



Statin intolerance: clinical significance and treatment optimization options

Dovydas Stankevičius¹, Rūta Bleifertaitė²

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

²*Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Department of Family Medicine, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Introduction. Statin intolerance is a complex and clinically significant problem that limits effective dyslipidemia management and the achievement of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) target levels, particularly in patients at high cardiovascular risk. Despite the well-established benefits of statins, their use in real-world clinical practice is often discontinued due to subjective or objective adverse effects.

Aim of the study. To systematically evaluate the definition, pathophysiological mechanisms, clinical significance, and treatment optimization strategies of statin intolerance, with emphasis on evidence-based clinical decision-making.

Methods. A narrative literature review was conducted using the PubMed database. Randomized controlled trials (RCTs), meta-analyses, systematic reviews, and international guidelines published within the last 10 years were included.

Results. Evidence indicates that true statin intolerance is less common than previously assumed, and a substantial proportion of symptoms may be attributed to the nocebo effect. The pathophysiology involves mitochondrial dysfunction, metabolic and genetic factors, as well as drug interactions. In most cases, complete statin discontinuation is not warranted, as the majority of patients are able to tolerate modified statin regimens. Treatment optimization includes dose reduction, statin switching, alternative dosing strategies, and combination therapy. Novel therapies, such as PCSK9 inhibitors, inclisiran, and bempedoic acid, significantly expand treatment options.

Conclusions. The management of statin intolerance should be based on an individualized, evidence-based approach aimed at maintaining optimal lipid-lowering efficacy while minimizing cardiovascular risk.

Keywords: statin intolerance, dyslipidemia, LDL-C, nocebo effect.

Statinų netoleravimas: klinikinė reikšmė ir gydymo optimizavimo galimybės

Dovydas Stankevičius¹, Rūta Bleifertaitė²

¹Vilniaus universitetas, medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Šeimos medicinos centras, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Statinų netoleravimas yra kompleksinė ir kliniškai reikšminga problema, ribojanti efektyvų dislipidemijos gydymą ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) tikslinių reikšmių pasiekimą, ypač didelės kardiovaskulinės rizikos pacientams. Nepaisant įrodytos statinų naudos, realioje klinikinėje praktikoje jų vartojimas dažnai nutraukiamas dėl subjektyvių ar objektyvių nepageidaujamų reiškinių.

Tyrimo tikslas. Įvertinti statinų netoleravimą, patofiziologinius mechanizmus, klinikinę reikšmę ir gydymo optimizavimo strategijas, remiantis įrodymais pagrįstais klinikiniais sprendimais. .

Metodai. Atlikta literatūros apžvalga naudojant „PubMed“ duomenų bazę. Įtraukti atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, metaanalizės, sisteminės apžvalgos ir tarptautinės gairės, publikuoti per pastaruosius 10 metų.

Rezultatai. Tyrimų duomenys rodo, kad tikras statinų netoleravimas yra retesnis nei manoma, o didelė dalis simptomų gali būti susiję su nocebo efektu. Statinų netoleravimas siejamas su keliais pagrindiniais mechanizmais, tokiais kaip mitochondrijų funkcijos sutrikimas, pakitusia raumenų ląstelių energetika, genetiniai veiksniai bei vaistų sąveika. Daugeliu atvejų visiškas statinų nutraukimas nėra pagrįstas sprendimas, nes dauguma pacientų gali toleruoti modifikuotas statinų terapijos schemas. Gydymo optimizavimas apima šias strategijas: dozės mažinimą, statino keitimą, alternatyvų dozavimą ir kombinuotą terapiją. Naujos terapijos, tokios kaip PCSK9 inhibitoriai, inklisiranas ir bempedono rūgštis reikšmingai išplečia gydymo galimybes.

Išvados. Statinų netoleravimo valdymas turėtų būti pagrįstas individualizuotu, įrodymais paremtu požiūriu, siekiant išlaikyti maksimalų lipidų mažinimo efektyvumą ir sumažinti kardiovaskulinę riziką.

