

# STATĪNU TERAPIJA – IEGUVUMI UN IESPĒJAMIE RISKI

## III daļa

Statīnu iedarbības efekts uz ZBLH kā galveno AKVS patofizioloģiju izraisošo faktoru un šajā saistībā primāro un recidivējošo AKVS notikumu mazināšanu nav diskutējams [30].



**Andrejs Kalvelis,**

RSU profesors

«Statīni ir pirmās izvēles medikamenti, lai sasniegtu aterogēnā holesterīna optimālu līmeni augsta riska pacientiem.»

### IEGUVUMI NO STATĪNU LIETOŠANAS

Paaugstināts plazmas zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBLH) līmenis ir aterosklerozes attīstības iemesls. Tā pazemināšana aptur aterosklerozes progresēšanu, stabilizē pangu un uzlabo klīniskos iznākumus pacientiem ar aterosklerotisko kardiovaskulāro slimību (AKVS) [1, 2].

Eiropas vadlīnijās [1, 2] statīnus rekomendē kā izvēles preparātus ZBLH mazināšanā un AKVS profilaksē. Statīni ir pirmās izvēles medikamenti, lai sasniegtu aterogēnā holesterīna optimālu līmeni augsta riska pacientiem [35]. Pazeminot ZBLH, statīni mazina ar AKVS saistīto saslimstību un mirstību, kā arī vajadzību veikt koronāro intervenci. Ir pretrunīgi dati par statīnu pleiotropiem (pretiekaisuma un antioksidatīviem) efektiem un to klīnisko nozīmi [1]. Statīni mazina KV un kopējo mirstību gan primārajā, gan sekundārajā profilaksē abiem dzimumiem visās vecuma grupās [1]. Pazeminot ZBLH par 1,0 mmol/l, var samazināt mirstību no AKVS un nefatālu miokarda infarktu par 20–25%. Lielā metaanalīzē (26 pētījumi, 170 000 pacientu) atklāts, ka ZBLH pazemināšana par 1,0 mmol/l kopējo mirstību samazināja par 10%, bet kardiovaskulāro (KV) mirstību – par 20%. Lielie koronārie notikumi samazinājās par 23%, bet insulta risks – par 17% [1].

Lietojot statīnus maksimālās devās, ZBLH līmeni un AKVS notikumus var mazināt līdz 50%, kā arī aizkavēt vainagartēriju aterosklerozes progresēšanu un veicināt pat tās regresiju. Tomēr tik lielu efektu parasti nesasniedz statīnu lietošanas sliktas līdzestības dēļ saistībā ar to

efekta interindividuālo variabilitāti uz ZBLH, kā arī no ZBLH neatkarīgiem statīnu efektiem un blaknēm [8, 22]. Metaanalīze ir pierādījusi, ka statīnu spēja samazināt ZBLH un mazināt KV risku ir atkarīga no to devas; tā ir atšķirīga dažādiem preparātiem un ar izteiktām interindividuālām variācijām. Atbildes reakcija uz terapiju ir individuāla, tāpēc ārstēšanas laikā jāmonitorē efekts uz ZBLH [1]. Būtībā efektu uz notikumiem nosaka nevis deva, bet preparāta spēja mazināt ZBLH konkrētam pacientam [11].

Holesterīna līmeņa pazemināšana, lietojot statīnus, ir izmaksu efektīva ļoti augsta un augsta riska pacientiem [1, 36]. Labums no statīniem AKVS notikumu profilaksē un lielāks ieguvums ir sekundārajā profilaksē.

### Īpaši augsta riska grupas, kam nepieciešama intensīvāka un neatlaidīgāka statīnu lietošana

Ieguvums ir lielāks, jo augstāks kopējais AKVS risks, īpaši tad, ja ir:

- akūti notikumi (akūts koronārais sindroms, ne-kardioembolisks išēmisks insults, revaskularizācija), bet īpaši, ja AKVS notikumi ir atkārtoti;
- hroniska AKVS ar citiem RF, īpaši CD vai dislipidēmiju;
- vairāku baseinu AKVS;
- izteikta augsta riska ateroskleroze (koronāro artēriju stumbra stenozē, 3 koronāro artēriju slimība, piemēram, liela nestabila panga miega artērijā u. c.);
- CD ar mērķa orgānu bojājumu, piemēram, proteinūriju;
- augsts ZBLH līmenis, īpaši ģimenes hiperholesterinēmija ar klīnisku AKVS;
- ģimenes hiperholesterinēmija bez klīniskas AKVS, bet ar RF (CD,

smēķēšana, AH, priekšlaicīga AKVS pirmās pakāpes radinieki, vecums >40 gadu, lipoproteīns(a) >50 mg/dl).

