



STATINI UN NOCEBO EFEKTS

Medscape publicēts raksts par statīnu lietošanas ieguvumu un risku. Kopš pirmā statīna ienākšanas pasaules farmaceitiskā tirgū pagājuši 40 gadi, un šobrīd statīnus kardiovaskulāro lēkmju un mirstības riska mazināšanai lieto daudzi miljoni cilvēku ar un bez sirds slimībām anamnēzē (1, 2).

STATINI NOZĪMĪGI MAZINA KARDIOVASKULĀRU RISKU

Pietiekami daudzos, plašos, rando-mizētos, kontrolētos pētījumos (pirmais tika veikts Skandināvijā 1990. gados ar simvastatīnu) pierādīts, ka statīni samazina miokarda infarkta, insulta un pēkšņas nāves gadījumu skaitu (3). Metaanalīzes,

izmantojot datus no kliniskiem pētījumiem, kuru kopējais dalībnieku skaits bija 170 000, atklāj, ka dalībniekiem, kas lietoja statīnus, par 22% samazinājās risks līdzvērtīgi par katru 1 mmol/l jeb 39 mg/dl samazinot zema blīvuma lipoproteīnu holerēriju (ZBL) saslimt ar tādām kardiovaskulārām slimībām kā koronāra sirds slimība, infarcts un nepieciešamība veikt revaskulārizāciju, salīdzinot ar placebo vai standartterapiju. Papildus konstatēts, ka par katru samazināto zema blīvuma lipoproteīnu holerēriju vienību (mmol/l) par 10% samazinājās kopējās mirstības risks (2). Turklat šie rezultāti bija vienlīdzīgi visās vecumgrupās, abiem dzimumiem, sākotnēju ZBL holerēriju līmeni un vaskulārām slimībām anamnēzē.

Arī citās metaanalīzes konstatēts, ka pacientiem ar zemu kardiovaskulāro slimī-

bu risku (<10%) sirds un asinsvadu sistēmas stāvoklis pēc statīnu terapijas uzlabojas (4). Iepriekš minētie dati atbalsta pieņēmumu, ka zema blīvuma lipoproteīnu holerēriņa līmeņa pazemināšana par 80-120 mg/dl (2-3 mmol/l) spēj kardiovaskulāro risku samazināt 40-50% apmērā dažu gadu laikā.

Statīnu lietošanas ieguvums ir būtiskāks par drošuma risku. Nopietnas blaknes ir reti. Statīnu ierosināta miopātija konstatēta mazāk nekā 0,1% pacientu. Vissraksturīgākā sūdzības ir neizskaidrojamas muskuļu sāpes vai muskuļu vājums. Laboratoriskos izmeklējumos kreatinīna kināžas (KK) līmenis 10 reizes var pārsniegt normu (5). Vissmagākā statīnu ierosināta kaite ir rabdomoližē (muskuļšūnu nekroze un sekjojošs muskuļaudu sabrukums), kas ir ļoti reti sastopama. Rabdomoližes gadījumā KK līmenis vairāk nekā 40 reizes var pārsniegt

vidējo normu, tiek novērota mioglobinūrija, kuras dēļ var sākties nieru mazspēja (6).

Statīnu ierosinātās miopātijas mehānisms līdz šim nav precizēts. Pirmie gadījumi literatūrā aprakstīti 1988. gadā: pacienti bija lietojuši lovastatinu, vai arī viņiem bija veikta nieru transplantācija un vienlaikus ordīnēts ciklosporīns, kam mūsu dienās jau atzīta mijiedarbība ar statīniem (7).

Ja pacientam konstatēta miopātija, statīnu lietošana jāpārtrauc un jāveic rūpīga izmeklēšana, lai no miopātijas cēloņiem izslēgtu pārmērīgu fizisku aktivitāti, varbūtējas slimības un citu zāļu lietošanu, kuras varētu mijiedarboties ar statīniem (8). Savukārt abdominolīzes gadījumā pacientam steidzami jāveic intravenoza hidratācija, elektrolītu traucējumu korekcija, jānovēro kreatinīna kināžes līmenis, kreatinīns un citi nieru darbības rādītāji (9). KK līmenim jāsāk samazināties dažas dienās pēc statīnu lietošanas pārtraukšanas.

