

Timo Strandberg

LKT, professori, ylilääkäri
Helsingin ja Oulun yliopistot, Hyks.
timo.strandberg@oulu.fi



Monipuoliset tutkimukset yli sadan vuoden aikana ovat osoittaneet kolesterolin, etenkin LDL-kolesterolin, olevan ateroskleroottisten valtimotautien keskeinen syytekijä. LDL-kolesterolipitoisuus yli 1,5 mmol/l luo pohjan, jonka lisäksi muiden riskitekijöiden mukanaolo määrittelee kliinisten valtimotautitapahtumien ilmaantumisen. Epidemiologiset vertailut osoittavat elintavoilla olevan vahva vaikutus LDL-kolesterolitasoon, mutta niin kauan kuin elämäntapamuutokset eivät käytännössä toteudu, tarvitaan myös lääkettä. Lähes 30 vuotta kliinisessä käytössä olleet statiinit ovat tämän hetken tehokkain – ja yleisesti myös turvallinen – lääke vähentää ateroskleroottisia komplikaatioita. Veren LDL-kolesterolipitoisuutta pienentävät vielä statiineja tehokkaammin luonnon eksperimenttiä matkivat PCSK9-estäjät, joilla on jo aloitettu suuret hoitotutkimukset. Niistä odotetaan vastauksia avoimena oleviin kysymyksiin, muun muassa siihen, kuinka alas LDL-kolesterolipitoisuutta kannattaa laskea.

LDL – ateroskleroottisten valtimotautien perimmäinen syy

Tänä vuonna tulee kuluneeksi 60 vuotta siitä, kun low density lipoprotein eli LDL, joka kuljettaa suurinta osaa veren kolesterolistä, havaittiin sepelvaltimotaudin riskitekijäksi. Ja 30 vuotta siitä, kun Brown ja Goldstein saivat Nobelin palkinnon veren LDL-kolesterolipitoisuutta sääteleviä LDL-reseptoreja koskevista tutkimuksista (1,2). Viimemainitut raivasivat tietä statiinien merkityksen ja vaikutusmekanismin ymmärtämiselle. Marraskuussa 2014 tuli puolestaan kuluneeksi 20 vuotta siitä, kun valtimotautien ehkäisyä syvällisesti muuttaneen 4S-simvastatiinitutkimuksen tulokset julkaistiin (3). LDL tarinassa on paraikaa meneillään uusi vaihe, kun suuret ja pitkäkestoiset tutkimukset veren LDL-pitoisuutta vielä statiineja tehokkaammin pienentävillä PCSK9-estäjillä ovat alkaneet (4). Kolesteroli- ja LDL-tutkimuksen virsantähtäviä on listattu taulukossa 1 (2).

Todisteet kolesterolin ja tarkemmin LDL:n merkityksestä ateroskleroottisten valtimotautien syytekijänä ovat kiistattomat. Sadan vuoden aikana todisteita on kertynyt monipuolisesti koe-eläintutkimuksista väestötasolle ja satunnaistettuihin hoitokokeiluihin (1,2,4–6). Myös mm. Mendelian

randomization -tekniikalla tehdyt geenitutkimukset tukevat nimenomaan LDL:n merkitystä ateroskleroosin synnyssä ja kehityksessä (6). Viime vuosien yritykset kolesteroliteorian ja LDL:n merkityksen mitätöimiseksi johtuvatkin muista kuin tieteellisistä perusteista. Vaikka ateroskleroottinen valtimotauti on myös tulehdustauti, se ei mitenkään sulje pois kolesterolin ja LDL:n vaikutusta, päinvastoin.

Tulehduskin on mukana

Myös tulehdustila kytkeytyy kiinteästi ateroskleroosin syntyyn. Edesauttava tekijänä on pidetty oksidoituneita LDL-hiukkasia valtimon seinämässä, mutta viime aikoina on kiinnostuttu myös kolesterolikiteiden ärsytysvaikutuksista (6). Kuvaannollisesti ne olisivat kuin valtimonseinämään tunkeutunut tikku, joka provosoi tulehdusreaktion (7). Tikunpoiston tapaan keskeistä on kolesterolipitoisuuden pienentäminen, jonka jälkeen tulehduskin todennäköisesti rauhoittuu ilman muita toimenpiteitä.