**Primārajā profilaksē** mazas/mērenas statīnu devas (mērenas devas, piemēram, atorvastatīns 10–20 mg vai rosuvastatīns 5–10 mg) arī mazina AKVS notikumu iespējamību un mirstību 40–75 gadu vecuma grupā pacientiem, kuriem ir viens vai vairāki RF (dislipidēmija, CD, AH vai smēķēšana) vai aprēķinātais risks >10% (īpaši, ja ir CD vai dislipidēmija). Nav pietiekamu pierādījumu par lielu devu lietošanas efektivitāti primārajā profilaksē, izņemot pacientus ar primāro ģimenes hiperholesterinēmiju [11].

### STATĪNU NEPANESĪBA (SN) UN NEVĒLAMIE EFEKTI

Statīni ir starp plašāk lietotajiem preparātiem Rietumu pasaulē, un to lietošana 20 gadu laikā (no 1988. līdz 2008. gadam) ir pieaugusi vairāk nekā 20 reizi [22]. Statīnus labi panes, un tie ir droši, tomēr jāreķinās, ka statīniem iespējami arī nevēlamie efekti [1]. Jo lielāka deva, jo lielāka efektivitāte, bet diemžēl arī izteiktāki nevēlamie efekti. Ja statīni indicēti, mazu/mērenu statīnu devu nevēlamie efekti ir nelieli. Randomizētie pētījumi liecina, ka tie neasociējas ar audzēju risku, nozīmīgu aknu enzīmu daudzuma palielināšanos, smagiem muskuļu simptomiem, kaut gan, lietojot lielas devas, ir saistība ar CD risku [11].

Statīnu drošības problēmas saistītas ar muskuļiem, aknām un CD risku [35]. Nozīmīgākie pierādījumi par statīnu blaknēm ir alaninamīnotransferāzes (ALT) palielināšanās, kas vairākumā gadījumu ir atgriezeniska. Mialģiju sastop 5–10% pacientu, bet rābdomāliāzi – ļoti reti. Pēc Eiropas

vadlinijām [1], ir pretrunīgi dati par statīnu ietekmi uz demenci, Alcheimera slimību, aknu steatozi, audzējiem, vēnu trombemboliju, un nav pierādīts statīnu efekts uz neirokognitīvo funkciju [1]. Nav pierādīts, ka statīni palielina nekardiovaskulāras mirstības, audzēju, depresijas vai citu psihisku traucējumu risku, tomēr pastāv devas atkarīgs efekts uz 2. tipa CD attīstības risku [1, 28]. Būtiskākais secinājums SN ziņā – statīnu terapija ir droša, bet pastāv mērens CD attīstības risks [30]. 1. attēlā atainots pārskats par galvenajiem nevēlamajiem efektiem [30].

### SN definīcijas

Nav vispārpieņemtas SN definīcijas [35].

**SN var definēt kā nevēlamus simptomus vai pazīmes, vai laboratoro patoloģiju, kas rodas statīnu lietošanas dēļ** [35].

SN būtību raksturo arī citas definīcijas:

- nespēja tolerēt vismaz divus statīnus (vienu statīnu zemā devā, citu – jebkurā devā);
- objektivizēti simptomi vai patoloģiska laboratorā atrade, kas laikā sakrīt ar statīnu terapiju un mazinās pēc statīnu lietošanas pārtraukšanas, bet reproducējas, atjaunojot statīnu terapiju un izslēdzot citus faktoros, kas var izraisīt līdzīgus simptomus (hipotireoze, medikamentu mijiedarbība, konkurējošas slimības, fiziska slodze un muskuļu slimības) [35];
- nespēja tolerēt statīnu devu, kas nepieciešama AKVS riska mazināšanai. SN attiecas arī uz nespēju tolerēt pietiekami augstu devu, kas ir atbilstoša riska līmenim [28]. Statīni maina metabolos procesus, to

drošību ietekmē vecums, blakus slimības, citu preparātu lietošana (mijiedarbības risks), kā arī preparāta farmakoloģiskās īpašības. Kaut gan statīnu labvēlīgie un nelabvēlīgie efekti ir klases efekts, tie ir ļoti atšķirīgi (1. tab.). Statīni atšķiras pēc absorbcijas, biopieejamības, plazmas olbaltumu saistības, ekskrēcijas, šķīstamības [1]. Milzīgās statīnu devu atšķirības ļauj izvēlēties efektīvāko preparātu iespējami mazākās devās ar minimālām blaknēm. Ņemot vērā statīnu farmakoloģiskās atšķirības, pacienta ģenētisko nosacījumu dažādību, īpaši uz citohroma P450 (CYP) sistēmas aktivitāti, kas var ietekmēt membrāntransportierus un aknu lipīdu uztveršanu, kā arī medikamentu mijiedarbību, informācija par statīnu blaknēm ir ļoti atšķirīga [30].

