



Solvita Zibene,
farmaceite

STATĪNU LIETOŠANA VECĀKIEM CILVĒKIEM

Statīni (hidroksimetilglutaril-koenzīma A reduktāzes inhibitori) ir vienas no populārākajām zālēm pasaulē. Īpaši plaši tos lieto cilvēki pēc 65 gadu vecuma. Attīstītajās valstīs viņu ir vismaz 40%.

Statīni mazina kardiovaskulāro slimību biežumu un mirstību pacientiem ar koronāru sirds slimību. Konstatēts, ka statīnu lietošana lielākā devā vai stiprākas to ķīmiskās versijas neietekmē šo zāļu efektivitāti, bet paaugstina dažu blakņu – miopātijas un atmiņas vājināšanās – risku.

To der atcerēties, jo statīnu lietotāju īpatsvars palielinās līdz ar vecumu. Mainās arī līdzsvars starp vēlamo statīna darbību un nevēlamo

izpausmju risku. Pēdējā laikā konstatēts, ka liels pacienta gadu skaits pats par sevi ir statīnu ierosināto blakņu riska faktors, jo šiem cilvēkiem ir vājāka organisma pielāgošanās iespējamām blaknēm (1).

Vecākiem cilvēkiem vairāk var izpausties sekundāri veselības traucējumi, turklāt jāreķinās, ka šie slimnieki parasti vienlaikus lieto vairāk zāļu nekā vidusmēra statīnu lietotāji, kas piedalās klīniskos pētījumos. Ordinējot statīnus šai pacientu grupai, speciālistiem regulāri jāvērtē konkrētajam cilvēkam optimālā deva, kā arī ārstniecības mērķu un potenciālā riska un kaitējuma nozīmīgums. Sirmā vecumā īslaika ieguvums (centieni saglabāt atmiņu un izvairīties no sadzīves ievainojumiem) kļūst svarīgāks par ilglaika mērķiem, piemēram, kardiovaskulāro slimību profilaksi un pat dzīvildzes prognozes uzlabošanu.

STATĪNU DARBĪBAS EFEKTIVĪTĀTE

Vispārzināms, ka vecākiem cilvēkiem jāsadzīvo ar augstāku kardiovaskulāro slimību risku. Tomēr epidemioloģiskā statistika liecina, ka koronārās sirds slimības relatīvais risks tiek saistīts ar augsta holesterīna līmeņa pazemināšanos, pieaugot nodzīvoto gadu skaitam (2). Turklāt lielā vecumā sāk izpausties pretēja attiecība starp augstu holesterīna līmeni asinīs un insulta risku (3). Apkopotie dati ir arī pietiekami pretrunīgi par sakaru starp augstu holesterīna līmeni un mirstību no nekardiovaskulārām kaitēm.

Kardiovaskulārās slimības

Vislabāk statīni palīdz tiem pacientiem, kam jau diagnosticēta koronārā sirds slimība un nepieciešams ievērot lēmumu risku mazinošu dzīvesveidu un ārstēšanu. 65 – 82 gadu vecu pacientu, kam jau ir koronārā sirds slimība, metaanalīze atklāja, ka mirstība bija krietni zemāka (15,6% pret 18,7%) tai pētījumu grupā (5 gadu garumā), kas lietoja statīnus, nekā placebo grupā. Šie skaitļi pielīdzināmi situācijai, kurā 28 indivīdi piecus gadus tiek ārstēti, lai izglābtu vienu dzīvību. Apmēram 25% klīnisko pētījumu dalībnieku bija sievietes. Vecāki cilvēki ar trauslu veselību tika izslēgti no rezultātu apkopošanas orgānu disfunkcijas vai citu pavadslimību veicinošu riska faktoru dēļ (4).

Konstatēts, ka vecākiem cilvēkiem statīnu lietošanas efektivitāte primārā kardiovaskulāro slimību profilaksē ir neskaidra. Šķiet, ka vēlmais tiek sasniegts, lietojot statīnus vismaz piecus gadus, turklāt, salīdzinot ar placebo grupu, pirmā gada laikā ir minimāls guvums (5). Vērtējot šos rezultātus, ārstam tomēr der pārdomāt par pacienta potenciālo dzīvildzi, pieņemot lēmumu sākt vai turpināt statīnterapijas kursu.