On tietysti mielenkiintoista voidaanko pelkästään tulehdustilaa hillitsemällä – ilman samanaikaista vaikutusta LDL-pitoisuuteen, kuten statiinihoidossa – estää ateroskleroosin etenemistä ja kliinisiä komplikaatioita.

tioita. Tätä koskevia tutkimuksia on meneillään ainakin pieniannoksisella metotreksaatilla ja tulehdusvälittäjä-aine interleukiini-1 beetan estäjällä kanakinumabilla (6).

Tiede ja tutkimus kehittyvät eikä LDL-tarinakaan ole vielä valmis. Taulukkoon 2 on kirjattu kysymyksiä, joita tällä hetkellä erityisesti tutkitaan (6). Ainakin osaan saadaan lähivuosina myös vastauksia.

Riittääkö LDL-kolesteroli riskiarvioon

LDL kolesterolipitoisuus on totunnaisesti laskettu epäsuorasti Friedewaldin kaavan avulla (kokonaiskolesterolipitoisuus – HDL-kolesterolipitoisuus – triglyseridipitoisuus / 2,2), mutta myös muita tapoja sen arvioimiseksi on olemassa, ja niiden käytännön hyödyllisyydestä väitellään (6). Monin paikoin on käytössä LDL-kolesterolipitoisuuden suora mittaus, ja jotkut tutkijat puolestaan vannovat LDL-hiukkasen proteiinin, apoB:n mittaamisen nimeen tarkempana riskinosoitimenä. Myös LDL-hiukkasen kokoa on painotettu, ja pienet tiheet hiukkaset (small dense LDL) on katsottu kaikkein haitallisimmiksi.

Totunnaisella LDL-kolesterolin mitauksella näytään kuitenkin pärjättävän varsin hyvin, etenkin jos sen vielä suhteuttaa HDL-kolesterolipitoisuuteen. Amerikassa riskinarvioinnissa onkin pitkään käytetty ”non-HDL”-kolesterolia (kokonaiskolesterolipitoisuus – HDL-kolesterolipitoisuus). Sen etuna on, että se huomioi kaikki ateroskleroosia edistävät (LDL ja VLDL) ja siltä suojaavat (HDL) lipoproteiinit. 26 eri lipidifraktion vertailussa kokonaiskolesterolipitoisuuden ja HDL-kolesterolipitoisuuden suhde osoittautuikin kaikkein parhaimmaksi kardiovaskulaaritapahtumien ennustajaksi (6). Vaikka HDL-kolesterolista onkin apua riskinarvioinnissa, hoidon kohteeksi se on soveltunut huonosti,

Taulukko 1. Kolesterolin ja LDL:n historiaa

1913	Kolesterolin syöttäminen aiheuttaa ateroskleroosia kanille
1919	Sydäninfarkti tunnistetaan ihmisellä
1938	Familiaalisen hyperkolesterolemian (FH) ja angina pectoriksen yhteys kuvataan
1953	”Perinteisten” riskitekijöiden (miessukupuoli, hyperkolesterolemia, hypertensio, tupakointi, sukurasitus, ylipaino) yhteys sydänkohtauksiin kuvataan
1955	LDL-pitoisuus havaitaan sepelvaltimotaudin riskitekijäksi
1973	Solun (ja veren) kolesterolipitoisuuteen vaikuttava LDL-reseptori löydetään
1976	Kolesolisynteesiä säätelevän HMG-CoA-reduktaasientsyymin estäjät (statiinit) keksitään
1981	Statiinien osoitetaan lisäävän LDL-reseptoreita in vivo
1985	Brown ja Goldstein saavat Nobelin palkinnon kolesterolitutkimuksistaan (mm. LDL-reseptori)
1987	Ensimmäinen statiini (lovastatiini) kliiniseen käyttöön
1994	4S-tutkimus julkaistaan: simvastatiinihoito pienensi sepelvaltimotautipotilaiden kokonaiskuolleisuutta
1997	Solun kolesterolipitoisuutta säätelevä järjestelmä (SREBP) löydetään
2003	PCSK9: tuhoaa LDL-reseptoreita
2012	Kliiniset tutkimukset PCSK9-estäjillä (lisäävät LDL-reseptoreita) aloitetaan

eikä tällä hetkellä ole erityistä näyttöä siitä, että pelkästään HDL-kolesterolia lisäävistä toiminnoista olisi hyötyä (6).