Āoti reti (0,001%) konstatēta statīnu ierosinātā aknu disfunkcija, diabēts (0,2%) un hemorāģisks insults pacientiem ar primāru cerebrovaskulāru slimību (10-12). Diabēts var veidoties vismaz pēc viena gada lielākas statīnu devas lietošanas, ja pacientam jau konstatēta traucēta glikozes tolerance un metaboliskā sindroma iežīmes (13). Vērtējot šo risku pret 6,5 novērstām kardiovaskulāram slimībām (infarkts un insults) uz 1000 cilvēkiem, uzskata, ka ar šādu riska proporcionu pacientiem, kam diagnosticēts diabēts pēc statīnu lietošanas, vajadzētu turpināt to lietošanu (14, 15).

Muskulatūras simptomi ar minimālu kreatinīna kināžes līmeņa paaugstināšanos vai bez pārmaiņām parasti nav saistīti ar statīnu lietošanu. Tas pierādīts dubultaklos, placebo kontrollētos, randomizētos pētījumos (5). Lai gan 10-25% statīnu lietotāju sūdzas par muskuļu simptomiem (sāpes, vājums), pētījuma laikā viņi nespēj nošķirt šīs sūdzības, vai tās rodas saistībā ar statīnu lietošanu vai arī ir placebo

efekts (16-19). ASV tika veikts plašs novērošanas pētījums ar vairāk nekā 100 000 pacientiem, ko novēroja vairāk nekā 800 ārstu no dažādām valstīm. 10% pacientu, kas lietoja statīnus, ziņoja par blaknēm, kuru dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta. Apmēram 50% sūdzību bija saistītas ar muskuļu simptomātiku. Tāpēc muskuļu simptomi, kas tiek saistīti ar statīnu lietošanu, it nemaz nenozīmē, ka šos simptomus izraisījusi statīnu lietošana.

Arī tā saucamā statīnu nepanesība, par ko ziņo daļa pacientu, patiesībā bieži vien nav saistīta ar pašu statīnu lietošanu. Tas pierādīts vairākos randomizētos, dubultaklos pētījumos, kas tika veikti, lai noskaidrotu tieši šo aspektu. Šais pētījumos tika strādāts ar plašu pacientu loku, kā arī tie atbildē zāļu drošuma vērtēšanas zelta standartiem. Iegūtie rezultāti atklāj, ka pacienti neatšķir mialgiju statīnu lietošanas laikā un placebo (20, 21). Divās metaanalizēs par dubultakliem, randomizētiem pētījumiem, kas tika veikti attiecīgi 3 un 5 gadus, tika konstatēta statistiski nebūtiska atšķirība (0,3%) muskuļu simptomu sūdzībās starp statīnu lietotājiem un placebo grupu. Vienā no šīm metaanalizēm tika vērtēti dati pēc statīnu lietošanas pārtraukšanas, balstoties uz sūdzībām par muskulatūras simptomātiku, tāpēc netika novērota atšķirība starp statīnu un placebo grupu ($p = 0,37$) [5]. Tādi paši rezultāti tika iegūti arī nesen veiktos pētījumos, kuros piedalījās pacienti, kas pastiprināti sūdzējās par mialgiju saistībā ar statīnu lietošanu, kā šie cilvēki paši uzskatīja (22). Tā saucamajā GAUSS-3 pētījumā arī tika vērtēts 491 pacients, kas sūdzējās par muskuļu simptomātiku statīnu lietošanas laikā. Šajā gadījumā tika izmantota dubultaklā krustenisķā pētījumu metode, kurā tika salīdzināts 20 mg atovastatīns ar placebo 10 nedēļu periodā. Pētījuma rezultāti bija šādi:

- 27,1% dalībnieku atovastatīna un placebo grupā nebija sūdzību, vai

arī viņi cīeta no grūti panesamas muskuļu simptomātikas;

- 42,6% dalībnieku sūdzējās par simptomiem, lietojot atovastatīnu;
- 26,5% dalībnieku sūdzējās par to pašu simptomātiku, esot placebo grupā.

