselle lukuisten välittäjäaineiden kautta (2). Hypertriglyseridemiassa LDL-hiukkasten muuntuminen pieniksi, tiheiksi ja erityisen aterogeenisiksi ei heijastu LDL-kolesterolipitoisuuteen. Jäännöskolesterolin ohella apoB-pitoisuuden määrittämisestä voi olla etua aterogeenisten lipidihiukkasten määrän kuvastajana ja hoidon kohteena (3).

Lipoproteiini (a) on pääosin geneettisesti määrätynyt, ja sen mittausta kertaalleen elämän aikana suositellaan, erityisesti nuorille valtimotautia sairastaville tai dyslipidemian tehokkaan hoidon aikana uusintataptuman kokeneille tai kun vaste statiinihoitoon on heikko (3,6).

## Dyslipidemiat AVH:iden riskitekijänä

AVH:iden heterogeenisuus ja aiheuttajien moninaisuus ovat vaikeuttaneet dyslipidemioiden ja AVH-riskin yhteyksien tutkimusta verrattuna esimerkiksi sepelvaltimotautiin, jonka etiologiana on lähes yksinomaan ateroskleroosi (7–10). Ateroskleroosin merkitys aivoinfarktin aiheuttajana vaihtelee iän, sukupuolen ja etnisen taustan mukaan: miehillä, iäkkäillä ja mustaihoisissa väestöissä ateroskleroosin merkitys korostuu, kun taas nuorilla ja naisilla sydänperäiset ja harvinaiset syyt ovat yleisempiä (11).

Valaistusta asiaan on saatu laajoista epidemiologisista tutkimuksista sekä viime aikoina myös genomitutkimuksista. Epidemiologisissa tutkimuksissa suuret kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja jäännöskolesterolipitoisuudet liittyvät suurentuneeseen aivoinfarktiriskiin ja suuri HDL-pitoisuus taas pienempään aivoinfarktiriskiin (**KUVA 1**) (4,5,8,10–12). Yhteys on selvin suurten suonten taudissa ja vähäisin sydänperäisessä aivoinfarktissa (13). Pieni LDL-pitoisuus taas yhdistyy suurentuneeseen aivoverenvuotoriskiin (7,10,12). Suuri Lp(a)-pitoisuus vaikuttaisi lisäävän sekä aivoinfarktin että aivoverenvuodon riskiä (14). Dyslipide-

mioiden ei ole havaittu vaikuttavan merkittävästi lukinkalvonalaisen verenvuodon tai sinus-tromboosin riskiin.

Genomitutkimuksista mendelististä satunnaistamista hyödyntävät tutkimukset ovat osoittaneet hyödyllisiksi AVH:iden ja lipidien välisten yhteyksien kausaalisuuden selvittämisessä (12,15). Perinnöllisesti suuren LDL-kolesterolipitoisuuden on osoitettu lisäävän aivoinfarktiriskiä lineaarisesti siten, että yhden keskihajonnan lisäys LDL-kolesterolipitoisuudessa suurentaa aivoinfarktin suhteellista riskiä 12 % (16). Kun yhteyttä tarkasteltiin aivoinfarktin alatyypin osalta, perinnöllisesti suuri LDL-pitoisuus lisäsi suurten suonten taudista johtuvia aivoinfarkteja mutta ei pienten suonten taudin tai sydänperäisen syyn aiheuttamia (16). Perinnöllisesti suuri HDL-kolesterolipitoisuus taas yhdistyy pienempään aivojen pienten suonten taudin riskiin (16,17). Aivoverenvuotojen osalta tilanne on monimutkainen, sillä perinnöllinen suuri kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuus sekä pieni HDL-kolesterolipitoisuus liittyvät pieneen aivoverenvuotoriskiin (12,18). Perinnöllisen suuren triglyseridipitoisuuden ei ole osoitettu liittyvän suurentuneeseen AVH-riskiin (16,18).

## Lipidilääkkeet AVH:iden primaari- ja sekundaaripreventiossa

Näyttöä dyslipidemioiden merkityksestä AVH:issa on kertynyt myös kliinisistä lääketutkimuksista, jotka ovat osoittaneet erityisesti apoB-lipoproteiinien pitoisuuksia pienentävien lipidilääkkeiden merkittävästi ja yhdensuuntaisesti vähentävän aivoinfarktien ilmaantuvuutta primaaripreventiossa eri potilasryhmissä (**TAULUKKO 1**). Spesifisesti aivoinfarkti- ja TIA-potilaiden joukossa on tutkittu ainoastaan statiineja (**TAULUKKO 2**). Muiden lipidilääkeryhmien tutkimukset on tehty valtimotauteja sairastavilla potilailla, mutta aivoverenkiertohäiriöt on huomioitu päätetapahtumana. Laajan meta-analyysin perusteella statiinilääkitys pienentää aivoinfarktin suhteellista riskiä keskimäärin 21 % (9); aivoinfarktiriski pienenee 15 % jokaista LDL-kolesterolipitoisuuden 10 %:n pienentämisestä. Lipidilääketutkimuksissa on tullut