Tulkinta ei ole ongelmatonta – kokonaisriskin vaikutus

Nykytiedon valossa LDL ja sen kuljetama kolesteroli on siis ateroskleroosin keskeinen syytekijä: se luo pohjan, jolle muut valtimotautien riskitekijät laukaisevat kliinisen taudin. Ääripäinä ovat syntymästä saakka suuri (FH-tauti) tai pieni LDL-pitoisuus (PCSK9:n inaktivoiva ”loss of function”-mutaatio) ja sen mukaisesti valtimotauti kehittyy varhain tai ei ollenkaan. Muilla henkilöillä kokonaisriski muuttuu kliinisen taudin ilmaantumista (Kuvio).

Altistavan syytekijän (LDL) ja toisaalta edesauttavien ja laukaisevien tekijöiden (tupakointi, verenpainetauti, krooninen matala-asteinen tulehdus, ylipaino, diabetes jne.) sekoittuminen on syy moniin väärinkäsityksiin. On paradoksaalista, että vaikka lähes minnekä tahansa LDL-pitoisuuden pienentäminen pienentää valtimotautiriskiä, LDL voi epidemiologisissa tutkimuksissa ja yksilötasolla kuitenkin olla

huono riskinosoitin (6).

Keskeisiä syitä tähän ovat LDL-pitoisuuden muuttuminen elämän aikana ja muiden riskitekijöiden vaikutus. Vanhalla iällä mitattua LDL-pitoisuutta voivat pienentää piilevä syöpä tai gerastenia (hauraus-rainnausoireyhtymä), eikä ajankohtainen LDL-pitoisuus heijasta elämäaikaista valtimoiden ”kolesterolikuormaa”. Tupakoinnin askivuosien tapaan pitäisikin miettiä kolesterolivuosia (6). Lyhyellä tähtämellä kliinisen valtimotautitapahtuman puhkeamiseen vaikuttavat LDL:n ohella muut riskitekijät, ja hyvinvointiyhteiskunnissa LDL-pitoisuus on lähes aina riittävän suuri (>1,5 mmol/l) ateroskleroottisen valtimotaudin kehittymiseen (2).

Ateroskleroosin ja sen kliinisten komplikaatioiden estoon riittäisi mahdollisimman suuren osan elämästä pieninä pysyttelevä LDL-pitoisuus (primordial prevention). Tämän puolesta puhuvat niin japanilaiset väestötutkimukset (perinteisen ruokavalion aikaan) kuin PCSK9-geenin inaktivoivan mutaation kantajat. Kummunkaan eivät juuri sairastu sepelvaltimotautiin, vaikka muita tavanomaisia ris-

Taulukko 2. LDL-kolesteroliin liittyviä kysymyksiä vuonna 2015

Miten määrittää LDL-pitoisuutta – totunnainen Friedewaldin kaava, suora mittaus vai apoB?

LDL:n merkitys västötason seulonnassa – etenkin vanhoilla

Muitten lääkkeitten kuin statiinien (etsetimibi, CETP-estäjät) asema ja käyttö

LDL- tavoitetason merkitys preventiossa – onko matalampi aina parempi?

Eriyisen tehokkaan LDL-pitoisuuden pienentämisen turvallisuus – muun muassa PCSK9-estäjät

kitekijöitä (tupakointi, kohonnut verenpaine) olisikin mukana (2). Hyvinvointiyhteiskunnissa suurimmalla osalla LDL-kolesterolipitoisuus ylittää jo nuoruudesta lähtien arvon 1,5 mmol/l, eli ateroskleroosin syntyyn riittävä pitkäaikainen altistus on olemassa.

Kokonaisriski vai LDL-tavoite?

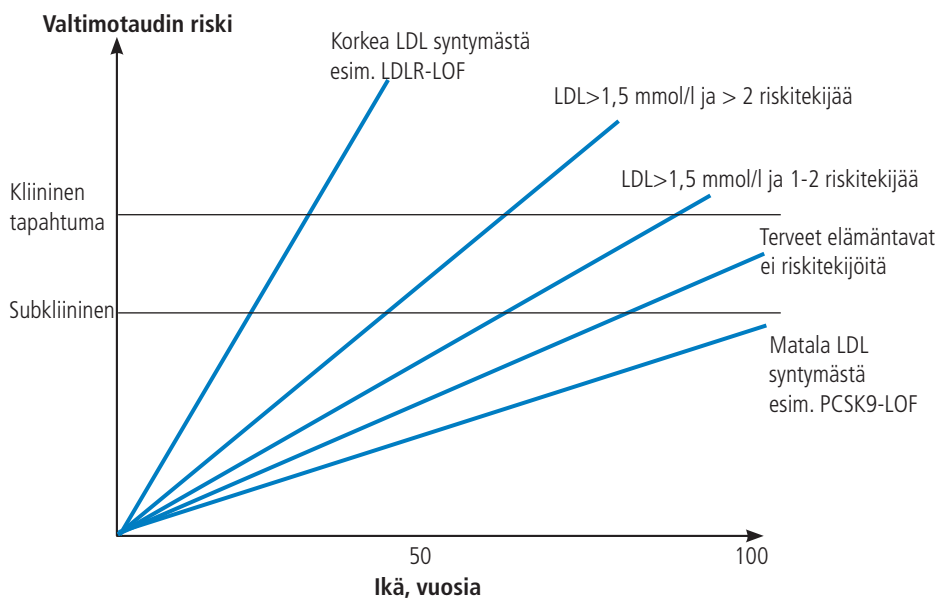
Kokonaisriskin arviointi tietysti auttaa poimimaan ne, joilla on lyhyellä tähtämellä suurin riski saada kliinisiä kohtauksia. Tämän takia uusissa amerikkalaisissa hoitosuosituksissa on luovuttu LDL-pitoisuustavoitteesta,

