

KARDIOLOGIA

Czy korzyści ze stosowania statyn przewyższają potencjalne ryzyko?

Iwona Kazimierska

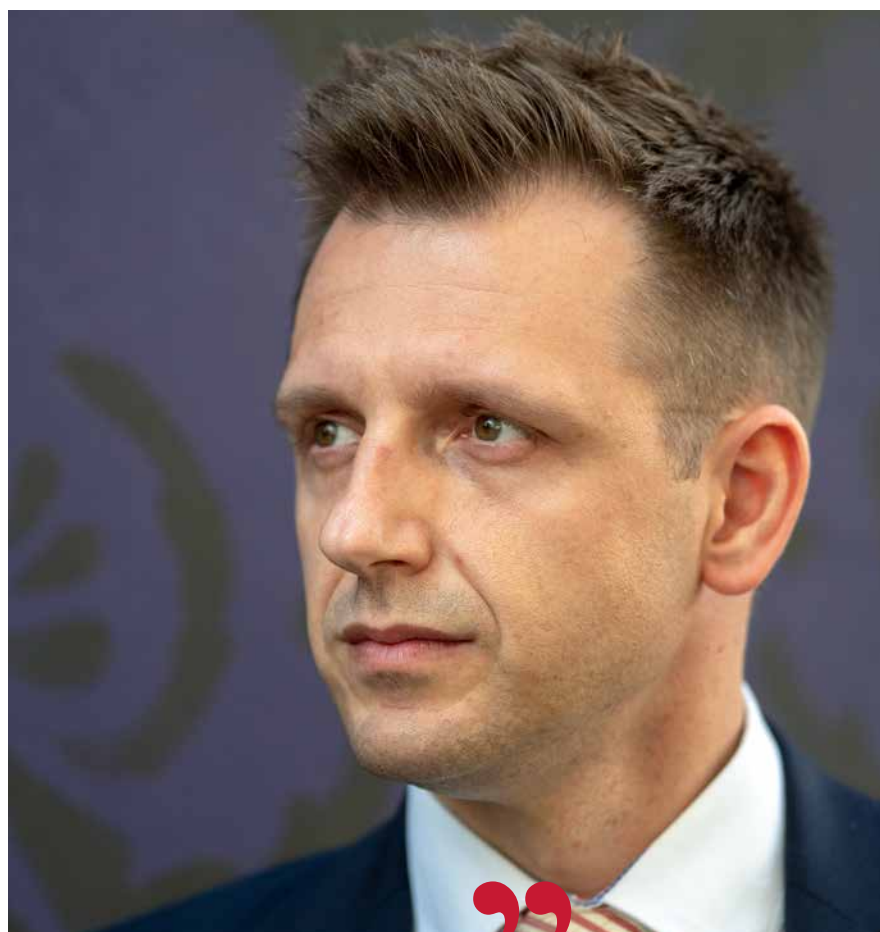
Statyny stosuje się w leczeniu hipolipemizującym od ponad 30 lat. Potwierdzona została skuteczność tej grupy leków w licznych wiarygodnych badaniach klinicznych. Statyny są na ogół dobrze tolerowane i bezpieczne, ale – tak jak niemal wszystkie leki – mogą powodować działania niepożądane.

– Nie ma jednej definicji nietolerancji statyn. Sądzę, że można zaproponować następującą: nietolerancja co najmniej dwóch statyn, w tym jednej w małej dawce, związana z objawami klinicznymi lub podwyższenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i kinazy kreatynowej (CK) ulegające obniżeniu po zmniejszeniu dawki statyny lub jej odstawieniu – mówi dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski, prof. Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie, z tamtejszej Kliniki Nadciśnienia Tętniczego, kierownik Samodzielnej Poradni Lipidowej w NIKard.

Nie każdy ból mięśni jest związany z przyjmowaniem statyn

Bóle mięśniowe stanowią główną przyczynę ograniczenia lub zaprzestania stosowania statyn. Z tego powodu ponad połowa pacjentów przerywa leczenie w ciągu 2 lat. – Badania z randomizacją nie potwierdzają częstego występowania takich działań niepożądanych. Po rozpoczęciu leczenia statynami mogą wystąpić dolegliwości bólowe, ale są one bardzo rzadkie. W wielu metaanalizach wykazano, że wspomniane bóle mięśni pojawiają się u mniej niż 1 proc. osób otrzymujących statyny, na samym początku, czyli do 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii – wyjaśnia prof. Piotr Dobrowolski.

