

STATĪNI PRIMĀRAJĀ PROFILAKSĒ

Lai pazeminātu zema blīvuma holesterīna līmeni asinīs un mazinātu kardiovaskulāru notikumu biežumu, tiek izmantoti lipīdu līmeni mazinoši medikamenti – statīni.

Kas jāzina par to lietošanu sirds un asinsvadu slimību primārajā profilaksē?

Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs ir saistīts ar palielinātu kardiovaskulāro slimību (KVS) – aterosklerozes, miokarda infarkta, insulta – attīstības risku. Holesterīns tiek transportēts lipoproteīnu veidā – savienojumā ar olbaltumvielām. Galvenā transporta forma ir zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns jeb ZBLH (angliski – *low density lipoprotein cholesterol* jeb LDL-C), kas ir ar tieksmi izgulsnēties asinsvadu sienā, radot tajās aterosklerotiskas plātnes. Plašos pētījumos ir pierādīts, ka paaugstināta ZBLH koncentrācija asinīs ir tiešs cēlonis aterosklerozes attīstībai. Tādēļ ZBLH samazināšana ir viens no ārstēšanas mērķiem, lai novērstu KVS rašanos un attīstību. Augsta kvalitātes pētījumu gūti pārliecinoši pierādījumi, ka ZBLH līmeņa pazemināšana samazina kardiovaskulāru notikumu biežumu.

Šajā rakstā apskatīta statīnu lietošana sirds un asinsvadu slimību primārajā profilaksē – tādat tiem pacientiem, kuriem nav klīniski izteiktas koronāro artēriju slimības un kuri nav piedzīvojuši kardiovaskulārus notikumus – miokarda infarktu vai išēmisku insultu, taču kuriem pastāv riska faktori šo slimību attīstībai.

KARDIOVASKULĀRĀ RISKĀ IZVĒRTĒŠANA

Pirms sākt statīnu terapiju, jāsaprot, kuriem pacientiem šo medikamentu lietošana sniegs ieguvumu aizsardzībā pret KVS attīstību, un jāizvērtē viņiem pastāvošais kardiovaskulārais risks.

DEFINĪCIJA

Statīni ir lipīdu līmeni mazinoši medikamenti, kas bloķē holesterīna sintēzē iesaistītu aknu enzīmu 3-hidroksi-3-metilglutarilkoenzīma A (HMG-CoA) reduktāzi.

REKOMENDĀCIJAS DZĪVESVEIDA PĀRMAIŅĀM

Visās primārās kardiovaskulārās profilakses rekomendācijās ieteiktas dzīvesveida pārmaiņas. Tās ietver:

- smēķēšanas atmešanu;
- veselīgu uzturu ar adekvātu kaloriju daudzumu, samazinātu piesātināto tauku daudzumu un uzsvāru uz pilngraudu produktu, dārzeņu, augļu un zivju lietošanu;
- 2,5–5 stundas mērenu fizisko aktivitāšu nedēļā;
- ķermeņa svara un asinsspiediena kontroli.

Jāņem vērā, ka statīni, neraugoties uz augsto zinātnisko pierādījumu līmeni par to efektivitāti, nav brīnumlīdzekļi un nesniegs cerēto ieguvumu, ja pacients neievēro dzīvesveida norādījumus, kas ir labi zināmi, taču dzīvē ne tik viegli īstenojami.

Šim mērķim Eiropā izmanto SCORE riska tabulas, kas izsaka fatāla kardiovaskulāra notikuma risku desmit gadu laikā, ņemot vērā pacienta dzimumu, vecumu, arteriālo asinsspiedienu un kopējā holesterīna līmeni asinīs un to, vai viņš smēķē. SCORE riska tabulas lietojamās pacientiem pēc 40 gadu vecuma, izņemot tos, kuri jau pieder augsta un ļoti augsta riska grupai. Ja rezultāts ir mazāks par 1%, risks uzskatāms par zemu, ja mazāks par 5% – risks ir vidējs, ja no 5 līdz 10% – augsts, bet, pārsniedzot 10%, – ļoti augsts.