**TAULUKKO 1.** Lipidilääkkeiden vaikutukset aivoverenkiertohäiriöiden primaaripreventioon päätetapahtumatu-  
tkimuksissa (8). Mukana ovat tutkimukset, joissa on käytetty statiinia tai muun kuin statiinilääkkeen tehoa on  
verrattu lumeeseen statiinihoidon lisänä.

Lääke	Aivoinfarkti	Aivoverenvuoto
Statiini	RR <sup>1</sup> 0,79 (0,74–0,85)	RR <sup>1</sup> 1,12 (0,93–1,35)
Etsetimibi	HR 0,79 (0,67–0,94)	HR 1,38 (0,93–2,04)
PCSK9:n estäjät		
Evolokumabi	HR 0,75 (0,62–0,92)	HR 1,16 (0,68–1,98)
Alirokumabi	HR 0,73 (0,57–0,93)	HR 0,83 (0,42–1,65)
Ikosapenttietyyli	HR 0,64 (0,49–0,85)	HR 1,28 (0,56–2,93)

HR = riskitiheyksien suhde, uhkasuhde (hazard ratio); PCSK9 = tyypin 9 prooteiinikonvertaasi-subtiliini-keksiini; RR = ris-  
kisuhde (risk ratio); riskisuhteiden 95 %:n luottamusväli ilmoitettu suluissa

<sup>1</sup>Jokaista LDL-pitoisuuden pienenemistä arvon 1 mmol/l verran kohden

**TAULUKKO 2.** Tulokset satunnaistetuista statiinitutkimuksista, joihin on osallistunut merkittävä määrä iskeemi-  
sen aivoverenkiertohäiriön sairastaneita potilaita.

Statiinin vuorokausiannos	Potilaat	Seuranta- aika (v)	Päätetapahtuma (95 %:n luottamusväli)
Atorvastatiini 80 mg tai lume (SPARCL) (20)	n = 4 731 (ka. 63 v) Aivoinfarkti tai TIA 1–6 kk:n kuluessa	4,9	Aivohalvaus: HR 0,84 (0,71–0,99) MACE: HR 0,80 (0,69–0,92)
Pravastatiini 10 mg tai lume (J-STARS) (21)	n = 1 578 (66 v) Ei-sydänperäinen aivoinfarkti 1–3 kk:n kuluessa	4,9	Aivohalvaus tai TIA: HR 0,95 (0,71–1,28) Ateroskleroottinen aivoinfarkti: HR 0,33 (0,15–0,74)
Simvastatiini 40 mg tai lume (HPS) (40) <sup>1</sup>	n = 3 280 (65 v) Aivoinfarkti, TIA, kaulavaltimon endarterektomia tai angioplastia yli 6 kk aikaisemmin	4,8	Aivohalvaus: RR 0,75 (0,66–0,85) MACE: RR 0,76 (0,72–0,81)
Pravastatiini 40 mg tai lume (CARE) (41) <sup>1</sup>	n = 211 Sydäninfarkti ja aiempi aivoinfarkti tai TIA	5	Aivohalvaus tai TIA: riskin väheneminen 37 % (23–68 %)
Pravastatiini 40 mg tai lume (LIPID) (42) <sup>1</sup>	n = 610 Sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris 3–36 kk:n kuluessa ja aiempi aivoinfarkti tai TIA	6	Aivohalvaus: RR 0,84 (0,69–1,03)
Meta-analyysi (19)	–	–	Aivoinfarkti: OR 0,79 (0,67–0,92) Aivohalvaus: OR 0,89, (0,78–0,99) MACE: OR 0,78 (0,70–0,87) Aivoverenvuoto: OR 1,55 (1,09–2,21)

CARE = The Cholesterol and Recurrent Events; HPS = The Heart Protection Study; HR = riskitiheyksien suhde, uhkasuhde  
(hazard ratio); J-STARS = The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke; LIPID = The Long-term Intervention with  
Pravastatin in Ischaemic Disease; MACE = aivoinfarkti, aivoverenvuoto tai merkittävä sepelvaltimotapahtuma (major ad-  
verse cardiovascular event); OR = kerroinsuhde (odds ratio); RR = riskisuhde (risk ratio); SPARCL = The Stroke Prevention by  
Aggressive Reduction in Cholesterol Levels; TIA = ohimenevä aivoverenkiertohäiriö

<sup>1</sup>post hoc -alaryhmäanalyysi

esille myös vähäinen, ei-merkittävä aivoveren-  
vuotojen lisääntyminen (**TAULUKKO 1**) (8,19).