Raktažodžiai: statinų netoleravimas, dislipidemija, MTL-C, nocebo efekta

1. Įvadas

Dislipidemija - tai lipidų apykaitos sutrikimas, pasireiškiantis padidėjusia mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C, angl. *low-density lipoprotein cholesterol*) ar trigliceridų koncentracija ir/ar sumažėjusia didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija kraujyje. Šis lipidų apykaitos sutrikimas išlieka vienu svarbiausių modifikuojamų kardiovaskulinės rizikos veiksnių, tiesiogiai susijusių su aterosklerozės progresavimu ir padidėjusiu sergamumu bei mirtingumu nuo širdies ir kraujagyslių ligų [1]. Mažo tankio lipoproteinų cholesterolio mažinimas yra pagrindinis terapinis tikslas tiek pirminėje, tiek antrinėje kardiovaskulinių ligų prevencijos programoje, nes šio rodiklio sumažėjimas tiesiogiai koreliuoja su mažesne kardiovaskulinių įvykių rizika [2]. Statinai (HMG-CoA reduktazės inhibitoriai) yra pirmos eilės lipidų mažinimo terapija. Jie efektyviai mažina MTL-C (iki 50–60 %, priklausomai nuo dozės ir preparato) ir pasižymi papildomais poveikiais, tokiais kaip endotelio funkcijos gerinimas, uždegimo slopinimas ir aterosklerozinių plokštelių stabilizavimas [1]. Nepaisant įrodytos naudos, dalis pacientų statinų netoleruoja arba nutraukia gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Statinų netoleravimas apibrėžiamas kaip simptomai ar laboratoriniai pokyčiai, siejami su statinų vartojimu ir išnykstantys sumažinus dozę ar nutraukus gydymą, nesant aiškos alternatyvios priežasties. Dažniausiai ji pasireiškia su statinais susijusiais raumenų simptomais (SAMS, angl. *statin-associated muscle symptoms*), kurie apima mialgiją, raumenų silpnumą ar diskomfortą, dažniausiai nesant reikšmingo kreatinkinazės (CK) padidėjimo [3]. Pastaraisiais metais daug dėmesio skiriama skirtumui tarp tikro farmakologinio netoleravimo ir nocebo efekto, kai simptomai

atsiranda dėl neigiamų paciento lūkesčių. Klinikiniai tyrimai rodo, kad atsitiktinių imčių tyrimuose (angl. *randomised trials*) raumenų simptomų dažnis paprastai nesiskiria nuo placebo, tuo tarpu stebėjimo tyrimuose (angl. *observational studies*) gali siekti 20–30 % [4, 5]. Tai rodo reikšmingą psichologinių ir kontekstinių veiksnių įtaką. Klinikinė statinų netoleravimo reikšmė yra didelė dėl griežtų MTL-C tikslinių reikšmių, didelės ir labai didelės rizikos pacientams rekomenduojama atitinkamai pasiekti <1,8 mmol/l ir <1,4 mmol/l [1]. Tokiose situacijose net dalinis netoleravimas gali riboti gydymo efektyvumą. Tokiu atveju būtinos alternatyvios arba kombinuotos terapinės strategijos.

2. Metodika

Parengta literatūros apžvalga, kuria siekiama įvertinti statinų netoleravimo apibrėžimą, patofiziologiją, klinikinę reikšmę ir gydymo strategijas. Literatūros paieška atlikta naudojantis „PubMed“ duomenų baze, atrenkant publikacijas anglų kalba, publikuotas per pastaruosius 10 metų, taip pat įtraukiant reikšmingas aktualią informaciją pateikiančias seniau publikuotas studijas. Paieškai naudoti raktiniai žodžiai ir jų deriniai: „statinų netoleravimas“, „su statinais susiję raumenų simptomai“, „su statinais susijęs raumenų simptomų sindromas“, „dislipidemijos gydymas“, „PCSK9 inhibitoriai“, „nocebo efektas“ (angliškai: „statin intolerance“, „statin-associated muscle symptoms“, „SAMS“, „dyslipidemia treatment“, „PCSK9 inhibitors“, „nocebo effect“.) Prioritetas teiktas atsitiktinių imčių klinikiniams tyrimams (RCT, angl. *randomised controlled trials*), metaanalizėms, sisteminėms apžvalgoms bei tarptautinėms gairėms: Europos kardiologų draugijos (ESC, angl. *European Society of Cardiology*) ir Europos aterosklerozės draugijos (EAS, angl. *European Atherosclerosis*

Society), Nacionalinės lipidų asociacijos (NLA, angl. *National Lipid Association*), Amerikos kardiologijos koledžo (ACC, angl. *American College of Cardiology*). Atrinktų šaltinių kokybė vertinta remiantis publikacijos tipu, tyrimo dizainu, imties dydžiu ir klinicine reikšme. Duomenų analizė atlikta apibendrinant pagrindines koncepcijas ir klinikines išvalgas. Straipsnio turinys parengtas laikantis įrodymais pagrįstos medicinos principų, integruojant naujausius klinikinius duomenis su praktiniais klinikinio dislipidemijos gydymo aspektais.

