

INTOLERANCA NË STATINE, DIAGNOSTIKIMI DHE MENAXHIMI: NJË PËRDITËSIM NGA TË REJAT SHKENCORE



Ibadete Bytyçi

Anëtare e Panelit
Ndërkombëtar të Ekspertëve të
Lipideve

Specialiste e Mjekësisë
Interne - Kardiologjisë

Klinika e Kardiologjisë,
QKUK

Pavarësisht përmirësimit të vazhdueshëm të shkencës dhe teknologjisë mjekësore në diagnostikim, menaxhim dhe kontroll të faktorëve të rrezikut, sëmundjet kardiovaskulare (SKV) akoma renditen në vendin e parë në botë, me shkallë më të lartë të morbiditetit dhe mortalitetit [1]. Ateroskleroza ose sëmundja e arterieve është sëmundja kryesore e këtij mortaliteti të lartë dhe zakonisht në etiopatogjenezën e saj fajësohen dislipidemitë. Reduktimi i përqendrimit qarkullues të apolipoproteinës B (ApoB) që përmban lipoproteina, në veçanti ato me densitet të ulët (low density lipoprotein cholesterol-LDL-C), është treguar shumë efektiv në parandalimin primar dhe sekondar të sëmundjeve KV. Statinat parandalojnë dhe reduktojnë eventet kardiovaskulare përmes reduktimit të prodhimit endogjen të kolesterolit duke frenuar reduktazën 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMGCR), si dhe përmes rregullimit të receptorëve LDL në hepar [2].

Në anën tjetër, edhe pse statinet janë një nga grupet më të përkrahura të barnave në praktikën klinike në botë dhe me rol kyç në dekursin epidemiologjik të sëmundjeve kardiovaskulare dhe cerebrale, intoleranca në statine ka qenë një nga temat më të diskutuara dhe një nga problemet më të medha të

shëndetit publik në mbarë botën. Publikimi i fundit, që ka përfshirë 176 punime dhe mbi 4 milionë pacientë, ka treguar që intoleranca në statine është e vogël dhe deri në 70% të simptomave nga efektet anësore mund të jenë si rezultat i fenomenit psikologjik, të quajtur efekti ‘nocebo/drucebo’ [3].

Gjatë përdorimit të statineve, të sëmurët duhet të monitorohen për efekte anësore të mundshme dhe në veçanti grupet më të ndjeshme ndaj intolerancës siç janë: të sëmurët me diabet, obezitet, insuficiencë renale kronike, insuficiencë hepatike kronike, raca e zezë, aziatike, gjinia femër dhe përdoruesit e antiaritmikëve [3].

Edukimi mbi rëndësinë e përdorimit të statineve, vlerësimi i detajuar i simptomave të lidhura me përdorimin e statineve dhe biomarkerëve, si dhe menaxhimi i hershëm i tyre, do të zvogëlojnë morbiditetin dhe mortalitetin e sëmundjeve kardiovaskulare në përgjithësi.

Intoleranca në statine

Një nga shkaqet më të shpeshta të ndërprerjes së statineve janë simptomat muskulare të lidhura me përdorimin e statineve (statin-associated muscle symptoms-SAMS). Efektet e tjera anësore të mundshme të statineve janë: çrregullimet

Autori	Viti	Përkufizimi
Shoqata Kombëtare e Lipideve (National Lipid Association-NLA)	2014	Paaftësia për të toleruar të paktën dy statina: një statinë në dozë të ulët ditore fillestare dhe një statinë në çfarëdo doze, për shkak të simptomave anësore (tp vërteta ose të perceptuara) ose analizave jonormale, të cilat janë të ndërlidhura me përdorimin e statinave dhe reverzibile pas ndërprerjes së tyre.
Shoqata Evropiane e Aterosklozës (European Atherosclerosis Society-EAS)	2015	Vlerësimi i SAMS, rritja e kreatinin-kinazës dhe lidhshmëria e tyre me fillimin e përdorimit të statinave.
Paneli Ndërkombëtar i Ekspertëve të Lipideve (International Lipid Expert Panel-ILEP)	2015	a) Pamundësia për të toleruar të paktën dy statina të ndryshme: një statinë në dozë fillestare të ulët dhe një statinë tjetër në çfarëdo doze; b) Intolerancë e lidhur me efektet negative të konfirmuara, jo të tolerueshme të statineve ose abnormalitete të rëndësishme të biomarkerëve; c) Simptomat ose biomarkerët laboratorikë ndryshojnë ose përmirësohen me uljen ose ndërprerjen e dozës së statineve d) Simptomat ose ndryshimet e biomarkerëve që nuk u atribuohen predispozicioneve të vendosura, si reaksionet barn-barn dhe sëmundjet e tjera të njohura që rrisin rrezikun për intolerancë ndaj statineve
Grupi Punues i Konsensusit Kanadez (Canadian Consensus Working Group-CCWG)	2016	Një sindromë klinike, jo e shkaktuar nga barnat ose faktorët e rrezikut për intolerancë dhe e manifestuar me simptoma të rëndësishme dhe/ose vlera jonormale të biomarkerëve, që pamundësojnë përdorimin afatgjatë të statineve dhe që janë përdorur të paktën dy lloje të statinave, duke përfshirë atorvastatin dhe rosuvostatin.