Ļoti augsta riska kategorijai piešķaitāmi arī pacienti ar jau iepriekš dokumentētu KVS, piemēram, miokarda infarktu, insultu, perifēro artēriju slimību, aortas aneirismu, iepriekš veiktām revaskularizācijas procedūrām un attēldiagnostikā nepārprotami noteiktiem nozīmīgiem aterosklerotiskiem sašaurinājumiem artērijās. Tāpat ļoti augsts risks ir cukura diabēta slimniekiem ar mērķorgānu bojājumiem vai apvienojumā ar smēķēšanu vai izteikti paaugstinātu holesterīnu vai asinsspiedienu, kā arī cilvēkiem ar smagu hronisku nieru slimību. Augsta riska grupā ietilpst arī pacienti ar īpaši palielinātu vienu riska faktoru – holesterīna līmeni virs 8 mmol/l vai asinsspiedienu virs 180/110 mm/Hg, kā arī cilvēki ar cukura diabētu, kuri nav pieskaitāmi pie ļoti augsta riska grupas, un cilvēki ar mērenu hronisku nieru slimību (3. stadija).



Andris Skride,

kardiologs, P. Stradiņa KUS, Reto slimību speciālistu asociācijas vadītājs

«Organisma atbilde uz statīnu terapiju katram cilvēkam ir individuāla, tāpēc, lai sasniegtu mērķi, nereti nepieciešams devu palielināt.»



Valdis Ģibietis,

internās medicīnas rezidents

«Jo augstāks ir kardiovaskulārais risks pacientam, jo zemāka ZBLH vērtība jācenšas sasniegt, veicot terapiju.»

1. tabula
IESPĒJAMĀS ĀRSTĒŠANAS STRATĒGIJAS ATKARĪBĀ NO KOPĒJĀ KARDIOVASKULĀRĀ RISKĀ UN ZEMA BLĪVUMA LIPOPROTEĪNU HOLESTERĪNA LĪMEŅĀ

Kopējais KV (kardiovaskulārais) risks %	Zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns (ZBLH)				
	<1,8 mmol/L	1,8 līdz < 2,6 mmol/L	2,6 līdz < 4,0 mmol/L	4,0 līdz < 4,9 mmol/L	≥ 4,9 mmol/L
< 1	Dzīvesveida ieteikumi	Dzīvesveida ieteikumi	Dzīvesveida ieteikumi	Dzīvesveida ieteikumi	Dzīvesveida ieteikumi. Apsver medikamentu, ja nekontrolēts
Klase ^a /līmenis ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
> 1 līdz < 5	Dzīvesveida ieteikumi	Dzīvesveida ieteikumi	Dzīvesveida ieteikumi. Apsver medikamentu, ja nekontrolēts	Dzīvesveida ieteikumi. Apsver medikamentu, ja nekontrolēts	Dzīvesveida ieteikumi. Apsver medikamentu, ja nekontrolēts
Klase ^a /līmenis ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A
≥ 5 līdz < 10, vai augsts risks	Dzīvesveida ieteikumi	Dzīvesveida ieteikumi. Apsver medikamentu, ja nekontrolēts	Dzīvesveida ieteikumi. Medikamentozā ārstēšana	Dzīvesveida ieteikumi. Medikamentozā ārstēšana	Dzīvesveida ieteikumi. Medikamentozā ārstēšana
Klase ^a /līmenis ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 vai ļoti augsts risks	Dzīvesveida ieteikumi. Apsver medikamentu	Dzīvesveida ieteikumi. Vienlaicīga medikamentozā ārstēšana	Dzīvesveida ieteikumi. Vienlaicīga medikamentozā ārstēšana	Dzīvesveida ieteikumi. Vienlaicīga medikamentozā ārstēšana	Dzīvesveida ieteikumi. Vienlaicīga medikamentozā ārstēšana
Klase ^a /līmenis ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

