SVEIKATOS MOKSLAI /
HEALTH SCIENCES IN EASTERN EUROPE
ISSN 1392-6373 print / 2335-867X online
2026, 36 tomas, Nr.7, p. 110-112
DOI: https://doi.org/10.35988/sm-hs.2026.296

NOCEBO FENOMENAS STATINŲ TERAPIJOJE

Greta Žilinskaitė[1], Tadas Adomavičius[2]
[1]Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,
[2]Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

Raktažodiai: statinai, statinų netoleravimas, nocebo efektas.

Santrauka

Tikslas. Apžvelgti mokslinę literatūrą apie nocebo fenomeną statinų terapijoje.

Metodai. Literatūros apžvalga atlikta naudojantis paieškos užklausų sudarymu pagal PICO metodiką tarptautinėse „PubMed“ ir „Google Scholar“ duomenų bazėse. Atlikus pirminę atranką neribojant laikotarpio, rastos 2 583 publikacijos, tačiau dėl straipsnių įtraukimo kriterijų neatitikimo išsamiai apžvalgai palikta 11 publikacij**ų.**

Rezultatai. Dislipidemija yra vienas pagrindinių aterosklerozės bei širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių. Pirmo pasirinkimo medikamentinis dislipidemijos gydymas – statinų terapija, nepaisant įrodytos klinikinės naudos, dažnai nutraukiama dėl įtariamo vaisto nepageidaujamo poveikio. Naujausi klinikiniai tyrimai patvirtina, kad pacientams, anksčiau nutraukusiems statinų vartojimą dėl nepageidaujamo vaisto poveikio, didelė dalis simptomų pasireiškė vartojant placebą. Vadinasi, dalis tariamų nepageidaujamų reiškinių nėra tiesiogiai nulemti statinų farmakologinio poveikio ir yra susiję su nocebo efektu – paciento lūkesčių sąlygotu subjektyviu simptomų patyrimu, nesant aiškaus biologinio pagrindo. Nocebo fenomenas turi aiškų neurobiologinį ir psichologinį pagrindą: neigiami paciento lūkesčiai aktyvuoja cholecistokinino sistemą ir smegenų sritis, susijusias su skausmo ir emocijų apdorojimu, o dėl klasikinio sąlygojimo ankstesnės neigiamos gydymo patirtys gali paskatinti simptomų pasikartojimą.

Išvados. Su nocebo efektu susijęs tariamas statinų netoleravimas turi reikšmingų klinikinių pasekmių – ankstyvas gydymo statinais nutraukimas, nepasiekus lipidų kontrolės tikslų, yra siejamas su prasta ilgalaike baigtimi, todėl nocebo fenomeno atpažinimas, aiškus statinų naudos ir realios rizikos paaiškinimas, paciento įtraukimas į sprendimų priėmimą ir nuoseklus medikamento netoleravimo vertinimas yra esminiai žingsniai, siekiant užtikrinti pacientų kardiovaskulinę apsaugą.

Įvadas

Dislipidemija yra vienas pagrindinių aterosklerozės bei širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) rizikos veiksnių. Pirminėje ŠKL prevencijoje dislipidemija dažniausiai pradedama gydyti keičiant gyvenseną, tačiau asmenims, kuriems sveikos gyvensenos principų nepakanka, kartu skiriami vaistai, veikiantys lipidų apykaitą [1]. Pirmo pasirinkimo vaistai HMG-KoA reduktazės inhibitoriai, t.y. statinai – vieni geriausiai ištirtų lipidų koncentraciją mažinančių vaistų – ne tik veiksmingai mažina mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-Ch) koncentraciją, bet ŠKL sukeliamą mirtingumą [1, 2].