Šajā rakstā ir dotas Eiropas Kardiologu biedrības 2016. gada rekomendācijas par statīnu blakņu monitorēšanu [1] un 2018. gada jaunāko klīnisko atziņu kopsavilkums (izcelts ierāmējumos) par statīnu blakusefektiem un potenciālo risku [30].

### Ar statīniem saistītie muskuļu simptomi (SSMS)

Ar SSMS ir biežākā blakne, lietojot statīnus [1, 30]. Eiropas Kardiologu biedrība uzrāda arī, ka ar muskuļiem saistītie simptomi statīnu lietošanas laikā ir novēroti aptuveni 29% pacientu. To pamatā ir norādes, ka, pārtraucot lietošanu, simptomi izzūd [1]. Pašlaik visvairāk tiek debatēts, cik ar SSMS ir reāli vai cik lielā mērā tas ir nocebo efekts. Nocebo efektu nosaka, ja pacients gaida statīnu negatīvu efektu saistībā ar iegūto klīnisko informāciju un/vai

dzirdēto par iespējamiem blakusefektiem. Tas beidzas ar biežākiem blakusefektiem, ko konstatē epidemioloģiskos novērojumos, un daudz retākiem – randomizētos klīniskos pētījumos [30].

Biežāk novēro mialģiju bez kreatinīnkināzes (KK) paaugstināšanās. Tās biežums nav skaidrs, ir dati par ~5%. Smaga rabdomiolīze ar KK palielināšanos vairāk nekā 10 reizes ir ļoti reti (1–3 gadījumi uz 100 000 pacientiem).

### Galvenās atziņas par ar SSMS [30]

- **Kas ir ar SSMS?** Muskuļu sāpes, vājums, sāpīgums, parasti simetriski un proksimāli. Skar augšstilbus, sēžamvietu, apakšstilbus, muguras muskuļus. Normāli neasociējas ar milzīgu kreatinīnkināzes (KK) palielināšanos.
- **Kad rodas ar SSMS?** Tiek sme rasties agri (4–6 ned. laikā no statīnu terapijas sākšanas vai devas palielināšanas vai uzsākot lietot medikamentu, kam ir mijiedarbība).
- **Kam ir ar SSMS risks?** Ļoti veciem cilvēkiem (>80 g. v.), vairāk sievietēm vai pacientiem ar mazu ķermeņa masu, vai ja anamnēzē ir muskuļu problēmas vai blakusnosacījumi (piem., akūta infekcija, traucēta aknu vai nieru funkcija, CD), vai lietoti medikamenti, kam mijiedarbība.
- **Kā Eiropas konsensus dokumentos definē ar SSMS?** Muskuļu simptomi, kas sakrīt laikā ar statīnu terapijas sākšanu, pārtraukšanu un atkārtotās, atkārtoti lietojot statīnus.
- **Kas nosaka ar SSMS novērtēšanu un ārstēšanu?** KK palielināšanās lielums un pacienta vispārējais AKVS risks.