Bardzo ważne jest zdefiniowanie typu bólu mięśniowego związanego z przyjmowaniem statyn. Są to tkliwość, skurcze, osłabienie siły mięśniowej (głównie w nocy). Istotne są umiejscowienie bólu – początkowo obejmuje on łydki i uda (duże grupy mięśni), rzadko ramiona, plecy, pośladki. Ważna jest również kinetyka bólu – wzrost częstości i nasilenia dolegliwości po 3–4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a nawet wcześniej. – Jeśli przyjdzie do nas pacjent przyjmujący



statynę przez kilkanaście lat i zgłosi, że wystąpiły u niego dolegliwości bólowe, to raczej nie jest to związane ze statyną – wyjaśnia prof. Piotr Dobrowolski.

Czynnikami ryzyka wystąpienia bólów mięśniowych w czasie stosowania statyn są: płeć żeńska, zaawansowany wiek – powyżej 75. roku życia (często podnoszony jest argument, że to nie sam wiek, ale choroby współistniejące są związane z występowaniem bólów mięśniowych), otyłość brzuszna i zespół metaboliczny, zespół kruchości, spożywanie alkoholu, niekontrolowana niedoczynność tarczycy, choroby wątroby, metaboliczne choroby mięśni, przyjmowanie leków (makrolidy, fluoksetyna, werapamil, ketokonazol, flukonazol).

Metaanaliza z 2019 r. opublikowana w „Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology” pokazuje, że istotnych objawów mięśniowych, mialgii, jest po statynach niewiele. Rozpatrywano w niej osiem badań z randomizacją z udziałem 63 tys. chorych. Dolegliwości mięśniowe spowodowane statyną odczuwało 0,63 proc. uczestników vs 0,58 proc. otrzymujących placebo, przypadki rhabdomyolizy stanowiły mniej niż 0,01 proc.

Effekt nocebo – skutek czytania ulotek

Prof. Piotr Dobrowolski przypomina, że bardzo istotny jest efekt nocebo. – Pacjent



prof. Piotr Dobrowolski: Cukrzyca występuje u 1 na 1000 pacjentów leczonych statynami. Oczywiście u tych predysponowanych. Jednocześnie warto pamiętać, że u 5 na 1000 osób leczonych statynami zapobiegamy zawałowi serca i udarowi mózgu

przeczyta ulotkę dołączoną do leku, a tam jest napisane, że mogą wystąpić bóle mięśniowe – i zaczyna odczuwać dolegliwości – mówi.

Podczas ubiegłorocznego kongresu American Heart Association (AHA) ogłoszono wyniki badania SAMSON (Self-Assessment Method for Statin Side-effects or Nocebo), które w rygorystyczny metodologicznie sposób oceniało zjawisko nocebo. Włączono do niego 60 pacjentów, którzy w wywiadzie mieli przerwanie przyjmowania statyn w pierwszych 2 tygodniach leczenia z powodu bólów mięśniowych. W okresach miesięcznych w sposób randomizowany naprzemiennie przyjmowali 20 mg atorwastatyny lub placebo, lub pozostawali bez tabletek. Cykl powtarzał się czterokrotnie. Uczestnicy odnotowywali w smartfonach nasilenie działań niepożądanych w skali 0–100. Średni wynik nasilenia objawów wy-

niósł 16,3 podczas przyjmowania atorwastatyny i 15,4 podczas przyjmowania placebo (bez znamiennej statystycznie różnicy) oraz 8,0 w czasie nieprzyjmowania tabletek. Badanie potwierdziło, że pacjenci rzeczywiście odczuwają działania niepożądane, ale w 90 proc. przypadków można je przypisać efektowi nocebo. Ból mięśniowy w dużej mierze wynika z oczekiwania, że może wystąpić. Co istotne, połowa uczestników pół roku po zakończeniu badania ponownie przyjmowała statyny, co autorzy wiążą ze zrozumieniem przez nich efektu nocebo. Niestety, pozostałe 50 proc. chorych nie powróciło do przyjmowania statyn pomimo konieczności ich stosowania.

Co można zrobić przy nietolerancji statyn?

– Po pierwsze zawsze należy ją potwierdzić. Można zmniejszyć dawkę statyny, zastosować inną, zaproponować choremu mniejszą dawkę statyny w połączeniu z ezetymibem lub sam ezetymib czy też inny lek, czyli inhibitor PCSK9 – mówi prof. Piotr Dobrowolski. – W najnowszych polskich wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia dyslipidemii krok po kroku rozpisaliśmy, co należy zrobić, jeśli pacjent nie toleruje statyn. Oczywiście jeśli bóle mięśniowe są związane ze wzrostem kinazy kreatynowej, aminotransferazy alaninowej, powinniśmy odstawić statynę, a następnie powrócić do jej stosowania po 4–6 tygodniach – dodaje.

Nie można zapominać o zależności między aktywnością fizyczną a leczeniem statynami.