No 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, *European Heart Journal*, Volume 37, 29, 1 Aug 2016, p. 2315–2381, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>

STATĪNU TERAPIJAS MĒRĶI

Lipīdu pazeminošo medikamentu lietošanas mērķis ir KVS un notikumu novēršana, bet laboratoriskais rādītājs, lai izvērtētu terapijas efektivitāti, ir ZBLH. Tā mērķa sasniegšanai ir jābūt atkarīgas no pacienta atbilstības kardiovaskulārā riska grupai – proti, jo augstāks risks, jo zemāka ir vēlamā vērtība.

Eiropas Kardiologu biedrības 2016. gada vadlīnijas augsta riska pacientiem par ZBLH mērķi nosaka <2,6 mmol/l, turklāt, ja pamatlīmenis pirms ārstēšanas ir starp 2,6 un 5,1 mmol/l, tad tas jāsamazina vismaz par 50%. Piemēram, augsta riska pacientam ar ZBLH 3,0 mmol/l mērķis būtu nepārsniegt 1,5 mmol/l.

Vēl stingrāki mērķi jāievēro ļoti augsta riska pacientiem – ZBLH <1,8 mmol/l vai vismaz 50% samazinājums tiem, kuriem pamata ZBLH ir robežās starp 1,8 un 3,5 mmol/l. Pārējiem pacientiem terapijas mērķis ir <3,0 mmol/l.

Kam uzsāk statīnu terapiju

Starp augsta risku un zema riska pacientiem pastāv nosacīta „pelēkā zona”, kad medikamentozas terapijas uzsākšana ir jāapsver, ņemot vērā gan lipīdu līmeni, gan konkrētā

pacienta individuālo izvērtējumu, sagaidāmo līdzestību un vēlmes. Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijās iespējamās ārstēšanas pieejas apkopotas 1. tabulā.

Zema riska pacienti jākonsultē par dzīvesveida izmaiņām, lai mazinātu kardiovaskulāro risku, bet zāļu lietošana jāapsver, ja ZBLH ir 4,9 mmol/l vai vairāk un dzīvesveida izmaiņas vien neļauj sasniegt mērķa vērtību. Vidēja riska pacientiem statīnu lietošana apsverama, ja ZBLH pārsniedz 2,6 mmol/l.

Statīnu pozitīvo efektu cilvēkiem ar vidēju risku bez kardiovaskulārām slimībām pierādīja 2016. gadā publicētie HOPE-3 pētījuma rezultāti (pētījumā piedalījās vairāk nekā 12 000 pacienti). Šajā pētījumā 10 mg lielas rosuvastatīna devas lietotājiem nozīmīgi retāk tika novērota kardiovaskulārā nāve vai nefatāls miokarda infarkts vai insults salīdzinājumā ar placebo (relatīvais risks par 24% zemāks).

Pacientiem ar augstu risku, tāpat arī visiem cukura diabēta pacientiem, kuri vecāki par 40 gadiem, papildus dzīvesveida pārmaiņām indicēta statīnu terapija, ja ZBLH pārsniedz mērķa lielumu, kas šajā gadījumā ir <2,6 mmol/l.

Tas pats princips attiecas uz ļoti augsta riska pacientiem, kuru mērķis ir <1,8 mmol/l.

Iespējams, labumu no statīnu terapijas uzsākšanas var gūt arī tie ļoti augsta riska pacienti, kuru pamata ZBLH jau ir zemāks par 1,8 mmol/l.

MEDIKAMENTU LIETOŠANA

Šobrīd pieejamās lipīdus samazinošās medikamentu grupas ir statīni, fibrāti, žultsskābju sekvestranti, niacīns, selektīvie holesterīna absorbcijas inhibitori (ezetimbis), un nesekliniskajā praksē ieviestās monoklonālās antivielas – PCSK9 inhibitori. No šiem medikamentiem vislabāk pētītā grupa ir statīni, kas, pazeminot ZBLH, mazina kardiovaskulāro mirstību un saslimstību, kā arī nepieciešamību veikt koronāro artēriju revaskularizāciju.