1. tabula

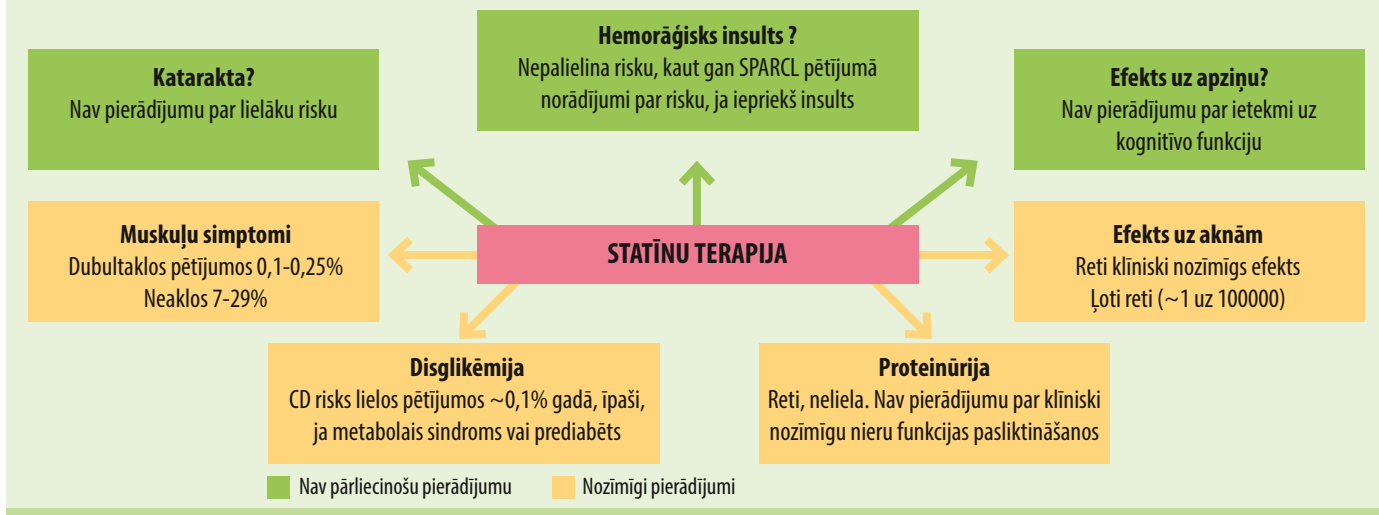
**GALVENO STATĪNU FARMAKOLOĢIJA [30]**

Pazīmes	Lipofilitāte → (no lielākas uz mazāku)					
	Simva-	Atorva-	Pitava-	Fluva-	Rosuva-	Prava-
HMG-CoA 50% inhibējošā koncentrācija (nM)	1-2	1,16	0,1	3-10	0,16	4
Orālā absorbcija (%)	60-85	30	80	98	50	35
Biopieejamība (%)	<5	12	60	30	20	18
Saistība ar olbalt. (%)	>95	>98	96	>98	90	50
Pusizvade (st.)	2-5	7-20	10-13	1-3	20	1-3
Metabolisms ar CYP450	3A4 (2C8/2D6)	3A4 (2C8)	(2C9)	2C9	2C9	
(2C19)	3A4					
Diennakts devas (mg)	10-40	10-80	1-4	80 (XL)	5-40	10-40

### Eiropas dislipidēmiju vadlinijās rekomendētā KK noteikšana un novērtēšana [1]

- Pirms terapijas uzsākšanas. Ja sākotnējā KK vērtība 4x pārsniedz normas augšējo robežvērtību (NAuR), terapiju ar statīniem nedrīkst sākt. Jāveic atkārtota KK pārbaude.
- KK plānveida monitorēšana nav nepieciešama. KK jānosaka, ja pacientam rodas mialģija.
- Ja KK līmenis >10x pārsniedz NAuR: ārstēšana jāpārtrauc, jāpārbauda nieru darbība, un ik pēc divām nedēļām jāpārbauda KK līmenis.
- Ja KK līmenis ≥4x, bet <10x pārsniedz NAuR:
  - ja nav simptomu, jāturpina statīnu terapi-

**GALVENIE STATĪNU NEVĒLAMIE EFEKTI [30]**



- ja, vienlaikus monitorējot KK;
- ja ir simptomi, jāpārtrauc statīna lietošana, un, pirms atsākt lietot statīnu mazākā devā, jāmonitorē KK līmeņa normalizēšanās;
- jāizvērtē citu iemeslu, piemēram, fiziskas slodzes, izraisīta pārejoša KK līmeņa pieauguma iespējamība;
- ja saglabājas paaugstināts KK līmenis, jāapsver miopātijas iespējamība.
- Ja KK <4x NAuR un ir ar muskuļiem saistīti simptomi:
  - regulāri jāmonitorē simptomi un KK līmenis;
  - ja simptomi saglabājas, jāpārtrauc statīna lietošana un pēc sešām nedēļām atkārtoti jāvērtē simptomi; atkārtoti jāvērtē indikācijas statīnu lietošanai;
  - jāapsver iespēja atkārtoti sākt lietot to pašu vai citu statīnu preparātu;
  - jāapsver iespēja lietot statīnu preparātu nelielā devā, katru otro dienu vai vienu/divas reizes nedēļā, vai arī kombinētās terapijas veidā.

**Ar statīniem asociētās pārmaiņas saistībā ar aknām**

ALT palīdz noteikt aknu šūnu bojājumu. Neliela ALT palielināšanās neasociējas ar istu hepatotoksicitāti vai aknu funkcijas pārmaiņām, un to novēro 0,5–2,0% gadījumu no jebkura statīna – parasti triju mēnešu laikā pēc to lietošanas sākšanas [30]. Statīniem nav nelabvēlīga efekta, ja pacientiem ir neliela ALT palielināšanās saistībā ar steatozi [1].