– Jeśli pacjent regularnie stosuje intensywny wysiłek fizyczny, należy rozważyć leczenie małą lub umiarkowaną dawką statyny, a jeśli okazjonalnie podejmuje bardzo intensywny wysiłek, rozważmy zmniejszenie dawki lub nawet odstawmy lek 2 dni wcześniej. Zdecydowanie nie wpłynie to na leczenie zaburzeń gospodarki lipidowej, a pozwoli uniknąć działań niepożądanych – radzi prof. Piotr Dobrowolski.

Czy statyny uszkadzają wątrobę?

Statyny mogą powodować wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (alanine aminotransferase – ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (aspartate aminotransferase – AST). Za bardziej specyficzny niż AST marker uszkodzenia wątroby uznaje się ALT. Bezobjawowy i zwykle przemijający wzrost stężeń tych enzymów wątrobowych występuje w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia i może samoistnie ustąpić (dotyczy to prawie 70 proc. przypadków). Jako miernik szkodliwego wpływu statyn na wątrobę ustalono wzrost stężenia

Ocena kliniczna objawów mięśniowych związanych ze stosowaniem statyn

Objawy kliniczne	Skala	Objawy kliniczne	Skala
Lokalizacja		Początek objawów < 4 tyg.	3
Symetryczne bóle biodra/zginacze	3	Początek objawów 4-12 tyg.	2
Symetryczne bóle łydek	2	Początek objawów > 12 tyg.	1
Symetryczne bóle proksymalnych mięśni	2	Powrót do stosowania leku	
Niespecyficzne, asymetryczne, przejściowe	1	Powrót niektórych objawów < 2 tyg.	3
Odstawienie leku		Powrót niektórych objawów 2-4 tyg.	1
Ustąpienie objawów < 2 tyg.	2	Prawdopodobieństwo związku statyna-bóle mięśniowe	
Ustąpienie objawów 2-4 tyg.	1	Prawdopodobne	9-11
Brak ustąpienia objawów > 4 tyg.	0	Możliwe	7-8
		Mało prawdopodobne	< 7

10 JUBILEUSZ KONFERENCJA POLSKIEGO TOWARZYSTWA LIPIDOLOGICZNEGO ONLINE



PROF. PIOTR DOBROWOLSKI

PACJENCI Z NIETOLERANCJĄ STATYN CZĘŚCIOWĄ I CAŁKOWITĄ. MIEJSCE LECZENIA SKOJARZONEGO? DLACZEGO WCZESNA INTERWENCJA JEST KRYTYCZNA? JAK SKUTECZNIE LECZYĆ? WYTYCZNE 2021

aminotransferaz przekraczający trzykrotność ULN. Klinicznie istotna hepatotoksyczność związana z leczeniem statyną jest bardzo rzadkim objawem niepożądanym.

– Jako że statyny działają w wątrobie, mogą mieć niewielki wpływ na jej funkcje. Jest to jednak bardzo rzadkie działanie niepożądane. Łagodne podwyższenie aktywności aminotransferaz stwierdza się u 0,5–2 proc. pacjentów – mówi prof. Piotr Dobrowolski.

– Częstość podwyższenia stężenia aminotransferaz nie jest związana z dawką statyny. W jednym z badań z wykorzystaniem atorwastatyny wykazano, że częstość podwyższenia aktywności aminotransferaz powyżej trzykrotności górnej granicy normy przy dawce atorwastatyny 10 mg wynosi 0,1 proc., przy maksymalnej dawce 80 mg – 0,6 proc., natomiast w przypadku placebo 0,2 proc. Dlatego wytyczne mówią, że jeśli rozpoczynamy leczenie statynami, powinniśmy skontrolować aminotransferazy po 4 tygodniach ±4. Jeśli nie ma odchyłań, kontrolujemy leczenie i powtarzamy badanie przy każdej modyfikacji terapii, zwiększeniu dawki – kontynuuje ekspert.

Czy pacjent z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) i nieznacznie podwyższoną aktywnością aminotransferaz powinien mieć odstawioną statynę? – Uważam, że tacy pacjenci powinni przyjmować statynę, ponieważ istnieją bardzo dobre wyniki badań, które pokazują, że właśnie u takich chorych statyna poprawia funkcje wątroby, jednocześnie zdecydowanie zmniejszając ryzyko sercowo-naczyniowe. Prawdopodobnie NAFLD wkrótce zostanie uznana za czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, bo pacjenci z tym schorzeniem są bardzo narażeni na rozwój powikłań, takich jak zawał serca czy udar mózgu. W zaleceniach jest mowa o tym, żeby w tej grupie częściej kontrolować aminotransferazy, ale nie bać się i rozpocząć lub kontynuować leczenie statynami – komentuje prof. Piotr Dobrowolski.