Tabela 1. Përkufizimet e intolerancës në statinë nga grupet shkencore

Korrespondenca:
i.bytyci@hotmail.com

neurokonjitive, hepatotoksike, nefrotoksike, diabeti i inicuar nga statinat, etj. Ekzistojnë disa përkufizime dhe kritere diagnostike për intolerancë në statine (IS) nga grupe të ndryshme shkencore [4]. Në bazë të Shoqatës Kombëtare të Lipideve (National Lipid Association -NLA), që nxori rekomandimet në vitin 2014, intoleranca në statine përkufizohet si paaftësia për të toleruar të paktën dy statina: një statine në dozë fillestare të vogël dhe një statine në çfarëdo doze, për shkak të simptomave anësore (të vërteta ose të perceptuara) ose analizave jonormale, të cilat janë të ndërlidhura me përdorimin e statinave dhe reverzibile pas ndërprerjes së tyre. Një vit më vonë, Paneli Nderkombëtar i Ekspertëve të Lipideve (International Lipid Expert Panel-ILEP) dhe Shoqata Evropiane e Aterosklerozës (European Atherosclerosis Society-EAS) propozuan kriteret për përkufizimin e intolerancës në statine [5, 6]. EAS është kufizuar vetëm në SAMS si efekte anësore të statineve, ndërsa ILEP-i përfshiu një gamë më të gjerë të simptomave, duke u bazuar në katër kritere:

1) Pamundësia për të toleruar të paktën dy statina të ndryshme: një statine në dozë fillestare të ulët dhe një statine tjetër në çfarëdo doze;

2) Intoleranca e lidhur me efektet negative të konfirmuara, jo të tolerueshme të statineve ose abnormalitete të rëndësishme të biomarkerëve;

3) Simptomat ose biomarkerët laboratorikë ndryshojnë ose përmirësohen me uljen ose ndërprerjen e dozës së statineve;

4) Simptomat ose ndryshimet e biomarkerëve që nuk u atribuohen predispozitave të vendosura, siç janë reaksionet barn-barn dhe sëmundjet e tjera të njohura që rrisin rrezikun për intolerancë ndaj statineve. Përkufizimi i intolerancës në statine është propozuar edhe nga Grupi Punues i Konsensusit Kanadez (Canadian Consensus Working Group-CCWG; Tabela 1).

Në dekadën e fundit prevalenca e IS-së ka qenë një nga debatet më të intenzive në fushën e kardiologjisë, qoftë për shkak të vështirësive në diagnostikim, ndërveprimet të faktorëve të mundshëm, sëmundjeve të ndryshme, ndërveprimet të barnave, si dhe faktorëve të tjerë klinikë dhe demografikë. Në studimet e randomizuara, prevalenca është raportuar ndërmjet 5-7%, ndërsa në ato kohorte të dhënat kanë raportuar një IS deri në 30%. Megjithatë, është menduar që efekti nocebo/drucebo me gjasë i është atribuuar rritjes së prevalencës. [7, 8]