Pētījumi par statīnu nozīmi sekundārā profilaksē pacientiem, kam jau diagnosticēta cerebrovaskulāra slimība, liek domāt, ka statīnu lietošana mazina išēmiska insulta recidīvu, bet paaugstina hemorāģiskā insulta risku (5).

Citi klīniskie rezultāti

Pašreiz pieejami ierobežoti dati par statīnu ietekmi uz citiem vecāku cilvēku veselības traucējumiem, piemēram, nespēku, izziņas

funkciju, atmiņas pasliktināšanos un kavētu informācijas uztveri. Epidemioloģiskie dati liecina, ka statīnu lietošanu nevajadzētu saistīt ar pakāpenisku nespēka pastiprināšanos veciem cilvēkiem. Spēka vājināšanās pakāpeniski gadu gaitā palielinās un vērtējama par patstāvīgu nelabvēlīgu klīnisku rezultātu riska faktoru. Nespēks izpaužas ar ātru nogurdināmību, neplānotu masas zudumu (netiek ievērota nekāda diēta) un vāju rokas tvēriena spēku. Nesen tika pētīta sakarība starp statīnu lietošanu, sabiedriskumu un mirstību, vērtējot ķermeņa nespēka izpausmes nestrādājošiem pensionētiem vīriešiem, kas sasnieguši 70 gadu vecumu un vairāk. Netika atrasta nekāda saistība starp statīnu lietošanu un problēmām, kas ietekmētu vecāku cilvēku saskarsmi ar sabiedrību, uzvedības īpatnības vai nāves gadījumus (6).

Novērojuma pētījumi atklāj pretrunīgus rezultātus saistībā ar statīnu regulāru lietošanu un muskuļu masu, spēku un funkciju izpildi. Tas pats novērots randomizēto pētījumos par statīnu iespējamo ietekmi uz indivīda izziņas spējām. Pacientiem, kam diagnosticēta demence, statīnu lietošana būtiski neietekmē izziņas spēju vājināšanos, vispārējas informācijas uztveri, ikdienas uzvedību un aktivitātes. Pilotpētījums liecina, ka statīnu lietošanas pārtraukšana uzlabo ar Alcheimera slimību slimojošo izziņas funkciju. Turklāt statīnu lietošanas atjaunošana vājina šo funkciju (7, 8).

Statīna deva

Metaanalīzes liek domāt, ka 80% statīna holesterīna līmeni pazeminošā efekta nodrošina puse tā maksimālās devas (9). Šķiet, ka vecākiem cilvēkiem statīnu efektivitāte attiecībā uz miokarda infarkta un iespējamās nāves sekundāro profilaksi izpaužas kā konkrētās zāļu grupas iedarbība, jo nav konstatēta atšķirība starp stipras un vājākas iedarbības statīniem. Pētījumos tika lietots arī tāds aizstājmarķieris kā zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns, kas parasti nav domāts vecāku cilvēku veselības aprūpei. Epidemioloģiskie dati liecina, ka zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna devas maiņa un ietekme uz koronārās sirds slimības relatīvo risku vājinās, pieaugot pacientu gadu skaitam (10).

1. tabula. Statīnu blakusparādības attiecībā uz muskuļiem (1)

Simptomi	Klīniskās izpausmes	Izplatība
Mialģija	Muskuloskeletālās sāpes bez kreatinīnkināzes līmeņa pieauguma	5 – 10% klīnisko pētījumu dalībnieku
Miozīts	Muskulatūras simptomi ar paaugstinātu kreatinīnkināzes līmeni	0,1 – 0,2% klīnisko pētījumu dalībnieku
Rabdomiolīze	Izteikti muskulatūras simptomi ar vairāk par 10 reizēm virs normas paaugstinātu kreatinīnkināzes līmeni, mioglobīnūrija, vājinātas nieru funkcijas	Reti