3. Rezultatai

3.1. Statinų netoleravimo apibrėžimas ir klasifikacija

Statinų netoleravimas išlieka sudėtinga ir nevienalytė klinikinė būklė, kurios apibrėžimas pastaraisiais metais buvo nuosekliai tikslinamas, siekiant didesnio diagnostinio aiškumo ir geresnio klinikinių tyrimų rezultatų palyginimo tarpusavyje. Remiantis Nacionalinės lipidų asociacijos (NLA, angl. *National Lipid Association*) 2022 m. atnaujinta pozicija, statinų netoleravimas apibrėžiamas kaip vieno ar kelių su statinų vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių pasireiškimas, kurie sumažėja ar išnyksta koregavus dozę arba nutraukus gydymą ir atsinaujina pakartotinai paskyrus bent du skirtingus statinus, iš kurių vienas vartotas mažiausia registruota doze [1]. Toks apibrėžimas akcentuoja būtinybę patvirtinti priežastinį ryšį ir atmesti kitus galimus simptomų paaiškinimus. Europos kardiologų draugija (ESC, angl. *European Society of Cardiology*) ir Europos aterosklerozės draugija (EAS, angl. *European Atherosclerosis Society*) rekomenduoja statinų netoleravimą vertinti tik tais atvejais, kai simptomai yra kliniškai reikšmingi, riboja galimybę pasiekti tikslines mažo tankio lipoproteinų cholesterolio

koncentracijas ir negali būti paaiškinti kitomis priežastimis, pavyzdžiui, hipotiroze, vitamino D trūkumu ar intensyviu fiziniu krūviu [6]. Literatūroje dažniausiai išskiriamos dvi šios būklės formos: dalinis ir visiškas netoleravimas. Dalinis netoleravimas apibūdina situaciją, kai pacientas toleruoja mažesnes statinų dozes ar alternatyvius vartojimo režimus, tačiau nepavyksta pasiekti rekomenduojamų MTL-C tikslų. Tuo tarpu visiškas netoleravimas reiškia, kad pacientas netoleruoja jokio statino, nepriklausomai nuo dozės ar pakartotinių statino skyrimo bandymų [6]. Atkreiptinas dėmesys, kad dauguma pacientų patenka į dalinio netoleravimo kategoriją, o visiškas netoleravimas nustatomas palyginti retai (mažiau nei 5 %), todėl tai turi tiesioginę įtaką gydymo taktikos parinkimui [7]. Pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama skirtumui tarp tikro farmakologinio netoleravimo ir nocebo efekto. Tikras netoleravimas siejamas su biologiniais mechanizmais, tokiais kaip raumenų ląstelių pažeidimas ar metaboliniai pokyčiai, o nocebo efektas dažniau susijęs su paciento lūkesčiais ar neigiamu informacijos kontekstu [8]. Randomizuotų tyrimų duomenys rodo, kad iki 90 % statinams priskiriamų simptomų gali būti paaiškinami nocebo efektu, nes nepageidaujamų reakcijų dažnis nesiskiria tarp statino ir placebo vartojimo [4]. Tai pabrėžia objektyvaus vertinimo ir pacientų edukacijos svarbą. Klinikinėje praktikoje statinų netoleravimas taip pat vertinamas pagal klinikinę raišką [9]. Dažniausiai pasireiškia su statiniais susiję raumenų simptomai, tokie kaip mialgija ar miopatija. Rečiau nustatomi laboratoriniai pokyčiai, įskaitant kreatinkinazės (CK) ar kepenų fermentų padidėjimą. Sunkios formos, tokios kaip imuninė nekrotizuojanti miopatija (IMNM, angl. *Immune-Mediated Necrotizing Myopathy*) ar rabdomiolizė, pasitaiko itin retai, tačiau turi didelę

klinikinę reikšmę vertinant būklės sunkumą ir parenkant gydymą. Nepaisant pastangų standartizuoti diagnostinius kriterijus, praktikoje išlieka nemažas statinų netoleravimo neapibrėžtumas [3]. Iki šiol nėra patikimo biomarkerio, kuris leistų objektyviai patvirtinti statinų netoleravimą. Dėl šios priežasties diagnozė išlieka iš esmės klinikinė ir reikalauja nuoseklaus vertinimo, apimančio pakartotinį statinų skyrimą (angl. *rechallenge*), diferencinę diagnostiką bei individualų rizikos ir naudos santykio vertinimą [10].

3.2. Statinų nutraukimo/netoleravimo epidemiologija ir klinikinė reikšmė

Didžiausia iki šiol publikuota metaanalizė, apėmusi daugiau nei 4 milijonus pacientų, parodė, kad bendras statinų netoleravimo paplitimas siekia apie 9,1 %, tačiau šis rodiklis ženkliai skiriasi priklausomai nuo tyrimo tipo: atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose apie 4-5 %, tuo tarpu stebėjimo tyrimuose – iki 17-30 % [11]. Reikšminga tai, kad didžioji dalis pacientų, kuriems diagnozuojamas statinų netoleravimas, iš tikrųjų gali toleruoti bent vieną statiną ar mažesnę jo dozę. Prospektyviniai tyrimai rodo, kad pakartotinai paskyrus statinus, net iki 60–80 % pacientų gali tęsti gydymą, ypač parenkant individualias strategijas [12]. Tai pabrėžia, kad visiškas statinų netoleravimas yra santykinai retas reiškinys.