ja kokonaisriski määrittää sen, min-kälaista hoitoa suositellaan: pelkät elintavat, pieni tai suuri statiiniannos. Nykymaailmassa – jossa riskipotilaita on paljon – tämä johtaa statiinikäyttäjien määrän merkittävään lisääntymiseen, ja tämän mielekkyydestä väitelläänkin kiivaasti (6). LDL-tavoitteiden säilyttämisestä ei kaikissa hoitosuosituksissa ole suinkaan luovuttu, ei vähiten sen takia, että mittauksilla voidaan arvioida hoitoon sitoutumista. Toisaalta absoluuttisen riskin korostamisella hoidon perusteena on rajansa: kaikkein suurimman riskin potilaat – esimerkkinä pitkälle edennyttä sydä-

Kuvio. Kokonaisriski ja geneettinen alttius muoaa LDL:n ja valtimotaudin suhdetta

LDLR-LOF = LDL reseptorin puutos: suuri veren LDL-kolesterolipitoisuus syntymästä lähtien

PCSK9-LOF = LDL-reseptoreita tuhoavan PCSK9-puutos: matala pieni veren LDL-kolesterolipitoisuus syntymästä lähtien



men- tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat – eivät enää hyödy LDL-pitoisuuden pienentämisestä statiinihoidolla. Mutta eihän ruostesuojauskaan auta läpiruostuneeseen autoon!

Vähän varhain vai paljon myöhään?

Ateroskleroosin estämisen kannalta olisikin oleellista pitää veren LDL-kolesterolitase matalana nuoresta pitäen. Tiukalla kasvisruokavaliolla ja liikunnalla se onnistuisi useimmille teoriassa, mutta ei kuitenkaan käytännössä hyvinvointiyhteiskunnassa. Varhain aloitettu pieniannoksinen statiini, joka matkisi PCSK9:ää inaktivoivaa mutaatiota, olisi ratkaisu, jota medikalisaatiota pelkäävät kiivaasti kritisoivat. Seurauksena on nykykäytäntö, jossa lääkehoidon aloitus painottuu myöhäiseen keski-ikään – jopa vanhuuteen (8) – ja preventiotulokset jäävät huonommiksi. Tätä kompensoisi nykyistä tehokkaampi LDL-pitoisuuden pienentäminen, joka voidaan saavuttaa PCSK9-estäjillä, mutta hyvin alhaisten LDL-tasojen turvallisuus esimerkiksi kognition ja aivoverenvuotojen kannalta on varmistettava kliinisisä tutkimuksissa.

LDL-pitoisuuden hoito – vanhaa ja uutta

Ei ole ihme, että toistaiseksi tehokkaimmat ja massiivisen kliinisen näytön omaavat statiinit ovat olleet hoidollinen ja myös taloudellinen menestys. Käytännössä statiinihoito kuitenkin aloitetaan ateroskleroosin kehittymisen kannalta yleensä varsin myöhään, eikä riittävän tehokkaita annoksia joko käytetä tai ne eivät tehoa. Vaikka hoito on nykyisellään hyvin halpaa, etenkin primaaripreventiossa hoito usein lopetetaan joko luuloteltujen tai todellisten haittavaikutusten takia. Toisaalta suuressa käyttäjäjoukossa myös harvinaisempien haittavaikutusten määrä on suuri.