STATĪNU LIETOŠANAS BLAKNES

Apkopotie dati vedina domāt, ka ar statīnu lietošanu saistītās blaknes izpaužas atkarībā no to devas un ķīmiskās struktūras. Vispārējo blakņu – miopātijas un aknu enzīmu līmeņa pieauguma – biežums tiek saistīts ar lietotā statīna iedarbības stiprumu un ilgumu. Tas savukārt atkarīgs no statīna devas, mijiedarbības ar citām zālēm un individuālām pacienta īpatnībām, piemēram, ģenētiskās daudzveidības. Individidam novecojot, mazinās ķermeņa masa, īpaši muskuļu apjoms, vājinās nieru un aknu funkcionālā darbība. Tāpēc viena un tā pati statīna deva vecākam cilvēkam izpaudīsies ar ilgstošāku iedarbību nekā jaunākiem indivīdiem.

Muskulatūras simptomātika

Visplašāk izplatītā blakne, kas ierobežo statīnu lietošanu, ir muskulatūras simptomi – mialģija, miozīts un dzīvībai bīstamā rabdomiolīze (sk. 1. tab.). Muskulatūras simptomātikas risks ir tieši proporcionāls lietotā statīna devai.

Muskuļu bojājumu risks pēc statīnu lietošanas paaugstinās tiem pacientiem, kas ir pārsnieguši 70 gadu vecumu, kombinācijā ar vairāku zāļu vienlaicīgu lietošanu, vairākām papildslimībām un sarkopēniju – muskuļu masas zudumu un muskuļu spēka mazināšanos (sk. 2. tab.).

Iespējams, ka statīnu izraisītā miopātija vairāk skar vecākus cilvēkus, kam ir ierobežotas muskuļu un kaulu rezerves, nekā jaunākus

2.tabula. Ar vecumu saistīti faktori, kas palielina rabdomiolīzes risku, lietojot statīnus (1)

Riska faktors	Mehānisms	Saistība ar lielāku vecumu	
Vienlaikus lietotas zāles	Farmakokinētiska zāļu mijiedarbība ietekmē statīnu darbības ilgumu Farmakodinamiska zāļu mijiedarbība veicina miopātiju	Vienlaikus tiek lietotas vairākas zāles	
Slimības	Nieru un aknu darbības vājināšanās	Vājinātas nieru un aknu funkcijas	
	Hipotireoze	Ierosina miopātiju	Pieaug vairāku vienlaicīgu slimību skaits un sarežģītība
	Smaga pamatslimība	Palēnina vielmaiņu, paildzina statīnu darbību un var ierosināt miopātiju	Paaugstināta iespējamība līdz ar gadu skaita pieaugumu
Maza ķermeņa masa	Paildzina iedarbību un mazina muskuļu masu	Masas mazināšanās uz muskuļu masas rēķina, nespēks	

individus, kam parasti ir lielāka muskuļu masa, spēks un kustību intensitāte.

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

0,5 – 2% pacientu, kas lieto statīnus, konstatē paaugstinātu aknu transamināžu līmeni. Paaugstināšanās līmenis atkarīgs no zāļu devas. Cik liela klīniska nozīme ir šim faktam, nav skaidrs, bet ļoti reti tiek konstatēta aknu bojājumu attīstība. Transamināžu līmenis var normalizēties, ja mazina lietojamā statīna devu. Ja pacients atjauno šo zāļu lietošanu vai atkal tiek palielināta deva – ne vienmēr aknu transamināžu līmenis atkal paaugstinās. Pacienta gadu skaita ietekme uz aknu bojājumu veicināšanu, lietojot statīnus, nav skaidra. Palielinoties cilvēka gadu skaitam, palielinās arī aknu bojājumu risks, lietojot noteiktas zāles: piemēram, nesteroidālos pretiekaisuma līdzekļus. Savukārt attiecībā uz paracetamola lietošanu šai vecumgrupā aknu bojājumu risks mazinās. Pieaugušiem tiek pieņemts, ka vidēji stipru aknu bojājumu gadījumā aknu enzīmu līmenis vismaz 2,5 reizes pārsniedz normu, bet smagu bojājumu gadījumā – 5 reizes. Veciem cilvēkiem šie rādītāji ir mazāki, jo viņiem gadu gaitā aknu masa ir mazinājusies par 30% (11).