3.2.1. Statinų nutraukimo dažnis ir priežastys

Realios klinikinės praktikos duomenys rodo, kad per pirmuosius gydymo metus statinų vartojimą nutraukia 20–30 % pacientų, o ilgalaikėje perspektyvoje šis rodiklis gali siekti net 50 % [4]. Dažniausia nutraukimo priežastis yra su raumenimis susiję simptomai, kurie sudaro iki 60-70 % visų nepageidaujamų reiškinių, siejamų su statiniais [13].

Svarbu pažymėti, kad tik nedidelė dalis šių atvejų yra patvirtinami objektyviais laboratoriniais rodikliais (pvz., reikšmingu kreatinkinazės padidėjimu), tai dar kartą rodo subjektyvių veiksnių svarbą [11].

3.2.2. Statinų nutraukimo/netoleravimo įtaka lipidų kontrolei

Statinų netoleravimas yra viena pagrindinių priežasčių, dėl kurių pacientai nepasiekia tikslinių MTL-C koncentracijų. Tyrimai rodo, kad pacientai, kurie sumažina statinų dozę arba nutraukia gydymą, turi vidutiniškai 20-40 % didesnę MTL-C koncentraciją, palyginti su tais, kurie laikosi rekomenduojamo gydymo režimo [2].

Didelės ir labai didelės kardiovaskulinės rizikos pacientų grupėse MTL-C tikslinio kiekio nepasiekimas turi ypatingą reikšmę, nes net nedidelis šio rodiklio padidėjimas yra susijęs su proporcingai didesne aterotrombozinių įvykių rizika. Remiantis genetiniais ir epidemiologiniais duomenimis, kiekvienas 1 mmol/l MTL-C sumažėjimas lemia apie 20-25 % santykinės didžiųjų kardiovaskulinių įvykių rizikos sumažėjimą [2].

3.2.3. Statinų nutraukimas/netoleravimas ir kardiovaskulinės rizikos padidėjimas

Statinų netoleravimas ir su juo susijęs gydymo nutraukimas yra nepriklausomas neigiamų kardiovaskulinių baigčių prediktorius. Didelės apimties kohortiniai tyrimai rodo, kad pacientai, kurie nutraukia statinų vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių, turi 30-50 % didesnę miokardo infarkto, insulto ar kardiovaskulinės mirties riziką, palyginti su tais, kurie tęsia gydymą [14].

Be to, statinų vartojimo pertraukos taip pat yra susijusios su padidėjusia rizika, net jei gydymas nėra visiškai nutrauktas. Tai rodo, kad nuoseklus lipidų

mažinimas yra kritiškai svarbus siekiant ilgalaikės naudos.

3.2.4. Statinų nutraukimo/netoleravimo ir sveikatos sistemos ekonomikos aspektai

Statinų netoleravimas turi reikšmingą ekonominį poveikį sveikatos sistemoms. Pacientams, kurie netoleruoja statinų, dažniau skiriami brangesni alternatyvūs gydymo metodai, tokie kaip PCSK9 inhibitoriai ar naujos kartos lipidų mažinimo vaistai. Nors šie preparatai pasižymi dideliu efektyvumu, jų kaštai yra ženkliai didesni, o tai riboja jų prieinamumą plačiajai populiacijai [15]. Be to, neoptimalus lipidų kontrolės lygis lemia didesnę hospitalizacijų ir intervencinių procedūrų skaičių, kuris dar labiau didina bendras sveikatos priežiūros išlaidas.

3.3. Statinų nutraukimo/netoleravimo patofiziologija ir mechanizmai

Statinų netoleravimo patofiziologija išlieka sudėtinga ir iki galo neišaiškinta. Literatūros duomenimis, ji apima kelis tarpusavyje susijusius mechanizmus – farmakokinetinius, genetinius ir ląstelinius. Klinikinėje praktikoje dažniausiai dominuoja su raumenimis susiję simptomai, kurių kilmė yra nevienalytė ir negali būti paaiškinama vien tiesioginiu miocitų pažeidimu [16]. Vienas iš pagrindinių mechanizmų siejamas su mevalonato kelio slopinimu. Statinai inhibuoja HMG-CoA reduktazę, todėl mažėja ne tik cholesterolio, bet ir izoprenoidinių junginių sintezė [1]. Dėl to sumažėja ubiquinono (kofermento Q10) koncentracija, o tai gali sutrikdyti mitochondrijų kvėpavimo grandinės funkciją. Tokie pokyčiai siejami su energijos deficitu ir padidėjusiu oksidaciniu stresu raumenų ląstelėse [17]. Mitochondrijų disfunkcija laikoma vienu svarbiausių SAMS patogenezės veiksnių. Eksperimentiniai ir klinikiniai duomenys