Erityisesti aivoinfarktin ja TIA:n sekundaaripreventiossa statiineja on tutkittu SPARCL-  
tutkimuksessa ja japanilaisessa J-STARS-tut-  
kimuksessa (20,21). Merkittävästi hoitokäy-  
täntöihin on vaikuttanut SPARCL-tutkimus,

jossa 80 mg:n vuorokausiannos atorvastatiinia  
vähensi lumeeseen verrattuna aivohalvausriskiä  
16 %, mikä selittyi 22 % pienemmällä aivoin-  
farktiriskillä.

Tuoreessa meta-analyysissä, jossa oli muka-  
na myös muihin sekundaaripreventiotutkimuk-  
siin osallistuneita aivoinfarkti- ja TIA-potilaita,

**TAULUKKO 3.** Aivoinfarktin ja TIA:n kansainväliset ja kansalliset hoitosuosituksukset dyslipidemian hoidosta (19,24–26).

	ESO 2022 (19)	ASA/AHA 2021 (24)	Aivoinfarktin ja TIA:n sekä Dyslipidemioiden <sup>1</sup> Käypä hoito -suositukset (25,26)
Lääkitys	Statiini aivoinfarktiriskin pienentämiseksi	Ei-kardioembolinen aivoinfarkti tai TIA: atorvastatiini 80 mg/vrk Jos ateroskleroottinen valtimotauti, lisäksi etsetimibi	Statiini (atorvastatiini 40–80 mg), tarvittaessa lisäksi etsetimibi
LDL-tavoite	< 1,8 mmol/l	Ateroskleroottinen verisuonitauti: < 1,8 mmol/l	Ateroskleroottinen aivo- tai kaulavaltimotauti < 1,4 mmol/l Muu etiologia < 1,8 mmol/l
Lisälääke, jos LDL-tavoitetta ei saavuteta	Etsetimibi, jos LDL ei 6 viikossa tavoitteen mukainen	Erittäin suuren riskin potilaille <sup>2</sup> statiinin ja etsetimibin lisäksi PCSK9:n estäjä	PCSK9:n estäjä suuren ja erityisen suuren riskin potilaille, joille statiini ei sovi tai joiden LDL ei pienee tavoitearvoihin suurimmalla siedetyllä statiiniannoksella yhdistettynä etsetimibiin

AHA = American Heart Association; ASA = American Stroke Association; ESO = European Stroke Organization; LDL = LDL-kolesteroli-pitoisuus; PCSK9 = tyypin 9 proteiinin konvertaasi-subtilisiini-keksiini

<sup>1</sup>Kaikki potilaat, joilla on ollut aivoinfarkti, TIA tai kuvantamistutkimuksin varmennettu merkittävä aivovaltimo- tai kaulavaltimotauti, luokitellaan erittäin suuren riskin ryhmään

<sup>2</sup>Aivoinfarktin lisäksi muu valtimotauti tai runsaat riskitekijät

statiinihoito pienensi lumeeseen verrattuna merkittävästi uuden aivoinfarktin, aivohalvauksen ja merkittävän verisuonitapahtuman riskiä sekä esti 13 uutta aivohalvausta tuhatta hoidettua potilasta kohti (**TAULUKKO 2**) (19). Statiinihoitoon liittyi lisääntynyt aivoverenvuodon riski, mutta kokonaisvaikutus oli selvästi positiivinen. Laskennallisesti statiinihoito aiheutti kuusi aivoverenvuotoa tuhatta hoidettua kohti mutta esti 40 merkittävää verisuonitapahtumaa.

Treating Stroke to Target -tutkimuksessa verrattiin intensiivistä lipidilääkitystä statiinin ja tarvittaessa etsetimibin yhdistelmällä vähemmän intensiiviseen hoitoon. Tutkimuksen päättyessä intensiiviryhmän keskimääräinen LDL-pitoisuus oli 1,7 mmol/l ja vertailuryhmän 2,5 mmol/l. Intensiivinen hoito vähensi merkittäviä verisuonitapahtumia 22 % eikä johdannut aivoverenvuotojen lisääntymiseen (22). Myös post hoc -analyysit SPARCL- ja JSTARS-tutkimuksista tukevat näitä tuloksia (19). Tuloksen yleistettävyyden nykyiseen erityisen suuren valtimotautiriskin LDL-tavoitepitoisuuteen (1,4 mmol/l) tai erityisryhmissä jopa tätä pienempään pitoisuuteen vaatii kuitenkin lisäselvityksiä.