Statīnu terapijas ilgums nepalielina hepatotoksicitāti, bet tā ir atkarīga no devas [1, 29]. No mērenām statīnu devām ALT palielināšanās vairāk nekā par 3x sastop mazāk nekā 0,5% gadījumu. Ir dati, ka, lietojot 80 mg atorvastatīna, to sastop ap 1%, kas normalizējas, samazinot devu, un neprasa pārtraukt to lietošanu [28].

Aknu mazspējas progresēšana ir ļoti reta, tāpēc netiek rekomendēta rutīna ALT monitorēšana asimptomātiskiem pacientiem [1, 30]. Par nozīmīgu ALT palielināšanos uzskata, ja līmenis vairāk nekā trīs reizes pārsniedz NAuR [1]. Ja ALT palielinās >3 reizes virs NAuR (vai mazāk, ja kombinējas ar palielinātu bilirubīna līmeni), statīnu lietošana jāpārtrauc [30]. Ir grūti novērtēt statīnu ietekmi uz ļoti reti smagiem aknu bojājumiem. Idiosinkrātisks aknu bojājums no statīniem ir ļoti reti (1 uz 1 miljonu), bet var būt smags [28, 30].

**Galvenās atziņas par statīnu ietekmi uz aknām [30]**

- Neliela ALT palielināšanās asimptomātiskiem pacientiem nav kliniski nozīmīga. Pacientiem ar nelielu ALT palielināšanos saistībā ar aknu steatozi vai ne-alkohola taukaino aknu slimību statīni nepasliktina aknu slimību.
- Klīniski nozīmīgs aknu bojājums no statīniem ir ļoti reti; iespējams, ir statīnu klases efekts.
- Periodiska aknu enzīmu monitorēšana asimptomātiskiem pacientiem nav pamatota.
- Aknu enzīmi reti jānovērtē pacientiem,

kuriem attīstās simptomi, kas norāda uz hepatotoksicitāti, piemēram, neparasts vājums, nogurums, apetītes zudums, sāpes vēderā, tumšs urīns vai dzeltenīga āda vai sklēras.

- Pacientiem ar ALT līmeni >3 reizes virs NAuR vai zemāk, ja kombinējas ar jaunu bilirubīna līmeņa palielināšanos, statīnu terapija ir jāpārtrauc.

**Eiropas dislipidēmiju vadlinijas saistībā ar hepatotoksicitāti rekomendē [1]:**

- pacientiem, kuri lieto statīnus, plānveidā ALT līmenis jānosaka:
  - pirms ārstēšanas;
- Eiropas dislipidēmiju vadlinijas saistībā ar hepatotoksicitāti pacientiem, kuri lieto statīnus, rekomendē: [1]:**
  - plānveidā ALT līmenis jānosaka pirms ārstēšanas un 8–12 nedēļas pēc statīnu terapijas uzsākšanas vai devas palielināšanas;
  - vēlāk statīnu terapijas laikā ALT līmenis plānveidā nav jāpārbauda;
  - ja ALT <3x pārsniedz NAuR, jāturpina terapija un pēc 4–6 nedēļām atkārtoti jāpārbauda aknu enzīmu līmenis;
  - ja ALT ≥3x pārsniedz NAuR, statīnu terapija jāpārtrauc vai jāsamazina deva un pēc 4–6 nedēļām atkārtoti jāpārbauda aknu enzīmu līmenis. Pēc normālas ALT vērtības atjaunošanās var apsvērt iespēju piesardzīgi atsākt terapiju. Ja saglabājas paaugstināts ALT līmenis, tam jāmeklē citi iemesli.

## Statīni un CD

Statīnu lietošanas dēļ var rasties disglīkēmija un attīstīties 2. tipa cukura diabēts. Metaanalīzēs augstas intensitātes statīnu terapija palielinājusi relatīvo CD attīstības risku par 9–12%, bet vienlaikus mazināja relatīvo AKVS notikumu risku par 16% [30]. Absolūtos skaitļos statīni novērs 3,5 kardiālus notikumus uz vienu papildu CD gadījumu [1, 30]. Absolūtā riska mazināšana augsta riska pacientiem ir lielāka nekā CD rašanās risks [1]. Lai rastos viens CD gadījums, vajag četrus gadus ārstēt 255 pacientus. Lielāks CD risks ir no lielām statīnu devām, vecākiem cilvēkiem un pacientiem ar CD attīstības riska faktoriem (insulīna rezistence, liekais svars, metabolais sindroms) [1].