rodo, kad statinai gali mažinti kvėpavimo grandinės aktyvumą, skatinti reaktyviųjų deguonies formų susidarymą ir pažeisti mitochondrijų DNR. Dėl to sutrinka ATP sintezė, didėja oksidacinis stresas ir pažeidžiama miocitų membranų struktūra, kas gali lemti raumenų funkcijos sutrikimą, padidėjusį jautrumą fiziniam krūviui ir klinikinių simptomų, tokių kaip mialgija, atsiradimą. [18]. Lipofiliniai statinai lengviau prasiskverbia į miocitus, todėl jų poveikis gali būti ryškesnis nei hidrofilinių preparatų [19]. Papildomai svarbūs ir kalcio homeostazės sutrikimai: statinų sukelti mitochondrijų ir membranų funkcijos pokyčiai gali sutrikdyti kalcio reguliaciją miocituose, didindami intraceliulinę Ca^{2+} koncentraciją. Tai gali aktyvuoti proteolitinis procesus ir skatinti miocitų pažeidimą, ypač esant fiziniam krūviui [20].

Genetiniai veiksniai taip pat turi reikšmingos įtakos. SLCO1B1 geno polimorfizmas (c.521T>C) mažina statinų patekimą į hepatocitus ir didina jų koncentraciją periferiniuose audiniuose, todėl reikšmingai padidėja miopatijos rizika [21]. Didelę reikšmę turi ir vaistų sąveikos. Statinai metabolizuojami per citochromo P450 sistemą, todėl CYP3A4 inhibitoriai gali padidinti jų koncentraciją ir toksinio poveikio riziką [22]. Retais atvejais pasireiškia imuninė nekrotizuojanti miopatija, susijusi su autoantikūnais prieš HMG-CoA reduktazę. Ji pasireiškia progresuojančiu raumenų silpnumu, dideliu kreatinkinazės padidėjimu ir simptomų išlikimu nutraukus statinus [23]. Galiausiai, dalis simptomų gali būti susiję su nocebo efektu. Neurovaizdiniai tyrimai rodo, kad neigiami lūkesčiai gali aktyvuoti skausmo suvokimo centrus nepriklausomai nuo farmakologinio poveikio [24].

3.4. Statinų nutraukimo/netoleravimo rizikos veiksniai

Statinų netoleravimo rizikos veiksniai yra įvairialypiai ir susiję tiek su paciento savybėmis, tiek su vartojamais vaistais bei jų farmakologinėmis ypatybėmis. Įtakos turi demografiniai veiksniai, gretutinės ligos, genetinė predispozicija ir statinų dozės bei savybės. Epidemiologiniai duomenys rodo, kad tam tikros pacientų grupės yra labiau linkusios patirti su statiniais susijusius nepageidaujamus reiškinius. Vyresnis amžius (>75 metų) siejamas su didesne miopatijos rizika, tikėtina dėl sumažėjusios raumenų masės, pakitusios farmakokinetikos ir dažnesnės polifarmacijos [11]. Moterims simptomai nustatomi dažniau, galimai dėl mažesnės kūno masės ir su tuo susijusių farmakokinetinių skirtumų [25]. Mažas kūno masės indeksas (KMI) svarbus, nes didina sisteminę statinų ekspoziciją ir toksinio poveikio tikimybę [9]. Be to, intensyvus fizinis krūvis gali veikti kaip papildomas provokuojantis veiksnys, ypač vartojant didesnes statinų dozes [5]. Reikšmingą vaidmenį atlieka ir gretutinės ligos. Hipotirozė laikoma viena svarbiausių modifikuojamų priežasčių, galinčių sukelti mialgiją ir padidinti kreatinkinazės (CK) koncentraciją, nes sutrikdo raumenų energijos apykaitą ir skatina miocitų pažeidimą [1]. Lėtinė inkstų liga siejama su sumažėjusiu vaistų klirensu ir didesne nepageidaujamo poveikio rizika, o kepenų funkcijos sutrikimai gali keisti statinų metabolizmą ir didinti jų koncentraciją kraujyje [1, 26]. Taip pat svarbu įvertinti vitamino D koncentraciją, nes jo trūkumas gali imituoti ar sustiprinti raumenų simptomus.

Farmakologiniai veiksniai ir vaistų sąveikos yra vieni svarbiausių modifikuojamų rizikos veiksnių: statinų koncentracija reikšmingai didėja vartojant CYP3A4 inhibitorius (pvz., makrolidus, azolų grupės

priešgrybelinius vaistus ar kai kuriuos kalcio kanalų blokatorius), o fibratai, ypač gemfibrozilis, didina miopatijos riziką dėl konkurencijos metabolizmo keliuose; be to, polifarmacija (≥ 5 vaistai) siejama su didesniu nepageidaujamų reiškinių dažniu, o tai ypač aktualu vyresnio amžiaus pacientams [11, 27, 28]. Genetiniai veiksniai taip pat turi svarbią, nors dar nepakankamai klinikoje išnaudojamą reikšmę: SLCO1B1 geno polimorfizmai, ypač c.521T>C variantas, siejami su sumažėjusiu statinų patekimu į hepatocitus ir padidėjusia jų koncentracija periferiniuose audiniuose, dėl ko reikšmingai padidėja miopatijos rizika, ypač vartojant dideles simvastatino dozes; tai sudaro pagrindą farmakogenetinei rizikos stratifikacijai, nors rutininis genetinis testavimas dar nėra plačiai taikomas [29].