Jāatzīmē, ka dažādi „alternatīvi” preparāti un uztura bagātinātāji, piemēram, sarkanā rauga risi, kas tiek reklamēti kā lipīdu daudzumu asinīs mazinājoši, nesniedz nekādu patiesu ieguvumu un nav jālieto, jo satur neizpētītas sastāvdaļas, nezināmās devās ar neparedzamu iedarbību.

Statīni

Lietojot statīnus devās, kas samazina ZBLH par vismaz 50%, novērota to spēja apturēt koronāro artēriju aterosklerozes progresu.

sēšanu vai pat daļēji veicināt tās regresiju. Apkopojot 26 nejausinātu klinisko pētījumu datus ar vairāk nekā 170 000 pacientu, ziņots, ka statīnu lietošana proporcionāli samazināja kardiovaskulāro mirstību par 20% uz 1,0 mmol/L ZBLH pazeminājumu. Šo iemeslu dēļ statīni ir pirmās izvēles medikamenti pacientiem ar hiperholesterinēmiju vai jauktu hiperlipidēmiju.

Ezetimibs

Tas tiek rekomendēts kombinācijā ar statīniem gadījumos, kad, lietojot maksimālas pacientam panesamas statīnu devas, neizdodas sasniegt mērķa ZBLH vērtības.

Fibrāti, žultsskābju sekvestranti, niacīns

Šie medikamenti nav rekomendēti kā pamatizvēle kardiovaskulārajā profilaksē samērā vāju pierādījumu un biežāku blakusparādību dēļ.

PCSK9 inhibitori

Nākotnē perspektīvi; līdzšinējos pētījumos uzrāda augstu efektivitāti ZBLH pazemināšanā un kardiovaskulāru notikumu novēršanā.

Statīnu izvēles kritēriji

Tirgu pieejami dažādu veidu statīni, kas maksimālajās ieteicamajās devās atšķiras pēc to spējas pazemināt ZBLH. Taču pētījumos novērots, ka ieguvums, ko tie sniedz, nav atkarīgs no konkrētā izvēlēta medikamenta, bet gan no sasniegtā ZBLH samazinājuma. Līdz ar to statīns jāizvēlas atbilstoši vēlamajam ZBLH mērķim – jāiz-

rēķina, par cik procentiem nepieciešams to pazemināt, un jāizvēlas medikaments, kas to var nodrošināt.

2. tabulā apkopota informācija par dažāda veida statīniem un to spēju pazemināt ZBLH. **Organisma atbilde uz statīnu terapiju katram cilvēkam ir individuāla, tāpēc, lai sasniegtu mērķi, nereti nepieciešams devu palielināt – līdz maksimālajai rekomendētajai devai vai lielākajai devai, ko pacients panes.**

Dažādiem statīniem atšķiras farmakokinētika, daudzi no tiem tiek pārstrādāti aknās citohroma P450 enzīmu sistēmā, tāpēc jāvērtē to iespējamā mijiedarbība ar citiem pacienta lietotajiem medikamentiem. Pravastatīns, rosuvastatīns un pitavastatīns netiek nozīmīgi metabolizēti aknās.

Blakusparādības

Kopumā statīni uzskatāmi par drošiem medikamentiem ar labu riska profilu. Nozīmīgākās iespējamās statīnu blakusparādības skar muskuļus un aknas. Tās samērā biežāk attīstās gados vecākiem cilvēkiem, sievietēm, alkoholiķiem, pacientiem ar mazu svaru, nieru un aknu disfunkciju, hipotireozi un citām multisistēmiskām pavadošām slimībām.