Iegūtie rezultāti 1 : 6 proporcijā atklāj statīnu nepanesības skaitu pacientu populācijā, kuri lieto statīnus (23). Nemot vērā iepriekšminēto, var secināt, ka statīnu nelietošana pacientiem ar kardiovaskulāram slimībām ir lielāks risks nekā iespējamā mialgīja (24).

MUSKULI SĀP NE TIKAI STATĪNU DĒL

Iegūto datu atšķirība starp novērošanas un randomizētiem pētījumiem tiek pamatoata ar tā saucamo nocebo efektu, kas ir pretēji vērts cilvēka pašiedvesmas rezultāts nekā placebo efekts. Tas attiecas uz gadījumiem, kuros kreatinīna kināžes līmenis nav paaugstinājies. Šis efekts pacientus mudina piedēvēt muskuļu sāpes, kas raksturīgas pusmūža gados, statīnu lietošanai (25). Tā saucamo statīnu nepanesību un muskuļu simptomātiku saistībā ar statīnu lietošanu pacienti kā nocebo efektu vēl vairāk pastiprina, lai sot pārspīlētu blaknū un sūdzību apakstus par statīnu lietošanu internētā, kā arī negatīvā veidā uz sevi attiecinot visas iespējamās statīnu lietošanas blaknes, ipaši miopātiju un abdominolīzi, kas minētas zāļu instrukcijās un par ko stāstījis un brīdinājis ārstējošais ārststs. Tādējādi veselības aprūpes speciālistiem (arī aptiekās) būtu ļoti pārdomāti un uzmanīgi jāsniedz informācija pacientiem. Lielā mērā nocebo efekts saistīts ar pacienta individuālo psiholoģisko stāvokli. Ja vienu daļu pacientu korekti sniegtā informācija par zāļu lietošanas ieguvumu un varbūtējām blaknēm motivē regulāri un pareizi lietot zāles, tad savukārt ciemīem tā

pati informācija ar nocebo efekta palīdzību var ierosināt pastiprinātas sūdzības par kādu konkrētu zāļu lietošanu vai vispār atteikties no to lietošanas (19). Ja simptomi atkārtoti sāk izpausties, turpinot lietot citu statinu, tas arī var būt saistīts ar nocebo efektu. Tomēr jāņem vērā, ka jebkuru sūdzību gadījumā pacientiem obligāti jāvēršas pie ārsta, lai tiktu kārtīgi izmeklēti un noskaidrots, vai konkretās sūdzības saistītas ar statinu lietošanu vai nocebo efekta izpausmi.

Lai izvairīties no nocebo efekta, vešības aprūpes speciālistiem tiem pacientiem, kas pirmoreiz sākuši statinu lietošanu, jāsniedz izglītojoša informāciju, vairāk skaidrojot un veltot laiku statinu lietošanas ieguvumam kardiovaskulāro problēmu mazināšanā, pieminot, ka **no-pie-nas-blaknes pēc statinu lietošanas ir joti reti un ir viegli diagnosticējamas, noteicot kreatininā kināžes līmeni asinis** (19). Noteikti jāpaskaidro, ka muskuļu sāpes pusmūžā ir raksturīgas un parasti to cēlonis ir citi apstākļi, nevis statinu lietošana. Pacientiem atsākot tā paša statīna lietošanu mazākā devā vai cita statīna lietošanu, rezultāti ir veiksniģi. Tas pierādīts plašā cohorts pētījumā ar vairāk nekā 100 000 dalībniekiem, no kuriem 6579 pārtrauca statīnu lietošanu miopātijas dēļ. Pēc 1 gada pārtraukuma 90% dalībnieku sekmiņi atsāka lietot to pašu vai citu statīnu (26).