Galiausiai reikšmingą įtaką turi tiek dozė, tiek pačių statinų farmakologinės savybės. Statinų netoleravimas yra aiškiai nuo dozės priklausomas reiškinys, o didelio intensyvumo terapija (pvz., atorvastatinas ≥ 40 mg ar rosuvastatinas ≥ 20 mg) siejama su didesne nepageidaujamų reiškinių rizika. Taip pat reikšmingos farmakologinės charakteristikos, tokios kaip lipofiliškumas (lemiantis didesnę prisiskverbimą į raumenų audinį), metabolizmo keliai (ypač priklausomybė nuo CYP fermentų) ir pusinės eliminacijos laikas. Jie daro įtaką tiek sisteminei ekspozicijai, tiek dozavimo režimams, todėl klinikinėje praktikoje statino pakeitimas ar dozės korekcija dažnai leidžia sumažinti nepageidaujamų reakcijų dažnį ir pagerinti gydymo toleravimą [19, 30].

3.5. Statinų netoleravimo klinikinė raiška

3.5.1. Raumenų simptomai (SAMS)

Su statinų vartojimu susiję raumenų simptomai yra dažniausia statinų netoleravimo forma, sudaranti iki 60-80 % visų su statiniais siejamų nepageidaujamų

reiškinių [31]. Klinikiniu požiūriu jie gali pasireikšti įvairiomis formomis:

- **Mialgija** – raumenų skausmas ar diskomfortas be kreatinkinazės (CK) padidėjimo
- **Miopatija** – raumenų simptomai su CK padidėjimu ($>ULN$)
- **Miozitas** – uždegiminiai pokyčiai su simptomais ir laboratoriniais pakitimais
- **Rabdomiolizė** – sunki būklė, kuriai būdingas CK $>10 \times ULN$, mioglobinurija ir galimas ūminis inkstų pažeidimas.

Tipiškai simptomai yra simetriški, lokalizuoti proksimalinėse raumenų grupėse (šlaunys, sėdmenys, pečių juosta) ir atsiranda per pirmas 4-12 savaitių nuo gydymo pradžios arba dozės didinimo [25]. Tačiau daliai pacientų simptomai gali pasireikšti ir vėliau, ypač esant papildomiems rizikos veiksniams.

Svarbu pabrėžti, kad daugeliu atvejų CK koncentracija išlieka normos ribose, todėl diagnozė dažnai remiasi klinikiniu vertinimu, o ne laboratoriniais rodikliais [25].

3.5.2. Kreatinkinazės (CK) interpretacija

CK koncentracijos vertinimas yra svarbus diferencijuojant klinikinę būklę:

- **Normali CK** - dažniausiai mialgija, nereikalaujanti nutraukti gydymo
- **CK $<4 \times ULN$** - galima tęsti gydymą stebint
- **CK $4-10 \times ULN$** - rekomenduojama nutraukti statiną ir įvertinti simptomus
- **CK $>10 \times ULN$** - įtarti rabdomiolizę, būtina skubi intervencija.

Vis dėlto CK padidėjimas ne visada koreliuoja su simptomų intensyvumu, todėl klinikinis kontekstas yra esminis [7].

3.5.3. Su raumenimis nesusiję simptomai

Nors rečiau, statinų netoleravimas gali pasireikšti ir kitais simptomais:

- **Hepatotoksiškumas** - aspartato aminotransferazės (AST) ir alanino aminotransferazės (ALT) padidėjimas, dažniausiai besimptomis
- **Kognityviniai simptomai** - atminties sutrikimai, „smegenų rūkas“ (priežastinis ryšys diskutuotinas)
- **Nuovargis ir bendras silpnumas**

Didelės apimties tyrimai nerodo aiškaus ryšio tarp statinų ir reikšmingų kognityvinių sutrikimų [32].

3.5.4. Imuninės kilmės miopatija

Retais atvejais statinai gali sukelti imuninę nekrotizuojančią miopatiją. Ši būklė pasižymi:

- Progresuojančiu proksimalinių raumenų silpnumu
- Labai aukšta CK koncentracija (dažnai $>10 \times ULN$)
- Išliekančiais simptomais nutraukus statinus
- Anti-HMG-CoA reduktazės autoantikūnų nustatymu.

Tai kliniškai reikšminga, tačiau reta komplikacija, reikalaujanti imunosupresinio gydymo [23].