Etsetimibiä tai tyypin 9 proteiinin konvertaasi-subtilisiini-keksiiniin (PCSK9) estäjiä ei

ole tutkittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimusasetelmissä aivoinfarkti- tai TIA-potilailla. IMPROVE-IT-tutkimuksen alaryhmä-analyyseissä etsetimibi lisättynä simvastatiinilääkitykseen vähensi aivohalvauksia (riskiteheyksien suhde, uhkasuhde eli hazard ratio (HR) 0,60; 95 %:n luottamusväli 0,38–0,95) ja aivoinfarkteja (HR 0,52; 0,31–0,86) potilailla, joilla oli akuutti sepelvaltimotautikohtaus ja aiempi aivoinfarkti (23). Alirokumabilla tai evolokumabilla ei alaryhmä-analyyseissä pystytty osoittamaan merkittävää vaikutusta aivohalvausten tai aivoinfarktien sekundaaripreventiossa, mutta alaryhmät ja päätetapahtumien määrät olivat pieniä (19).

### Kansalliset ja kansainväliset suositukset dyslipidemioiden hoidosta aivoinfarktin ja TIA:n jälkeen

Aivoinfarkti- ja TIA-potilaiden dyslipidemioiden hoitoon ja hoitotavoitteisiin on otettu kantaa useissa kansallisissa ja kansainvälisissä suosituksissa, joista tärkeimmät on tiivistetty **TAULUKKON 3** (19,24–26). Suositukset ovat varsin yhtenevät: aivoinfarkti- ja TIA-potilaalle tulisi aloittaa aivoinfarktin ja verisuonitapahtumien sekundaaripreventioon statiinilääkitys, jonka

### Ydinasiat

- ▶ LDL- ja jäännökolesteroli ovat itsenäisiä aivoinfarktin riskitekijöitä, joiden yhteys aivoverenvuotoon ei kuitenkaan ole selvä.
- ▶ Lipidirisiketekijöillä ja niiden hoidolla on suurin merkitys suurten aivo- ja kaulavaltimoiden ateroskleroottisessa aivoinfarktissa.
- ▶ Ensisijaisena hoitona aivoinfarktien vähentämiseen käytetään statiineja.
- ▶ Jos LDL-kolesterolipitoisuustavoitetta ei saavuteta, suositellaan etsetimibin lisäämistä hoitoon.
- ▶ Aivoverenvuotojen ja aivolaskimotukoksen sekundaaripreventiossa dyslipidemioiden hoidosta ei ole näyttöä, mutta muu valtimotauti voi edellyttää lipidilääkehoitoa.

tavoitteena on vähintään LDL-pitoisuus alle 1,8 mmol/l (19,24,25).

Suomalaisissa hoitosuosituksissa tavoitearvot ovat pienempiä. Aivoinfarktin ja TIA:n tuore Käypä hoito -päivitys suosittelee suurten aivo- ja kaulavaltimoiden ateroskleroottisessa aivoinfarktissa pienempää tavoitearvoa (alle 1,4 mmol/l) ja Dyslipidemioiden Käypä hoito -suosituksessa kaikki aivoinfarktipotilaat lasketaan erittäin suuren riskin potilaiksi, jolloin tavoitteena on LDL-pitoisuus alle 1,4 mmol/l (25,26). Mikäli tavoitteeseen ei päästä statiinilääkityksellä, rinnalle tulisi lisätä etsetimibi 10 mg vuorokaudessa. Suurten aivo- ja kaulavaltimoiden ateroskleroottisessa aivoinfarktissa voidaan harkita myös PCSK9:n estäjän lisäämistä, mikäli potilaan LDL-pitoisuus ei pienene tavoitteiden mukaiseksi suurimmasta siedetystä statiiniannoksesta ja etsetimibistä huolimatta tai nämä ovat vasta-aiheisia tai haittojen vuoksi soveltumattomia.