### Atziņas par ar statīniem saistīto CD risku [30]

- Klīniski un ģenētiski pētījumi liecina, ka statīnu lietošana asociējas ar nelielu no jauna radušos CD risku, apmēram 1 no 1000 pacientiem gada laikā, bet tajā pašā laikā novērs 5 jaunus AKVS notikumus.
- Pacientiem ar metabolā sindroma pazīmēm vai prediabētu ir daudz lielāks CD attīstības risks, lai gan šīm grupām CD rašanās risks ir augstāks, arī nelietojot statīnus.
- Vairākumā pētījumu CD diagnoze pamatojas uz laboratoriem datiem (HbA1c >6,5%) bez simptomiem. Šai uz HbA1c pamatotajai konversijai uz CD saslimstību un mirstību nepieciešami ilgstoši novērojumi.
- Pacients jānomierina, ka ieguvumi no AKVS notikumu mazināšanās ir lielāki nekā risks, ko izraisa plazmas glikozes paaugstināšanās, īpaši pacientiem ar paaugstinātu HbA1c.

## CITAS ATZIŅAS PAR STATĪNU IESPĒJAMIEM NEVĒLAMIEM EFEKTIEM [30]

### Atziņas par ar statīniem asociētām kognitīvās funkcijas pārmaiņām [30]

- Ārstēšanai ar statīniem nav nevēlamas ietekmes uz kognitīvo funkciju.
- Ļoti zems ZBLH līmenis pētījumos, lietojot statīnus ar ezetimību vai PCSK9-i, nenorāda uz nevēlamu efektu uz kognitīvo funkciju.
- Randomizēto pētījumu analīze pamato faktu, ka zems ZBLH līmenis nav Alcheimera slimības, vaskulārās vai jebkuras citas demences vai Parkinsona slimības attīstības iemesls.

### Atziņas par statīnu iespējamo ietekmi uz nieru funkciju [30]\*

- Ārstēšana ar statīniem neasociējas ar klīniski nozīmīgu nieru funkciju pasliktināšanos.
- Devas samazināšana, kas balstās uz glomerulu filtrācijas ātrumu, ir lietderīga pacientiem, kuriem ir smaga nieru disfunkcija un kuri saņem intensīvu statīnu terapiju.
- Ir iespējams statīnu aizsargājošais efekts uz nierēm. Nepieciešami turpmākie pētījumi.  
\**Neliela proteīnūrija iespējama visiem statīniem, bet sīkāk tā analizēta rosuvastatīnam, īpaši lietojot lielas devas (80 mg) [1].*

### Atziņas par statīnu iespējamo ietekmi uz hemorāģisko insultu [30]

- Statīnu lietošana, samazinot ZBLH par 1 mmol/l, mazina primāra vai atkārtota išēmiska insulta risku par 15–35%.
- SPARCL pētījumā pacientiem pēc pārciesta insulta novēroja nelielu hemorāģiskā insulta riska palielināšanos, tomēr citos pētījumos tas nav apstiprinājies tāpat fakts, ka tas saistīts ar ZBLH pazemināšanos.
- Pacientiem ar cerebrovaskulārām slimībām anamnēzē nav indicēta statīnu režīma izmaiņa.

### Atziņas par statīnu iespējamo ietekmi uz kataraktu [30]

- Ārstēšana ar statīniem neasociējas ar kataraktas attīstību.
- Pacientiem ar kataraktu nav jāmaina AKVS profilakses stratēģija.

## STATĪNU NEPANESĪBAS (SN) NOVĒRTĒŠANA UN NOVĒRŠANA

Ir grūti noteikt, cik bieži sastop statīnu blaknes – nepieciešama kritiska pieeja un turpmāki novērojumi un pētījumi [8]. Lielos pētījumos ir norādījumi par statīnu blaknēm, bet, lai gan arī klīniskos pētījumos seko blaknēm, to novērtēšana parasti nav šo pētījumu primārais mērķis. Neraugoties uz ilgstošo pieredzi statīnu lietošanā, pierādījumi par to nevēlamiem efektiem nav pietiekami pētīti. Žāļu firmas, kas sponsorē pētījumus, nav ieinteresētas blakņu novērtēšanā un neatspoguļo klīnicistu pieredzi, kas gūta, redzot daudzus un dažādus pacientus, kuri lieto statīnus [36]. Pētījumos nav ietvertas arī pietiekami dažādas pacientu grupas [35]. Dati par SN, kas iegūti no epidemioloģiskiem pētījumiem un novērojumiem, liecina, ka aptuveni 15–20% pacientu ir ar statīniem saistītas

blaknes [28]. Tomēr rūpīga iemeslu analīze liecina, ka vairāk nekā 90% šo pacientu var tikt ārstēti ar statīniem, un īsta SN ir mazāk nekā 5% (parasti 1–3%).