3.5.5. Simptomų laiko ryšys ir diagnostinė reikšmė

Vienas svarbiausių diagnostinių aspektų yra laiko ryšys tarp statinų vartojimo pradžios ar nutraukimo ir simptomų atsiradimo ar išnykimo:

- Simptomų atsiradimas pradėjus gydymą
- Simptomų pagerėjimas nutraukus statiną (angl. *dechallenge*)
- Simptomų pasikartojimas pakartotinai paskyrus statiną (angl. *rechallenge*).

Šis modelis laikomas vienu patikimiausių kriterijų nustatant priežastinį ryšį [7].

3.5.6. Diferencinė diagnostika

Statinų netoleravimo diagnostika reikalauja kruopščios diferencinės analizės, nes daugelis būklių gali imituoti SAMS:

- Hipotirozė
- Vitamino D trūkumas
- Reumatinė polimialgija
- Uždegiminės miopatijos
- Intensyvus fizinis krūvis
- Vaistų sukeltos miopatijos (pvz.,

kortikosteroidai, antipsichotikai).

Neteisingai diagnozuotas statinų netoleravimas gali lemti nepagrįstą gydymo nutraukimą ir padidėjusią kardiovaskulinę riziką.

3.6. Statinų vartojimo optimizavimo strategijos

Statinų netoleravimo valdymo esmė – išlaikyti veiksmingą mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) kontrolę, kartu maksimaliai sumažinant nepageidaujamus reiškinius. Praktikoje dažniausiai siekiama nenutraukti gydymą, o parinkti pacientui tinkamiausią ir toleruojamą režimą. Tam taikomas dozės koregavimas, statino pakeitimas, alternatyvūs dozavimo būdai bei kombinuota terapija [1]. Kadangi netoleravimas dažnai priklauso nuo dozės, pirmasis žingsnis paprastai yra jos mažinimas. Net ir mažos statinų dozės gali sumažinti MTL-C koncentraciją apie 20–30 %, o tolesnis dozės didinimas suteikia palyginti nedidelę papildomą naudą [30]. Dėl šios priežasties saikingas dozavimas neretai yra racionalesnis pasirinkimas nei intensyvus dozės eskalavimas. Ne mažiau svarbus yra ir konkretaus statino parinkimas. Lipofiliniai statinai lengviau prasiskverbia į raumenų audinį, o hidrofiliniai

pasižymi didesniu selektyvumu kepenyse, todėl preparato keitimas gali pagerinti toleravimą [30]. Kai kuriems pacientams naudingi alternatyvūs dozavimo režimai, pavyzdžiui, vartojimas kas antrą dieną ar kelis kartus per savaitę. Tokia taktika leidžia sumažinti simptomus, išlaikant reikšmingą MTL-C sumažėjimą (apie 20–40 %) [33]. Plačiai taikomas ir mažų statinų dozių derinimas su kitais lipidų mažinimo vaistais, tokiais kaip ezetimibas ar PCSK9 inhibitoriai. Šis metodas leidžia pasiekti didesnę lipidų mažinimo efektą nedidinant statino dozės ir su ja susijusios nepageidaujamų reiškinių rizikos [34]. Pacientams, kuriems nustatoma didesnė netoleravimo tikimybė, rekomenduojamas laipsniškas dozės titravimas. Taip pat būtina įvertinti galimas vaistų sąveikas, ypač susijusias su CYP3A4 sistema veikiančiais preparatais, ir prireikus koreguoti gydymą [30]. Papildų, tokių kaip kofermentas Q10 ar vitaminas D, skyrimas kartu su statinais gali būti svarstomas, tačiau papildų efektyvumas išlieka nepakankamai pagrįstas [17].

4. Išvados

Statinų netoleravimas išlieka reikšmingu klinikiniu išsūkiu, turinti tiesioginę įtaką dislipidemijos gydymo efektyvumui ir kardiovaskulinių įvykių prevencijai. Nors statinai yra efektyvi MTL-C mažinimo terapija, jų vartojimą dažnai riboja su toleravimu susiję veiksniai, kurie neretai yra heterogeniški ir ne visada tiesiogiai susiję su farmakologiniu poveikiu. Naujausi tyrimų duomenys rodo, kad tikras visiškas statinų netoleravimas yra palyginti retas, o didelė dalis pacientų gali toleruoti mažas dozes ar alternatyvius vartojimo režimus, todėl gydymo nutraukimas neturėtų būti pirmo pasirinkimo strategija. Patofiziologiniai netoleravimo mechanizmai apima mitochondrijų disfunkciją, metabolinius pokyčius, genetinę predispoziciją ir vaistų sąveikas, tačiau