Dažiem pacientiem nepieciešama devu pielāgošana, sākot ar mazāku devu vienreiz diennakti un pakāpeniski to palieeinot atbilstoši individuālam ZBL holesterīna līmenim organismā. Protams, pacientiem vispirms konsekventi jāievēro standarta holesterīna līmeni pazeminoša diēta (27). Ja pacientam ZBL holesterīna līmeņa mazināšanai nepieciešams papildus lietot vēl citas zāles, tās pievienojamas pēc maksimāli pieļaujamās labi panesamās statīna devas sasniegšanas.

Ja pacienta vispārējā stāvokļa dati pardez statīnu lietošanu saskaņā ar vadlīnijām, pastāvīga šo zāļu lietošana šīm cilvēkam ir būtiska. **NM**

Sagatavojuusi Iveta Gintere

Vērēs

- Baigent C., Keech A., Kearney P. M. et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005; 366: 1267–1278.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Baigent C., Blackwell L. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010; 376: 1670–1681.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, Pedersen T. R., Kjekshus J. et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994; 344: 1383–1389.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B., Emberson J. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 2012; 380: 581–590.
- Collins R., Reith C., Emberson J. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 2016; 388: 2532–2561.
- Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*, 2007; 370: 1781–1790.
- Norman D. J., Illingworth D. R., Munson J., Hosenpud J. Myolysis and acute renal failure in a heart-transplant recipient receiving lovastatin. *N. Engl. J. Med.*, 1988; 318: 46–47.
- Kellick K. A., Bottorff M., Toth P. P. The National Lipid Association's Safety Task Force. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J. Clin. Lipidol.*, 2014; 8: S30–S46.
- Zutty R., van der Kooi A. J., Linthorst G. E., Wanders R. J., de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul. Disord.*, 2014; 24: 651–659.
- Björnsson E., Jacobsen E. I., Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J. Hepatol.*, 2012; 56: 374–380.
- Preiss D., Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2011; 22: 460–466.
- Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 355: 549–559.
- Waters D. D., Ho J. E., DeMicco D. A. et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011; 57: 1535–1545.
- Preiss D., Seshasai S. R., Welsh P. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*, 2011; 305: 2556–2564.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney P. M., Blackwell L. et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*, 2008; 371: 117–125.
- Newman C. B., Tobert J. A. Statin intolerance: reconciling clinical trials and clinical experience. *JAMA*, 2015; 313: 1011–1012.
- Bruckert E., Hayem G., Dejaeger S., Yau C., Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2005; 19: 403–414.
- Cohen J. D., Brinton E. A., Ito M. K., Jacobson T. A. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J. Clin. Lipidol.*, 2012; 6: 208–215.
- Tobert J. A., Newman C. B. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J. Clin. Lipidol.*, 2016; 10: 739–747.
- MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group, Armitage J., Bowman L., Collins R., Parish S., Tobert J. Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people. *BMC Clin. Pharmacol.*, 2009; 9: 6.
- Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. et al; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 2248–2261.
- Joy T. R., Monjed A., Zou G. Y., Hegele R. A., McDonald C. G., Mahon J. L. N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia. *Ann. Intern. Med.*, 2014; 160: 301–310.
- Nissen S. E., Stroes E., Dent-Acosta R. E. et al. GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016; 315: 1580–1590.
- Wadhwa R. K., Steen D. L., Khan I., Giugliano R. P., Foody J. M. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *J. Clin. Lipidol.*, 2016; 10: 472–489.
- Faasse K., Petrie K. J. The nocebo effect: patient expectations and medication side effects. *Postgrad. Med. J.*, 2013; 89: 540–546.
- Zhang H., Plutzky J., Skentzos S. et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann. Intern. Med.*, 2013; 158: 526–534.
- Backes J. M., Ruisinger J. F., Gibson C. A., Moriarty P. M. Statin-associated muscle symptoms – managing the highly intolerant. *J. Clin. Lipidol.*, 2017 Jan 18.
- Newman C. B. Does the nocebo effect explain statin muscle complaints? *Medscape*, March 2017.