Statīnu izraisīta miopātija. Smagākā nevēlamā parādība, kas var progresēt līdz rabdomiolīzei un sekojošai nieru mazspējai. Miopātija statīnu lietotājiem novērota reti (<1/1000) un lielā daļā klinisko pētījumu nav ticami biežāk kā placebo lietotājiem. Miopātijas marķieris ir kreatīnifosfokināze (KFK) asinīs – pieļaujams ir tās palielinājums līdz piecām reizēm virs normas divos

atsevišķos mērījumos. KFK vajadzētu noteikt pirms statīnu terapijas uzsākšanas, jo tas var būt nespecifiski paaugstināts citu iemeslu dēļ. Terapijas laikā KFK rutīnas monitorēšana nav nepieciešama, bet tā jānosaka simptomu gadījumā. Daudz biežāk (5–10% pacientu) novērojamas muskuļu sāpes vai vājums bez KFK palielinājuma. Statīnu lietošanu iespējams turpināt, ja šie simptomi ir panesami. Pretējā gadījumā tie jāpārtrauc lietot un jālemj par atkārtotu terapijas uzsākšanu, lai pārliecinātos par sāpju cēloni, vai jāveic devas samazināšana, aizvietošana ar citu veidu statīnu vai medikamenta lietošana ik pārdienas.

Aknu transamināzes (ALAT un ASAT) līmeņa celšanās. No novēro līdz 2% statīnu lietotāju. Par nozīmīgu palielinājumu uzskatāma trīskārtīga laboratorijas augšējās normas vērtības pārsniegšana divos atsevišķos mērījumos. Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās ir atkarīga no statīnu devas, tāpēc tā parasti ir atgriezeniska, devu samazinot. Ja enzīmu līmenis saglabājas paaugstināts vairāk nekā trīs turpmākos mērījumos, terapija jāpārtrauc. Aknu mazspējas attīstīšanās novērota ārkārtīgi reti.

2. tipa cukura diabēta rašanās. Vairākos pētījumos konstatēts palielināts 2. tipa cukura diabēta rašanās biežums no devas atkarīgā veidā, lietojot statīnus. Tomēr vadlīnijās norāda, ka augsta riska pacientiem ieguvumi atsvēr nelielo diabēta riska palielinājumu. Tāpat jāņem vērā, ka dzīvesveida izmaiņu rūpīga ievērošana nozīmīgi samazina 2. tipa cukura diabēta rašanās iespēju. ●

Vēres redakcijā vai pie raksta autoriem.

2. tabula

DAŽĀDU STATĪNU DEVU ZEMA BLĪVUMA LIPOPROTEĪNU HOLESTERĪNA REDUKCIJA

Deva (mg/dienā)	5	10	20	40	80
Fluvastatīns	—	—	21% ¹	27% ¹	33% ²
Pravastatīns	—	20% ¹	24% ¹	29% ¹	—
Simvastatīns	—	27% ¹	32% ²	37% ²	42% ^{3,4}
Atorvastatīns	—	37% ²	43% ³	49% ³	55% ³
Rosuvastatīns	38% ²	43% ³	48% ³	53% ³	—

¹ 20–30%: zema intensitāte

² 31–40%: vidēja intensitāte

³ Virs 40%: augsta intensitāte

⁴ Paaugstināts miopātijas risks

KOPSAVLĪKUMS

- ZBLH pazemināšana nozīmīgi samazina kardiovaskulāro mirstību un saslimstību.
- Statīni ir pirmās izvēles medikamenti ZBLH pazemināšanai.
- Statīni samazina koronārās sirds slimības, miokarda infarkta, išēmiska insulta un kardiovaskulārās nāves risku. Tie lietojami ne tikai pacientiem ar jau esošu sirds un asinsvadu slimību, bet arī primārajā profilaksē atkarībā no individuālā riska un ZBLH līmeņa.
- Statīni ir droši medikamenti ar retām nozīmīgām blakusparādībām.
- Alternatīvie preparāti (sarkanā rauga risi u.c.) un uztura bagātinātāji nesniedz nekādu patiesu ieguvumu kardiovaskulārā riska mazināšanā un var būt kaitīgi!