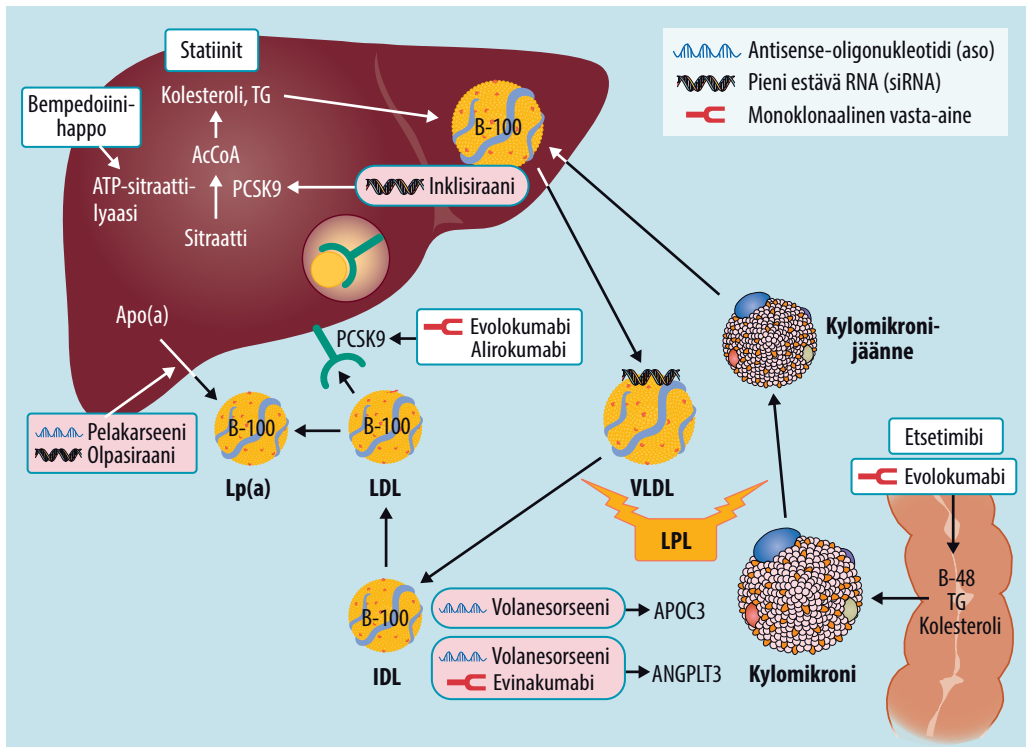
Muiden AVH:iden eli aivoverenvuodon, lukinkalvonalaisen verenvuodon tai sinustromboosin sekundaaripreventiossa dyslipidemioiden hoidolla ei ole vastaavaa roolia, mutta monisairaiden potilaiden muut valtimotaudit edellyttävät usein lipidilääkitystä.

### LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemisen mahdolliset neurologiset haitat

Aivoinfarktipotilaiden statiinihoitoon on maailmanlaajuisesti vaikuttanut huoli LDL-pitoisuuden intensiivisen pienenemisen vaikutuksesta aivoverenvuotoriskiini, sillä epidemiologisissa, geneettisissä ja kliinisissä lääketutkimuksissa on melko johdonmukaisesti tullut esiin yhteys pienen kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuuden ja lisääntyneen aivoverenvuotoriskin välillä. SPARCL-tutkimuksessa aivoverenvuodon riski oli 66 % suurempi aktiivilääkeryhmässä kuin lumeryhmässä (20). Alaryhmäanalyysseissa keskeisiä ennustetekijöitä olivat aiempi aivoverenvuoto, hoitamaton verenpainetauti, miessukupuoli ja ikä (27).

Statiinihoidon ja aivoverenvuodon yhteyttä on sittemmin tutkittu runsaasti, ja tulokset ovat olleet ristiriitaisia (28,29). Eräässä tutkimuksessa havaittiin, että statiinihoito altisti apoE:n genotyyppien E4/E4 ja E2/E4 kantajia lobaarisille aivoverenvuodoille, jotka tyypillisesti liittyvät amyloidiangiopatiaan (30). Lisäksi riski näyttäisi suurenevan erityisesti, kun LDL-pitoisuudet ovat pieniä, jolloin riski oli 2,7-kertainen LDL-pitoisuuden ollessa alle 1,3 mmol/l verrattuna pitoisuuteen yli 1,8 mmol/l (29). Toisaalta tanskalaisissa rekisteritutkimuksissa edeltävä ja jatkuva statiinihoito olivat yhteydessä hieman pienempään verenvuotoriskiini, ja löydös koski myös lobaarivuotoja ja uusintavuotoja aiemman aivoverenvuodon jälkeen (31–33).

Useimmissa hoitosuosituksissa ja statiinihoidon hyötyjä väestötasolla arvioineissa tutkimuksissa on päädytty siihen, että statiinihoidon nettohyöty eli iskeemisten verisuonitapahtumien väheneminen ylittää mahdollisen aivoverenvuotojen pienen lisääntymisen. Suomalaisessa kansallisia rekisteriaineistoja yhdistelevässä tutkimuksessa aivoinfarktin jälkeen ilman statiinia ensimmäisen kolmen kuukauden aikana olleiden potilaiden kokonaiskuolleisuus oli suurempi vuoden (7,5 % vs 4,4 %; HR 1,74) ja 12 vuoden (57 % vs 49 %; HR 1,37) kuluttua verrattuna statiinia käyttäneisiin (34). Mikäli statiinin käyttö seuranta-aikana ei ollut jatku-