reikšmingą vaidmenį atlieka ir nocebo efektas, kuris gali lemti nepageidaujamų reakcijų pervertinimą klinikinėje praktikoje. Tinkamas diagnostinis įvertinimas, diferencinė diagnostika ir sistemingas požiūris leidžia sumažinti klaidingo netoleravimo diagnozavimo riziką. Klinikinėje praktikoje svarbiausia yra gydymo optimizavimas, apimantis dozės koregavimą, statino keitimą ir kombinuotą terapiją su kitais lipidų mažinimo vaistais, siekiant išlaikyti efektyvią lipidų kontrolę. Naujos terapinės galimybės, tokios kaip PCSK9 inhibitoriai ar bempedono rūgštis, dar labiau išplečia gydymo pasirinkimo galimybes pacientams, netoleruojantiems statinų. Apibendrinant, įrodymais pagrįstas, nuoseklus požiūris yra esminis siekiant optimalios kardiovaskulinės rizikos kontrolės.

Literatūros šaltiniai:

- [1] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- [2] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459–72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
- [3] Ruscica M, Ferri N, Banach M, Sirtori CR, Corsini A. Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2023;118:3288–304. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac020>.
- [4] Wood FA, Howard JP, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects. *N Engl J Med* 2020;383:2182–4. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031173>.
- [5] Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017;389:2473–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31075-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31075-9).
- [6] Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, Ravilla S, Ciffone N, Jacobson TA, et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *J Clin Lipidol* 2022;16:361–75. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.05.068>.
- [7] Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and management of statin intolerance. *J Atheroscler Thromb* 2019;26:207–15. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17030>.
- [8] Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2016;10:739–47. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.05.002>.
- [9] Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2395–410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.071>.
- [10] Writing Committee, Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Covington AM, et al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on

the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: A report of the American college of cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1366–418. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.006>.

[11] Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2022;43:3213–23. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015>.

[12] Vinogradova Y, Coupland C, Brindle P, Hippisley-Cox J. Discontinuation and restarting in patients on statin treatment: prospective open cohort study using a primary care database. *BMJ* 2016;353:i3305. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3305>.

[13] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;140:e596–646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>.

[14] Serban M-C, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1386–95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.036>.

[15] Alorfi NM, Harbi MH, El Hajj MS, Alayoubi S, Ibrahim NA, Alayoubi FZ. Use and effectiveness of PCSK-9 inhibitors in heart diseases: A review. *Medicine (Baltimore)* 2024;103:e39308. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039308>.

[16] Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA. Statin intolerance: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2019;72:96–118.

[17] Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2015;90:24–34. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.08.021>.

[18] Dai Y-L, Luk T-H, Siu C-W, Yiu K-H, Chan H-T, Lee SWL, et al. Mitochondrial dysfunction induced by statin contributes to endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Toxicol* 2010;10:130–8. <https://doi.org/10.1007/s12012-010-9071-1>.

[19] Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin toxicity: Mechanistic insights and clinical implications. *Circ Res* 2019;124:328–50. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>.

[20] Bortolin RH, de Souza Leite F, Luchessi AD, Esposito J, Barbosa IN, Freitas RCC de, et al. Translational insights into statin-induced myotoxicity: Differential impact of lipophilic and hydrophilic statins on iPSC-derived skeletal muscle cells from patients with familial hypercholesterolemia. *Toxicology* 2025;515:154159. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2025.154159>.

[21] Vladutiu GD, Isackson PJ. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy. *N Engl J Med* 2009;360:304. <https://doi.org/10.1056/NEJMc081975>.

[22] Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: A scientific statement from the American heart association.

- Circulation 2016;134:e468–95.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000456>.
- [23] Tiniakou E. Statin-associated autoimmune myopathy: Current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:483–92.
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S197941>.
- [24] Colloca L, Barsky AJ. Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med* 2020;382:554–61.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1907805>.
- [25] Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–22.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>.
- [26] Rysz J, Gluba-Brzózka A, Banach M, Wićcek A. Should we use statins in all patients with chronic kidney disease without dialysis therapy? The current state of knowledge. *Int Urol Nephrol* 2015;47:805–13.
<https://doi.org/10.1007/s11255-015-0937-9>.
- [27] Hernández-Lorca M, Timón IM, Ballester P, Henarejos-Escudero P, García-Muñoz AM, Victoria-Montesinos D, et al. Dietary modulation of CYP3A4 and its impact on statins and antidiabetic drugs: A narrative review. *Pharmaceuticals (Basel)* 2025;18:1351. <https://doi.org/10.3390/ph18091351>.
- [28] Fiévet C, Staels B. Combination therapy of statins and fibrates in the management of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:505–11. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328332e9ef>.
- [29] SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789–99.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801936>.
- [30] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082–143.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>.
- [31] Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP. Prevalence and clinical presentation of statin intolerance. *Eur Heart J* 2022;43:3213–23.
- [32] Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, et al. Statins and cognitive function: a systematic review: A systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159:688–97.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-10-201311190-00007>.
- [33] Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013;47:398–404. <https://doi.org/10.1345/aph.1R509>.
- [34] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.