Të rejt shkencore rreth intolerancës në statine dhe faktorëve parashikues

Publikimi i fundit, që përfshiu 176 studime (112 të randomizuara dhe 64 kohorte) dhe mbi 4 milionë pacientë, ka treguar që intoleranca në statine ka qenë e vogël (<10%), dhe akoma më e vogël kur është vlerësuar në bazë të kriteve nga grupet shkencore (NLA, EAS, ILEP; 5.9, 7.0, 6.7%, përkatësisht). Liposolubiliteti nuk ka treguar të ketë ndikim në intolerancë në statine (4.5% kundrejt 5.0%; p>0.05). Për më tepër, prevalenca e IS-së ka qenë e vogël në parandalimin primar dhe atë sekondar (8.2 kundrejt 9.1%; p>0.05). Ndërsa faktorët që kanë parashikuar

intolerancë kanë qenë: raca aziatike dhe ajo e zezë, obeziteti, diabeti melitus, hipotiroidizmi, insuficiencia renale dhe hepatike kronike, antiaritmikët, bllokuesit e kanaleve të kalciumit, alkooli dhe doza e lartë e statineve. Ndërsa duhanpirja, hipertensioni arterial, raca e bardhe, hispanike, warfarina nuk kishin parashikuar IS-në (Figura 1). Këto rezultate mbështesin konceptin se prevalenca e IS-së shpesh mbivlerësohet dhe nxjerr në pah nevojën për një vlerësim shumë të kujdesshëm të pacientëve me IS, për të ulur rrezikun e ndërprerjes së panevojshme të këtyre barnave dhe rritjen e rrezikut për evente të padëshirueshme kardiake.

Njëkohësisht, ato rekomandojmë dhe i inkurajojmë klinicitët që t'i shfrytëzojnë këto rezultate për përdorimin e statinave në parandalimin primar dhe sekondar dhe të shtojnë kujdesin para se të vendosin ndërprerjen e tyre [3].

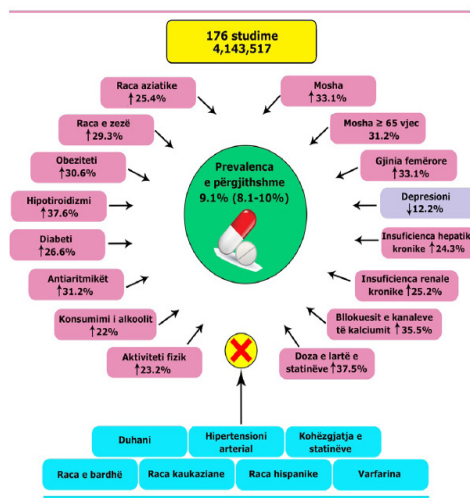


Figura 1. Intoleranca në statine dhe faktorët parashikues të intolerancës.

Diagnostikimi dhe menaxhimi i intolerancës në statine

Te të sëmurët që janë duke përdorur statine, duhet në mënyrë rutinore të përcillet efikasiteti dhe efektet anësore të mundshme të tyre. Nëse të sëmurët ankohen me simptoma, detyra e parë qëndron në vlerësimin e efekteve anësore serioze që kërkojnë ndërprerje të statineve dhe atyre me simptoma të lehta ose të moderuara dhe me biomarkerë normalë (në veçanti, CK dhe ALT). Rekomandohet të shfrytëzohen kriteret diagnostike të propozuara nga grupet shkencore për një vlerësim të drejtë të intolerancës.

Në rast të pranishmë të simptomave, por me biomarkerë që rezultojnë në vlera normale, për diagnozë të mëtejme është i nevojshëm vlerësimi i indeksit klinik të SAMS-it (SAMS-CI). SAMS-CI është një indeks i rëndësishëm për vlerësimin e SAMS-it në mënyrë individuale të pacientët nëse ato shkaktohet ose përkeqësohen nga statinet, duke u bazuar në lokacionin e dhimbjes muskulare, kohën e shfaqjes, ndërprerjen e statinave, etj. Nëse SAMS-CI është <6 pikë, konsiderohet me vlerë të vogël dhe është tregues që prania e simptomave muskulare kanë gjasë të madhe që nuk janë të lidhura me statinet (Figura 2).