**KUVA 2.** Dyslipidemian nykyiset ja uudet lääkehoitovaihtoehdot (3). Lääkkeet, joista on näyttöä valtimotaudin päätapahtumien estymisen osalta, on kuvattu valkoisella. Statiinit estävät solujen 3-hydroksi-3-metyyliglutyryyli-koentsyymi A -reduktaasia ja siten maksan kolesterolin muodostumista. Etsetimibi vähentää kolesterolin imeytymistä suolistosta sitoutumalla Niemann Pick C1 Like 1 (NPC1L1) -kuljettajaproteiiniin, ja PCSK9:n estäjät parantavat maksan LDL-reseptorin toimintaa. Bempedoiinihappo salpaa kolesterolin muodostumiseen maksassa osallistuvan entsyymin, ATP-sitraattilyaasin, toiminnan ja vähentää plasman LDL-kolesterolipitoisuutta noin 20 % mutta ei vaikuta lihassoluihin eikä siten aiheuta lihashait-

toja. Uusia lääkeryhmiä, joiden osalta tutkimustuloksia valtimotautitapahtumien estymisestä odotetaan, on kuvattu punaisella. Toisin kuin monoklonaliset, PCSK9-proteiinia sitovat vasta-aineet evolokumabi ja alirokumabi, inklisiraani on maksassa tämän proteiinin muodostusta estävä RNA-molekyylä. Sen LDL-kolesterolipitoisuutta pienentävä teho on noin 50 %. Apolipoproteiini C3:n estäjä volanesorseeni ja ANGPTL3:n estäjä evinakumabi parantavat lipoproteiinilipaasin (LPL) toimintaa sekä vähentävät triglyseridipitoisuutta ja apoB-partikkelien pitoisuuksia. Pelakarseeni ja olpasiraani puolestaan vähentävät Lp(a):n synteisiä maksassa, jolloin Lp(a)-pitoisuus pienenee.

vaa, riski kuolla tai saada merkittävä sydän- ja verisuonitapahtuma oli peräti kolminkertainen. Statiinien käyttöön liittyvä pienempi kokonaiskuolleisuus sekä sydän- ja verisuonitapahtumariski ei riippunut potilaan iästä, sukupuolesta tai liitännäissairauksista. Statiinin käyttöön ei liittynyt lisääntynyttä kallonsisäisen verenvuodon eikä erityisesti aivoverenvuodon riskiä.

Havainnoivissa tutkimuksissa ei ole valitettavasti mahdollista eritellä kaikkia aivoverenvuodon taustatekijöitä, kuten verenpaineen hoitotasapainoa tai aivojen amyloidiangiopatiaa. On mahdollista, että tietyn riskiprofiilin potilaiden osalta erityisesti suureen statiiniannokseen tai

LDL-pitoisuuden pienenemiseen liittyvä aivoverenvuotoriski voi olla merkittävä, tai vaihtoehtoisesti kyseessä onkin yleisesti huono hoitomyöntyvyys, mihin SPARCL-tutkimuksen alaryhmäanalyysi viittaa (27). Sikäli kuin aivoverenvuotoriski on lisääntynyt, se välittyy geneettisten alttiustekijöiden, aivoverenvuototyyppin ja lipidipitoisuuksien yhteisvaikutuksesta. Kun potilaalla on ollut aivoverenvuoto tai hänellä on tiedossa oleva amyloidiangiopatia, hoidossa ei kannattane pyrkii hyvin pieniin LDL-pitoisuuksiin (alle 1,0–1,3 mmol/l). Näiden potilaiden verenpaineen hyvään hoitoon on syytä kiinnittää erityistä huomioita.

Statiinien käyttöön assosioituu yleisesti lihasoireita, mutta varsinainen myopatia on erittäin harvinainen, esiintyvyydeltään noin 1/10000 ja rabdomyolyyysin tästä noin kymmenesosa (35). Nykyisellä lääkähoidolla saavutettavaan erittäin pieneen LDL-pitoisuuteen ei ole voitu yhdistää tutkimusajan puitteissa muita neurologisia haittoja, kuten kognition heikkenemistä (36).

## Dyslipidemioiden uudet lääkkeet

Dyslipidemian lääkkeitä ja uusia hoidon kohteita esitetään **KUVASSA 2**. Uusista valmisteista kliiniseen käyttöön on hyväksytty statiinin korvaava ja valtimotaudin päätetapahtumia vähentävä bempedoiinihappo sekä solunsisäisesti PCSK9-proteiinia estävä inkliisiraani, jonka päätetutkimus on käynnissä (6). Muiden uusien dyslipidemian lääkevalmisteiden teho plasman lipidipitoisuuksiin tunnetaan, mutta valtimotapahtumien, mukaan lukien aivohalvauksen, estovaikutus ja hoitoaiheet selviävät tulevaisuudessa tutkimuksissa (3).