Tilausta on siis uusille, helpokäyttöisille ja LDL-kolesterolipitoisuutta vielä tehokkaammin pienentäville lääkkeille (4). Erityisen kiinnostavia ovat PCSK9-proteiinin toiminnan estäjät, joita voidaan pitää LDL-kolesterolipitoisuuden pienentämisen täsmähoitona. Hoidossa matkitaan harvinaista luonnon eksperimenttia, mutaatiota, jossa PCSK9-proteiinin toiminnan esto lisää LDL-reseptorien määrää ja näin pienentää voimakkaasti plasman LDL-pitoisuutta. Etuna on biologisen lääkkeen ihonalainen annostelu 1–2 kertaa kuukaudessa, mikä saattaa kohentaa hoitoon sitoutumista. Alustavat tiedot viittaavat valtimotautien vähentymiseen jo vuoden hoidon aikana (9), mutta varmempaa tietoa PCSK9-estäjien vaikutuksista odotetaan meneillään olevista päätetapahtumatutkimuksista, joihin osallistuu 60 000 potilasta ympäri maailmaa.

Lopuksi

Ajoittain on väitetty, että kolesterolin ja LDL:n raja- ja tavoitearvoja hinataan suosituksissa tarkoituksellisesti ja jopa kaupallisin perustein alaspäin. Väite on perusteeton, jos ajatellaan asiaa valtimoiden patofysiologian kannalta. Jo 1970-luvulla – siis ennen statiiniaikaa – arvioitiin, että solujen toiminnan kannalta selvästi alle 1 mmol/l:n LDL-taso on riittävä, ja ateroskleroosiprosessi etenee, kun pitoisuus ylittää 1,5 mmol/l:n (2). Tämän tason alittamiseen ei ole luotettavasti todettu liittyvän erityisiä haittojakaan, joskin asia saa lisävalaistusta, kun meneillään olevista PCSK9-tutkimuksista saadaan lisätietoa.

Kirjallisuutta

1. Palomäki A, Kovanen PT. LDL-kolesterolin luonnonmukainen pitoisuus on saavutettavissa turvallisesti. *Duodecim* 2006;122:1747–56.
2. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 2015;161:161–172.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9.
4. Matikainen N. Hyperkolesterolemian uudet hoitovaihtoehdot. *Suom Lääkäril* 2014;69:303–9.
5. Roberts WC. It's the cholesterol, stupid! *Am J Cardiol* 2010;106:1364–6.
6. Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet* 2014;384:607–17.
7. Kovanen P, Strandberg T, Huovinen M. Totuus kolesteroista. *Helsinki: WSOY* 2011.
8. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hyperkolesterolemia. *JAMA* 2014;312:1136–44.
9. Stone NJ, Lloyd-Jones DM. Lowering LDL cholesterol is good, but how and in whom? *N Engl J Med* 2015;372:1564–5.

Sidonaisuudet

Erialaista koulutus-, konsultaatio- ja tutkimusyhteistyötä kaikkien kolesterolilääkkeitä valmistavien yritysten (Amgen, AstraZeneca, MSD, Pfizer, Orion, Sanofi ym.) kanssa. Tekijänpalkkio (WSOY, Duodecim). Osakeomistus (Orion). Dyslipidemian Käypä hoito -työryhmän jäsen, Sydänliiton Sydänmerkki-ryhmän jäsen.