Literatura

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76: 2982-3021.
2. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt B):2889-934.
3. 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 Feb 16:ehac015.
4. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance: an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci* 2015;11:1-23.
5. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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.
6. Sposito A, Rocha Faria J, de Carvalho L, Lorenzatti A, Cofferata A, Elikir G, et al. On behalf of the Luso-Latin American Consortium on Statin-Associated Muscle Symptoms. Statin-associated muscle symptoms: position paper from the Luso-Latin American Consortium. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 239-251
7. Keen HI, Krishnarajah J, Bates TR, Watts GF. Statin myopathy: the fly in the ointment for the prevention of cardiovascular disease in the 21st century? *Expert Opin Drug Saf.*

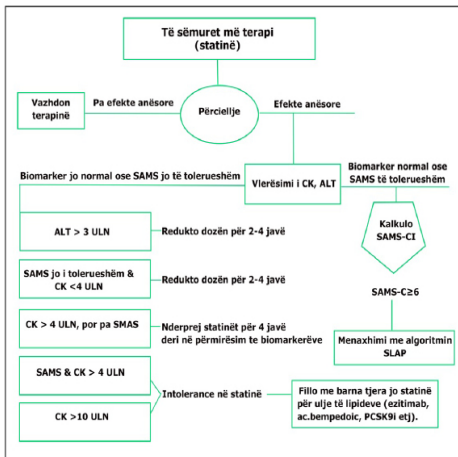


Figura 2. Diagnostikimi i intolerancës në statine

Në anën tjetër, nëse ky indeks është ≥ 6 pikë, duhet të shfrytëzohet algoritmi i menaxhimit SLAP [10]:

- a) Ndërrimi i barit (Switch drugs)
- b) Zvogëlimi i dozës (Lower dose)
- c) Dozimi në ditë alternative (Alternate-day dosing)
- d) Shtoni ndonjë bar shtesë për ulje të lipideve nëse nuk arrihet efikasiteti (Polypharmacy).

Lidhur me menaxhimin, ILEP-i së fundmi ka publikuar rekomandimet për të gjithë pacientët me dyshim në intolerancë në statine, bazuar në algoritmin MEDS (Minimising, Educating, Diet, Symptoms and biomarkers). MEDS i mbështet parimet e saj në minimizim të rasteve të ndërprerjes së terapisë me statine, edukim të pacientëve në lidhje me përfitimet e terapisë me statine, shfrytëzimin e dietës dhe lëndëve ushqyese për të ndihmuar në uljen e lipideve, si dhe monitorimin e simptomave dhe biomarkerëve [11, 12] (Tabela 2).

Konkluzionet dhe rekomandimet:

- Shfrytëzimi i statineve është me rol kyç në parandalimin primar dhe sekondar të sëmundjeve kardiovaskulare;
- Intoleranca në statine është e vogël dhe akoma më e vogël nëse shfrytëzohen në mënyrën e duhur kriteret diagnostike shkencore. Intoleranca në statine shpesh është në ‘mendje të pacientëve’, deri në 70% të simptomave nga efektet anësore mund të jenë fenomeni psikologjik i quajtur efekti ‘nocebo/drucebo’
- Gjinia femër, moshë e shtyrë, raca aziatike dhe e zezë, diabeti, obeziteti, insuficiencia renale dhe hepatike kronike, antiaritmiket, bllokuesit e kanaleve të kalciumit dhe doza e lartë e statineve janë faktorë parashikues të intolerancës në statine, andaj këto grupe duhet të monitorohen me prioritet;
- Nëse SAMS-CI është ≥ 6 pikë, duhet të shfrytëzohet algoritmi i menaxhimit SLAP;
- Për të gjithë pacientët me dyshim në intolerancë në statine, të shfrytëzohen rekomandimet më të reja për menaxhim-MEDS.

	Hapi	Përshkrimi	Arsyetime
M	Minimizim	Minimizoni ndërprerjen e terapisë për uljen e lipideve	Ndërprerja e terapisë shoqërohet me rritje të incidencës së eventeve kardiovaskulare
E	Edukim	Sigurohuni që pacientët kanë njohuri të mjaftueshme për benefitet e statineve	Që pacienti të jetë i aftë, që të gjykojë mbi vazhdimin e terapisë.
D	Diete	Këshilla për dietën dhe substancat e tjera nutriceutike	Për të siguruar reduktim aditiv ose sinergjik të LDL-C, dhe potencialisht për të parandaluar tejkalimin e dozës
S	Simptomat /Biomarkerët	Monitorimi i simptomave dhe biomarkerëve	Për të mundësuar identifikimin e hershëm të efekteve të rënda anësore dhe menaxhimin efektiv të simptomave

Tabela 2: Algoritmi MEDS për trajtimin e të gjithë pacientëve me intolerancë në statine