Statyny sprzyjają rozwojowi cukrzycy. Ale u kogo?

Podnoszony jest również problem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 w następstwie dłuższego leczenia statynami.

– To ryzyko może być zwiększone u chorych, którzy a priori mają wyższe ryzyko wystąpienia cukrzycy, czyli z zaburzoną gospodarką węglowodanową, zespołem metabolicznym, nadwagą lub otyłością. U tych osób, nawet jeśli nie będą przyjmować statyn, istnieje duże prawdopodobieństwo, że rozwinie się cukrzyca. Cukrzyca występuje u 1 na 1000 pacjentów leczonych statynami. Oczywiście u tych predysponowanych. Jednocześnie warto pamiętać, że u 5 na 1000 osób leczonych statynami zapobiegamy zawałowi serca i udarowi mózgu – przypomina prof. Piotr Dobrowolski.

Biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia cukrzycy w trakcie leczenia statynami, szczególnie u osób z elementami zespołu metabolicznego, należy okresowo kontrolować glikemię. Jednocześnie trzeba zdecydowanie podkreślić znane korzyści kliniczne ze stosowania tych leków u chorych na cukrzycę. Statyny powodują bardzo mały wzrost odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Zaprzestanie leczenia statyną powoduje zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego, dlatego terapię należy

kontynuować nawet wtedy, gdy u chorego rozpoznana się cukrzyca, oraz dążyć do docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL.

Czy u pacjentów w wieku podeszłym należy odstawić statynę?

Pacjenci w wieku podeszłym czerpią korzyści z obniżenia stężenia cholesterolu. – Oczywiście wiek podeszły jest czynnikiem ryzyka, dlatego osoby starsze należy częściej poddawać kontroli, chociażby badać aktywność aminotransferaz i kinazy kreatynowej, ale nie należy odstawiać im statyn. Mamy szereg metaanaliz, które pokazują, że im niższe stężenie cholesterolu u osób w wieku podeszłym, tym mają one niższe ryzyko sercowo-naczyniowe i tym samym dłużej żyją – wyjaśnia ekspert.

Można znaleźć informacje, że im niższe stężenie cholesterolu, tym większe ryzyko zaburzeń funkcji poznawczych. W 2018 r. na łamach „European Heart Journal” została opublikowana duża metaanaliza oceniająca zależność między występowaniem demencji a stosowaniem statyn. Wykluczono w niej istnienie związku pomiędzy

Leczenie statynami zmniejsza śmiertelność z powodu COVID-19

Naukowcy z Universitat Rovira i Virgili (URV) w Reus (Hiszpania) przeanalizowali dane dotyczące 2159 pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2 w czasie pierwszej fali pandemii – od marca do maja 2020 r. Pod uwagę wzięto takie dane, jak wiek, płeć, przebyte choroby, stężenie cholesterolu, leki stosowane w terapii COVID-19, inne leki stosowane z powodu chorób przewlekłych.

Badacze szczególną uwagę poświęcili statynom. Okazało się, że wśród pacjentów z COVID-19 nieleczonych wcześniej statynami odsetek zgonów wyniósł 25,4 proc., podczas gdy w grupie zażywającej statynę – 19,8 proc. Dodatkowo wykazano, że gdy leczenie statynami kontynuowano w szpitalu, śmiertelność z powodu COVID-19 była niższa o 25 proc.

leczeniem statynami a rozwojem demencji czy też wpływ tych leków na jakiegokolwiek zaburzenia kognitywne.

– Wykazano, że jeśli będziemy leczyć statyną w prewencji wtórnej 10 000 chorych przez 5 lat i uzyskamy obniżenie stężenia cholesterolu LDL do 77 mg/dl, uchronimy 1000 z nich przed zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, natomiast w prewencji pierwotnej zapobiegniemy 500 takim zdarzeniom, jak udar mózgu czy zawał serca. Jednocześnie objawy ze strony mięśni, bez wzrostu aktywności kinazy kreatynowej, wystąpią u mniej niż 100 chorych, nowych przypadków cukrzycy będzie 100, u mniej niż jednego pacjenta dojdzie do rhabdomyolizy. Stosunek korzyści do ryzyka jest zatem zdecydowanie na plus dla statyn – podsumowuje prof. Piotr Dobrowolski.

Tekst powstał na podstawie wykładu przedstawionego podczas Kongresu Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego 2020 oraz na podstawie prezentacji podczas V Warszawskich Dni Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Lipidowych 2020.



” Pacjenci rzeczywiście odczuwają działania niepożądane, ale w 90 proc. przypadków można je przypisać efektowi placebo. Ból mięśniowy w dużej mierze wynika z oczekiwania, że może wystąpić