Citas blaknes

Tās visbiežāk skar gastrointestinālo sistēmu – vēdersāpes, aizcietējums un slikta dūša. Reta, bet nopietna statīnu lietošanas blakne ir atgriezeniskā perifēriskā neiropātija.

Pēdējā laikā saņemti ziņojumi, ka statīnu lietošana veicina diabēta risku. 2. tipa diabēts visvairāk izpaužas vecākiem cilvēkiem un tiem, kas lieto lielāku statīnu devu un efektīvāku aktīvo vielu (12).

Pētījumos atklāti atgriezeniski izziņas bojājumi pacientiem, kas lieto statīnus un pārstāv divas klīnisko pētījumu grupas: tos, kam iepriekš izziņas funkcijas traucējumi netika konstatēti, un tos, kam šie traucējumi jau tika konstatēti. Šie rezultāti pamudināja ASV Zāļu un pārtikas pārvaldi (FDA) mainīt zāļu aprakstos ievietoto informāciju. Šo politiku pārskatījušas arī citas valstis (13, 14).

Samērā nesen tika veikts randomizēts kontrolēts klīniskais pētījums, kurā piedalījās jaunāki pacienti. Salīdzinot ar placebo grupu,

statīnu lietotāju grupā tika konstatēts, ka zūd enerģija un kļūst izteiktāks nogurums pēc fiziskas piepūles. Šīs izpausmes cilvēki sāka just pēc pusgada statīnu kursa. Šāda statīnu blakne būtiski var ietekmēt vecāku cilvēku dzīvesveidu, jo viņu funkcionālās rezerves ir ierobežotas (15).

ZĀĻU MIJEDARBĪBA

Gemfibrozils ir zāles, kas visbiežāk kombinācijā ar statīniem ierosina miopātiju. Vienlaikus lietojot šīs abas zāles, tiek inhibēta statīnu iekļūšana aknās ar organisko anjonu transporta polipeptīdu 1B1 un to biopārveidošanās ar glikuronidāzes palīdzību. Mazāks miopātijas risks konstatēts, vienlaikus lietojot citus fibrātus un statīnus, jo nenotiek famakokinētiska mijiedarbība.

Jāatceras, ka atorvastatīna un simvastatīna darbību inhibē citohroma P450 3A4 inhibitori, piemēram, makrolīdu antibiotikas, amiodarons, līdz ar to paaugstinot blakņu risku (16).

KAD BŪTU JĀPĀRTRAUC LIETOT STATĪNUS?

Ja veselības aprūpes speciālisti un pacienti pēc analīžu rezultātiem un lietotāja pašsajūtas saprot, ka statīnu lietošana nav sniegusi gaidīto efektu, turklāt risks ir lielāks par potenciālo ieguvumu, ārstēšanas kurss būtu pārtraucams. Statīnu lietošana būtu atceļama, ja

- potenciālais veselības uzlabojums vairs nav klīniski saistošs. Tiem pacientiem, kam izpaužas izteikta fizisko un garīgo funkciju vājināšanās vai kas dzīvo savu pēdējo mūža gadu, terapeitiskie mērķi bieži tiek mainīti no preventīviem uz paliatīviem. Šādā gadījumā kardiovaskulārai lēkmei vai mirstībai vairs nav lielas nozīmes;
- pacientam izpaužas blaknes – miozīts, rbdomiolīze vai nopietni aknu bojājumi;
- pacientam izpaužas īslaicīgi simptomi, kas līdzinās statīnu lietošanas blaknēm un var būt saistīti ar statīna darbības ilguma pārmaiņām – mialģija, vidējs vai liels aknu enzīmu līmeņa

paaugstinājums, izziņas funkciju traucējumi vai nogurums;

- pacientam jālieto zāles, kas mijiedarbojas ar statīniem, paaugstinot toksiskuma risku.