### SN diagnozes noteikšanas četri soļi [29].

1. Noskaidrot, kad uzsākta statīnu terapija vai palielināta statīnu deva. Vairākums simptomu sākas pirmo 12 nedēļu laikā, pirmajos 6 mēnešos – aptuveni 90%.
2. Noskaidrot ģimenes anamnēzi un to, vai ir faktori, kas var palielināt SN:
  - intensīva fiziska slodze;
  - hipo/hipertireoze;
  - D vitamīna deficīts;
  - citu medikamentu (īpaši pretsēnīšu preparātu, antibiotiķu, ciklosporīnu, kalcija antagonistu, amiodarona, ranolazīna) lietošana.
3. Izslēgt nocebo efektu un apstiprināt, vai muskuļu simptomus rada statīnu terapija. Novērtēt muskuļu sāpes lielajos muskuļos – vai tās ir simetriskas vai bilaterālas, distālos vai proksimālos muskuļos, bet ne visa organisma vājums vai sāpes cirkšņos.
4. Jautāt par simptomu panesību un vienmēr akcentēt labumu no statīnu terapijas un tās pārtraukšanas risku.

### Praktiski apsvērumi par rīcību saistībā ar SN [28]

- SN gadījumā lietoto medikamentu var nomainīt ar citu statīnu atbilstošā devā vai samazināt devu. Var, piemēram, 80 mg atorvastatīna vietā dot 20 mg rosuvastatīna. Var apsvērt statīnu lietošanu pārdienās, jo ir norādījumi par labu lipīdus pazeminošo efektu. Var apsvērt kombinēto vai monoterapiju ar ezetimību.
- Nav īsti skaidra, bet ir iespējama koenzīma Q10 un D vitamīna papildu lietošana galvenokārt muskuļu simptomu profilaksē un ārstēšanā [28].
- Statīnu terapija pazemina Q10 līmeni, kaut gan metaanalīzē nav pierādīta miopātijas asociācija ar Q10 lietošanu. Ir dažas norādes par lielu (lielāku par gramu) devu efektu.
- D vitamīna deficīts var palielināt muskuļu simptomu iespējamību; tā lietošana var mazināt mialģiju, kaut gan metaanalīzē nav pierādīta statīnu ietekme uz D vitamīna līmeni. Mialģijas gadījumā ir novērots būtiski pazemināts D vitamīna līmenis, tomēr ▶

**KARDIOVASKULĀRIE IEGUVUMI NO ILGSTOŠAS STATĪNU TERAPIJAS IR PĀRSVARĀ PĀR POTENCIĀLO RISKU – LABUMA/RISKA ATTIECĪBA IR LABVĒLĪGA [30].**



nav pietiekamu pierādījumu par D vitamīna lietošanas labumu SN gadījumā [28]\*.

- Ļoti augsta riska gadījumā, ja pacients nepanes lielas statīnu devas un nesasniedz ZBLH mērķi, apsver ezetimība pievienošanu un/vai PCSK9-i lietošanu. Papildus un ne-augsta riska pacientiem galvenais ir maksimāli koriģēt citus riska faktorus; ZBLH pazemināšanai var apsvērt arī nestatīnu aģentus (berberīnu, augu sterolus/staniolus, šķīstošās šķiedrvielas, ķiplokus, zaļo tēju) [28].

\*Ir novērojums [31], ka D<sub>3</sub> vitamīna pievienošana ievērojami uzlabo statīnu lietošanas nepārtraukšanu 18 mēnešu periodā, turklāt nav nozīmīgi, ir vai nav D vitamīna deficīts. Iespējams, tas saistīts ar mialģijas mazināšanu.

**STATĪNU LIETOŠANAS IEGUVUMU/ RISKU NOVĒRTĒŠANA**

Neraugoties uz pierādījumos balstītām rekomendācijām par pamatotu statīnu lietošanu primārajā un sekundārajā AKVS profilaksē, izšķiršanās par statīnu lietošanu ir liela problēma visā pasaulē. Aptuveni trešdaļa pacientu pārtrauc lietot statīnus divu gadu laikā. Pacienta līdzestību ietekmē daudzi faktori, starp kuriem ļoti nozīmīga ir pacienta izglītošana, statīnu lietošanas motivācija un iespējamā riska/labuma izskaidrošana. Diemžēl pacienti vairāk zina par statīnu blaknēm, nevis to efektivitāti. Arvien vairāk ir pacientu ar tā

saukto *nocebo* efektu, ko saista ar pacienta zināšanām par blaknēm. Jo, gaidot blaknes, tās arī var sagaidīt, nevis tās objektīvi radušās statīnu terapijas dēļ [28]. Lielie randomizētie pētījumi ir pierādījuši statīnu lietošanas labuma/riska labvēlīgu attiecību (2. att.), tāpat arī statīnu terapijas drošību [26, 30].