Rosuvastatin Orion 5 mg, 10 mg, 20mg ja 40 mg tabletti

Vaikuttava aine: Rosuvastatiini. **Käyttöaiheet:** Primaarisen hyperkolesterolemian (tyyppi Ila mukaan lukien heterotsygotinen familiarinen hyperkolesterolemia) tai sekamuotoisen dyslipidemian (tyyppi IIb) hoito ruokavalion ohella, kun ruokavaliolla ja muilla lääkkeettömällä keinolla (kuten liikunnalla, laihdutuksella) ei saavuteta riittävää vaikutusta. Homotsygotinen familiarinen hyperkolesterolemia ruokavalion ja muiden rasva-arvoja alentavien hoitojen (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos muut hoidot eivät sovellu. Cv-tapahtumien esto, kun potilaalla arvioidaan olevan suuri ensimmäisen cv-tapahtuman riski, lisähoitona muiden riskitekijöiden korjaamiseen. **Annostus:** Suositeltu aloitusannos on 5 tai 10 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joille ei ole aikaisemmin määrätty statiineja sekä potilaille, joille toinen HMG-CoA-reduktaasin estäjä vaihdetaan rosuvastatiiniin. Annosta voidaan tarvittaessa säätää seuraavalle tasolle neljän hoitovikoin jälkeen. Erikoislääkärin konsultointi on suositeltavaa, kun 40 mg:n lääkitys aloitetaan. Voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa, joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys rosuvastatiinille tai valmisteen apuaineille, aktiivinen maksasairaus, mukaan lukien tuntemattomasta syystä korkea seerumin transaminaasiarvot, ja jos joku transaminaasiarvo ylittää kolme kertaa viitealueen ylärajan, vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min), myopatia, samanaikainen siklosporiniinlääkitys, raskaus ja imetys sekä hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen potilaille, joilla on myopatialle/rabdomyolysille altistavia tekijöitä. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset:** Munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita 40 mg:n annosta saaville. Luustolihasvaikutuksia, kuten lihassärkyä, myopatiaa ja harvoin rabdomyolysia, on raportoitu ilmeneen, erityisesti yli 20 mg:n annoksilla. Hoitoa ei tule aloittaa, jos CK-taso on yli 5x viitealueen ylärajan. Potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan heti, jos hoidon aikana ilmenee selittämätöntä lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia, etenkin jos nämä ovat liittyneet pahoinvointiin tai lämmönnousuun. Gemfibrotsiiliin ja joidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikaisen käytön on todettu lisäävän myopatian riskiä. Ei tule käyttää jos potilaalla on akuuttiin, vakavaan myopatiaan viittaavia oireita tai rabdomyolysista johtuvaan munuaisvaurioon kehittymiseen altistavia tekijöitä. Varovaisuutta tulee noudattaa potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on maksasairaus anamneesissa. Maksakokeita suositellaan ennen hoidon aloittamista ja kolme kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu joidenkin statiinien pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Statiinit luokkana saattavat nostaa verenokeria, ja joillakin potilaille joilla diabeteksen puhkeamisen riski on suuri, ne saattavat aiheuttaa hyperglykemiaa. Ei tule käyttää potilaille, joilla on harvinaisen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiipuutos tai glukosidi-galaktoosi-imetyymishäiriö. Sisältää väriaineita E129 ja E110, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita. **Yhteisvaikutukset:** Siklosporiniin suurentaa rosuvastatiinin AUC-arvoa 7-kertaiseksi. Rosuvastatiini samanaikaisesti varfariinin kanssa saattaa suurentaa INR-arvoa. Gemfibrotsiili nostaa rosuvastatiinin Cmax- ja AUC-arvot 2-kertaisiksi. Jos annetaan HMGCoA-reduktaasin estäjien kanssa samanaikaisesti gemfibrotsiilia, fibraattia tai niasiiniä (1 g/vrk) suurenee myopatian riski. Proteaasin estäjien käyttö voi suurentaa voimakkaasti rosuvastatiinin pitoisuutta. Alumiini- ja magnesiumihydroksidia sisältävä antasidisuspensio laskee rosuvastatiinin pitoisuutta plasmassa. Erytromysiini pienentää rosuvastatiinin AUC-arvoa ja maksimipitoisuutta. Rosuvastatiinin ja oraalisten ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö suurensi etinyliestradiolin ja norgestreelin AUC-arvoa. Itrakonatsoli suurentaa rosuvastatiinin AUC-arvoa. **Raskaus, imetys ja fertiili-teetti:** Vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana. Fertiilissä iässä olevien naisten on syytä käyttää asianmukaista ehkäisyä. **Haittavaikutukset:** Yleiset; diabetes mellitus, päänsärky, heitehuimaus, ummetus, pahoinvointi, vatsakipu, lihassärky, voimattomuus. **Pakkaukset ja hinnat** (vrh sis. alv) 1.5.2015: 5 mg 28 tabl. 11,39 €, 10 mg 28 tabl. 20,26 €, 98 tabl. 59,99 €, 20 mg 28 tabl. 30,28 €, 98 tabl. 66,78 €, 40 mg 98 tabl. 125,35 €. **Korvattavuus:** Peruskorvattava hyperkolesterolemian hoidossa. **Alempi erityiskorvaus** (65%) (211, 206). **Reseptilääke.** **Lisätiedot:** Pharmacia Fennica ja aesculapius.fi.

05/2015

ORION
PHARMA

Hyvinvointia rakentamassa

Toimituksen oikaisu: Erikoislääkäri-lehdessä nro 1/2015 *Painehaavavirhe ja makuuvalustojen käyttö* -artikkelin kuvaan 3. on tullut painovirhe. Kohta "3. heinäkuuta" pitää olla "3/7."