Kvalitatīvas veselības aprūpes gadījumā būtu pārdomājama statīnu lietošanas pārtraukšana pirms pilnīgas pacienta veselības stāvokļa vērtēšanas, ko veic vispārējās prakses ārsts, pacientam dodoties vai izrakstoties no slimnīcas. Šai procesā aktīvi var darboties farmaceits, kas pārskata ārstniecības shēmas.

SECINĀJUMI

Klīniskie pētījumi pierāda, ka statīnu lietošana sniedz pozitīvu efektu sekundārā koronārās sirds slimības profilaksē vecākiem cilvēkiem. Tomēr jāreķinās, ka statīnu lietošana šai vecumgrupā veicina dažu raksturīgu blakņu risku, visbiežāk tā ir miopātija. Tāpēc būtu saprātīgi vērtēt iespējamo guvumu kardiovaskulāro slimību profilaksē un potenciālās blakņu izpausmes.

Randomizēto klīnisko pētījumu, kuros piedalījās gan ar slimībām nomocīti, gan veselīgi vecāki cilvēki, rezultāti vedina uzskatīt, ka tradicionālo ārstniecības pieeju varētu koriģēt. Turklāt jāņem vērā, ka attīstītajās valstīs šīs iedzīvotāju grupas īpatsvars palielinās.

Vecāku cilvēku veselības aprūpe tiek attīstīta, balstoties uz savlaicīgām veselības prognozēm un biežu atkārtotu pacienta fizioloģisko funkciju vērtēšanu, esošo slimību novērošanu un prioritāšu apzināšanos atbilstoši pacienta gadu skaitam. **MM**

Vēres

1. Hilmer S., Gnjidic D. *Statins in older adults. Aust. Prescr.*, 2013; 36: 79–82.
2. Kronmal R. A., Cain K. C., Ye Z., Omenn G. S. *Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. Arch. Intern. Med.*, 1993; 153: 1065–1073.
3. Lewington S., Whitlock G., Clarke R., Sherliker P., Emberson J., Halsey J. et al. *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: 1829–1839.
4. Afilalo J., Duque G., Steele R., Jukema J. W., De Craen A. J., Eisenberg M. J. *Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical Bayesian meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008; 51: 37–45.
5. Baigent C., Keech A., Kearney P. M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C. et al. *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet*, 2005; 366: 1267–1278.
6. Gnjidic D., Le Couteur D. G., Blyth F. M., Trivison T., Rogers K., Naganathan V. et al. *Statin use and clinical outcomes in older men: a prospective population-based study. BMJ Open*, 2013; 3: e002333.
7. McGuinness B., O'Hare J., Craig D., Bullock R., Malouf R., Passmore P. *Statins for the treatment of dementia. Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010; 8: CD007514.
8. Padala K. P., Padala P. R., McNeilly D. P., Geske J. A., Sullivan D. H., Potter J. F. *The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on cognition in patients with Alzheimer's dementia: a prospective withdrawal and rechallenge pilot study. Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, 2012; 10: 296–302.
9. Law M. R., Wald N. J., Rudnicka A. R. *Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ*, 2003; 326: 1423.
10. Zhou Z., Rahme E., Abrahamowicz M., Tu J. V., Eisenberg M. J., Humphries K. et al. *Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. CMAJ*, 2005; 172: 1187–1194.
11. Pasternak R. C., Smith S. C. Jr., Bairey-Merz C. N., Grundy S. M., Cleeman J. I., Lenfant C. *ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. Circulation*, 2002; 106: 1024–1028.
12. Sattar N., Preiss D., Murray H. M., Welsh P., Buckley B. M., De Craen A. J. et al. *Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet.*, 2010; 375: 735–742.
13. Evans M. A., Golomb B. A. *Statin-associated adverse cognitive effects: survey results from 171 patients. Pharmacotherapy*, 2009; 29: 800–811.
14. Wagstaff L. R., Mitton M. W., Arvik B. M., Doraiswamy P. M. *Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. Pharmacotherapy*, 2003; 23: 871–880.
15. Golomb B. A., Evans M. A., Dimsdale J. E., White H. L. *Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. Arch. Intern. Med.*, 2012; 172: 1180–1182.
16. *Fatal rhabdomyolysis following voriconazole and simvastatin, Aust. Prescr.*, 2012; 35: 88–89.