Pacientiem ar ļoti augstu risku un vairākumam pacientu ar augstu risku statīnu terapijas iedarbība uz AKVS saslimstību un notikumu mazināšanu ir pārliecinoši efektīva. To lietošanu vajadzētu minimāli ietekmēt SN. Jebkurš pacients ar SN, ieskaitot muskuļu simptomus, prasa rūpīgu analīzi un iespējamo blakņu novērtēšanu. Jāmeklē ceļi, kā turpināt statīnu terapiju, neraugoties uz norādēm par iespējamiem blakusefektiem [8]. Aptuveni 10–30% pacientu nesāņem statīnus, jo baidās no hepatotoksicitātes. Ārstam jāizvērtē, cik plaši ar trauksmainiem pacientiem vajag diskutēt par blaknēm, īpaši muskuļu simptomiem [32]. Pacientiem ar nelielu risku ir mazs labums, bet, iespējams, līdzīgs SN risks. Ir nepieciešami precīzāki dati par labuma/riska attiecību, īpaši primārajā profilaksē [36].

Ļoti nozīmīgi ir novērtēt SN, jo pacientiem ar SN, kuri statīnus lieto neregulāri, ir aptuveni 1,5 reizes lielāks koronāro notikumu risks nekā pacientiem, kuri statīnus lieto regulāri. Nav īsti skaidrs, kāda ietekme ir statīnu terapijas pārtraukšanai uz 2–4 nedēļām. Nav drošu norādījumu, kā ārstēt pacientu ar nepanesa-

miem simptomiem un nelielu (<4x) kreatinīna līmeņa palielināšanos. Īpaši svarīgas ir augsta un ļoti augsta riska pacientiem, kuriem nepieciešams turpināt efektīvu terapiju [28]. Statīnu terapijas pārtraukšana divu gadu laikā, ko novēro 50–60% pacientiem, ir viens no galvenajiem iemesliem, kāpēc netiek sasniegti lipīdu mērķi. Daļēji tas ir ar norādēm par statīnu negatīviem efektiem, kā rezultātā statīnu lietošanu neuzsāk vai pārtrauc, kas būtiski palielina miokarda infarkta un AKVS nosacīto mirstības risku [8]. Daudziem pacientiem ir labums no statīnu terapijas turpināšanas. Statīnu terapijas turpināšana pēc blakņu rašanās asociējas ar mazāku mirstību un mazāku KV notikumu skaitu. Vairākums pacientu (ap 70,7%) turpina lietot statīnus pēc blakņu rašanās [33]. Galvenais ir iespēju robežās nepārtraukt statīnu terapiju, īpaši pacientiem ar augstu un ļoti augstu AKVS risku [28]. Sekmīgāku statīnu terapijas atsākšanu pēc pārtraukšanas saistībā ar blaknēm nosaka koronāro artēriju slimība, insults, CD anamnēzē un cita statīna lietošanas uzsākšana [34]. Ordinējot citu statīnu, blaknes novēro tikai 26,5% pacientu; 84,2% pacientu turpina terapiju ar citu statīnu [33].

**SECINĀJUMI**

Ir būtiski novērtēt AKVS riska līmeni katram pacientam individuāli un veikt visus iespējamus pasākumus tā mazināšanai. Pirms statīnu terapijas uzsākšanas, kā arī tās laikā vai pat statīnu terapijas vietā jāveic dzīvesveida un riska faktoru korekcija, lietojot racionālu uzturu, nodrošinot pietiekamu fizisko aktivitāti, svara kontroli, pārtraucot smēķēšanu, adekvāti ārstējot hipertensiju un CD. Statīnu terapija ir pamatota un efektīva ļoti augsta riska pacientiem, ja ir akūts aterosklerotiskas pangas nestabilitātes radīts AKVS notikums (akūts koronārais sindroms, ne-kardioembolisks išēmisks insults, revaskularizācija u. c.). Tā ir indicēta arī citiem pacientiem ar augstu/ļoti augstu AKVS risku, īpaši, ja risku nosaka arī paaugstināts ZBLH līmenis. Lēmums par statīnu terapiju katram pacientam tiek pamatots uz individuālu statīnu terapijas labuma/riska novērtēšanu un ir ļoti nozīmīgs, atbildīgs un efektīvs AKVS riska mazināšanai. ●

Vēres redakcijā vai pie raksta autora.