Gemfibrotsiili ja niasiini eivät ole vähentäneet statiinihoidon lisänä aivohalvauksen tai muiden valtimotapahtumien riskiä, joten niiden asema aivohalvauksen sekundaaripreventiossa on epäselvä (37). Myös uusin peroksisomiproliferaattorin aktivoivan reseptorin (PPAR) agonisti pemafibraatti osoittautui valtimotapahtumien estossa teholtaan riittämättömäksi (8).

**PETRA IJÄS, LT, dosentti, osastonylilääkäri, neurologia**  
HUS Neurokeskus

**NIINA MATIKAINEN, LKT, dosentti, osastonylilääkäri**  
Endokrinologia, HUS Vatsakeskus

**JORI RUUSKANEN, LT, dosentti, neurologian sekä**  
**kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri**  
TYKS Neurokeskus ja Medbase Oy, Turku

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Perttu Lindsberg

Tyyppin 2 diabetesta sairastavien joukossa GLP-1-analogilääkkeillä ja suuren valtimotautiriskin potilasryhmässä ikosapenttietyyli-valmisteella on osoitettu valtimotaudin päätahtumien, myös aivohalvauksen, estyminen (38,39). Vaikutus välittyy osin dyslipidemian korjaantumisen mutta myös monitahoisten ja osin tuntemattomien mekanismien välityksellä (3).

## Lopuksi

Kaikki AVH-potilaat lasketaan uusien verisuonitapahtumien kannalta erittäin suuren riskin potilaiksi, joten dyslipidemian muodostaman riskin arvio on keskeistä heidän hoidossaan. Nykytiedon valossa aivoinfarkti- ja TIA potilaiden dyslipidemiaa tulisi hoitaa tehokkaasti elintapamuutoksin ja käytössä olevin lääkkein uusien iskeemisten AVH:iden sekä muiden valtimotapahtumien estämiseksi. Ensijainen lääke on pysyvä statiinilääkitys mahdollisimman suurella siedetyllä annoksella. Myös aivoverenvuotopotilaalle voidaan aloittaa statiinilääkitys tiedossa olevan valtimotaudin hoitoon, kunhan huolelliseen verenpaineen hoitoon ja uusintavuodon riskitekijöihin kiinnitetään huomiota. Kliiniseen käyttöön on tulossa uusia lipidilääkkeitä, jotka saattavat auttaa potilaita, jotka eivät siedä statiineja tai joiden hoidossa statiineilla ei päästä riittävään hoitotulokseen. ■

### SIDONNAISUUDET

**Petra Ijäs:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bayer, Amgen), luottamustoimet (Suomen Neurologisen Yhdistyksen koulutusvaliokunta 2021–, European Neurological Society/Neurosonology-alakomitea 2021–, European Stroke Journal Editorial Board 2022–, Aivoliitto AVH-neuvottelukunta 2018–2021), muut sidonnaisuudet (kliinisiä lääketutkimuksia: Alexion Pharmaceuticals, Amgen; osakkeita: Orion)

**Niina Matikainen:** Apuraha (Valtion tutkimusrahoitus, Diabetes-tutkimussäätiö, Ahokkaan säätiö), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novo Nordisk, GSK, AstraZeneca), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Recordati), luottamustoimet (Dyslipidemat, Käypä hoito -työryhmän jäsen; Vaihevuodet, Käypä hoito -työryhmän jäsen; Endokrinologiyhdistys, hallituksen jäsen; Haavanhoidon erityispätevyystoimikunta), hankkeet (Kilpirauhassairauksien pyöreä pöytä, STM 2022–2023), muut sidonnaisuudet (konsultointi: Novo Nordisk, Amgen, AstraZeneca, MSD)

**Jori Ruuskanen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Merck, Sandoz, Sanofi, Itä-Suomen yliopisto, Koulutus- ja kehittämisselvelu Aducate), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Bayer, UCB Pharma), luottamustoimet (Suomen Neurologinen yhdistys, AVH-jaos, puheenjohtaja; Suomen Lääkärilehti, Lääkeinfo-palstan toimituskunta; VARHA, lääkeneuvoittelutoimikunta), muut sidonnaisuudet (Medbase Oy, osakkuus)



## KIRJALLISUUTTA

- Murthy SB, Zhang C, Diaz I, ym. Association between intracerebral hemorrhage and subsequent arterial ischemic events in participants from 4 population-based cohort studies. *JAMA Neurol* 2021;78:809–16.
- Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, ym. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2021;42:4791–806.
- Tokgozöglu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. *Eur Heart J* 2022;43:3198–208.
- Johannessen CDL, Mortensen MB, Langsted A, ym. ApoB and non-HDL cholesterol versus LDL cholesterol for ischemic stroke risk. *Ann Neurol* 2022;92:3925–89.
- Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and risk of ischemic stroke in 112,512 individuals from the general population. *Ann Neurol* 2019;85:550–9.
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, ym. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:3925–46.
- Parikh NS, Elkind MSV. Divergent effects of lipids on stroke. *Nat Med* 2019;25:543–4.
- Hackam DG, Hegele RA. Lipid-modifying therapies and stroke prevention. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2022;22:375–82.
- Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, ym. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–9.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, ym. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829–39.
- Yaghi S, Elkind MS. Lipids and cerebrovascular disease: research and practice. *Stroke* 2015;46:3322–8.
- Sun L, Clarke R, Bennett D, ym. Causal associations of blood lipids with risk of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Chinese adults. *Nat Med* 2019;25:569–74.
- Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, ym. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology* 2004;63:1868–75.
- Kumar P, Swarnkar P, Misra S, ym. Lipoprotein (a) level as a risk factor for stroke and its subtype: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11:15660.
- Georgakis MK, Gill D. Mendelian randomization studies in stroke: exploration of risk factors and drug targets with human genetic data. *Stroke* 2021;52:2992–3003.
- Hindy G, Engström G, Larsson SC, ym. Role of blood lipids in the development of ischemic stroke and its subtypes: a Mendelian randomization study. *Stroke* 2018;49:820–7.
- Georgakis MK, Malik R, Anderson CD, ym. Genetic determinants of blood lipids and cerebral small vessel disease: role of high-density lipoprotein cholesterol. *Brain* 2020;143:597–610.
- Falcone GJ, Kirsch E, Acosta JN, ym. Genetically elevated LDL associates with lower risk of intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2020;88:56–66.
- Dawson J, Béjot Y, Christensen LM, ym. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J* 2022;7:1–11.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, ym. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59.
- Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, ym. The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *EBioMedicine* 2015;2:1071–8.
- Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, ym. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9–19.
- Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, ym. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017;136:2440–50.
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, ym. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, julkaistu verkossa 24.5.2021. DOI:10.1161/STR.0000000000000375.
- Aivoinfarkti ja TIA. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2024, päivitetty 27.2.2024. www.kaypahoito.fi..
- Dyslipidemat. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Sisätautilääkärin Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2022, päivitetty 14.12.2022. www.kaypahoito.fi..
- Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, ym. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008;70:2364–70.
- Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, ym. 2022 Guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, julkaistu verkossa 17.5.2022. DOI:10.1161/STR.0000000000000407.
- Shoamanesh A, Selim M. Use of lipid-lowering drugs after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, julkaistu verkossa 6.6.2022. DOI:10.1161/STROKEAHA.122.036889.
- Woo D, Deka R, Falcone GJ, ym. Apolipoprotein E, statins, and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2013;44:3013–7.
- Rudolph DA, Hald SM, García Rodríguez LA, ym. Association of long-term statin use with the risk of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2022;99:e711–9.
- Boe NJ, Hald SM, Jensen MM, ym. Association between statin use and intracerebral hemorrhage location: a nested case-control registry study. *Neurology* 2023;100:e1048–61.
- Gaist D, García Rodríguez LA, Hallas J, ym. Association of statin use with risk of stroke recurrence after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2023;101:e1793–806.
- Áivo J, Ruuskanen JO, Tornio A, ym. Lack of statin therapy and outcomes after ischemic stroke: a population-based study. *Stroke* 2023;54:781–90.
- Newman CB, Preiss D, Tobert JA, ym. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:e38–81.
- Goldstein LB, Toth PP, Dearborn-Tomazos JL, ym. Aggressive LDL-C lowering and the brain: impact on risk for dementia and hemorrhagic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2023;43:e404–42.
- Wang D, Liu B, Tao W, ym. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009580.
- Williams DM, Atkinson M, Evans M. Stroke prevention and treatment in people with type 2 diabetes: is there a role for GLP-1 (glucagon-like peptide-1) analogues? *Stroke* 2023;54:1441–51.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, ym. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22.
- Collins R, Armitage J, Parish S, ym. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757–67.
- Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, ym. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *Circulation* 1999;99:216–23.
- White HD, Simes RJ, Anderson NE, ym. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000;343:317–26.
- Yu Z, Zhang L, Zhang G, ym. Lipids, apolipoproteins, statins, and intracerebral hemorrhage: a Mendelian randomization study. *Ann Neurol* 2022;92:390–9.