Nors medikamentinio gydymo nauda įrodyta, klinikinėje praktikoje statinų terapija dažnai nutraukiama dėl įtariamo vaisto nepageidaujamo poveikio, nepasiekus rekomenduojamų MTL-Ch tikslų. Remiantis naujausių tyrimų duomenimis, reikšminga dalis pacientų nutraukia statinų vartojimą dėl subjektyviai patiriamų nepageidaujamų reiškinių, dažniausiai raumenų skausmo ar silpnumo, nors objektyvūs biocheminiai ar klinikiniai pažeidimo požymiai nustatomi retai [3, 4].

Šiuo metu vis daugiau dėmesio skiriama nocebo fenomenui, kuris laikomas viena pagrindinių tariamo statinų netoleravimo priežasčių. Nocebo efektas apibrėžiamas kaip neigiamų simptomų atsiradimas ar jų sustiprėjimas, nulemtas paciento neigiamų lūkesčių, baimių ar išankstinių nuostatų, o ne tiesioginio vaisto farmakologinio poveikio [5, 6]. Tariamas statinų netoleravimas turi reikšmingų klinikinių pasekmių – ankstyvas gydymo nutraukimas, nepasiekus lipidų kontrolės tikslų, siejamas su didesne ŠKL įvykių bei mirtingumo rizika [1, 3], todėl klinikinėje praktikoje vis svarbesnis tampa ne tik tikrojo statinų netoleravimo atpažinimas, bet ir gebėjimas identifikuoti bei valdyti nocebo efektą.

Tyrimo tikslas – apžvelgti nocebo fenomeno įtaką statinų terapijai, įvertinti jo klinikines pasekmes bei aptarti strategijas, leidžiančias sumažinti nepagrįsto gydymo nutraukimo dažnį ir pagerinti ilgalaikę baigtį.

Adresas susirašinėti: Greta Žilinskaitė, el. p. greta.zilinskaite3@gmail.com

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga atlikta sudarius paieškos užklausas pagal PICO metodiką ir naudojantis tarptautinėmis „PubMed“ bei „Google Scholar“ duomenų bazėmis. Publikacijų paieška anglų kalba vykdyta naudojant raktažodžius: „statins“, „statin intolerance“, „nocebo effect“ (statinai, statinų netoleravimas, nocebo efektas). Atlikus pirminę atranką neribojant laikotarpio, rastos 2 583 publikacijos, tačiau dėl straipsnių senumo, nepakankamos prieigos, ar paieškos kriterijų neatitikimo, išsamiai apžvalgai atrinkta 11 publikacijų. Šaltiniams nagrinėti taikyta aprašomoji analizė.

Nocebo fenomenas – tariamas netoleravimas.

Nocebo efektas apibrėžiamas kaip neigiamų reiškinių atsiradimas ar simptomų sustiprėjimas, kylantis ne dėl vaisto farmakologinio poveikio, o dėl paciento neigiamų lūkesčių, baimių ar išankstinių įsitikinimų, ir laikomas viena svarbiausių tariamo statinų netoleravimo priežasčių klinikinėje praktikoje [4, 5]. Daugiacentriame, dvigubai aklame placebu kontroliuojamame klinikiniame tyrime SAMSON nustatyta, kad pacientams, kurie anksčiau nutraukė statinų vartojimą dėl nepageidaujamo vaisto poveikio – raumenų skausmo ir silpnumo – šių simptomų intensyvumas buvo panašus tiek vartojant statiną, tiek placebą. Tyrėjai vertino tiriamųjų simptomų intensyvumą skalėje nuo 1 iki 100 balų bei „nocebo santykį“ - simptomų, pasireiškusių vartojant statiną ir kartu pasireiškusių vartojant placebą, santykį. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad simptomų stiprumas buvo panašus tiek vartojant statinus, tiek placebą (atitinkamai 16,3 ir 15,4 balo), o apskaičiuotas nocebo santykis siekė 90 %, o tai leidžia įtarti, kad didžioji dalis pacientų patirtų simptomų nebuvo tiesiogiai nulemti medikamento farmakologinio poveikio [7].

Panašūs rezultatai stebimi ir kitose studijose: StatinWISE atsitiktinių imčių tyrime pacientams, anksčiau pranešusiems apie išreikštus raumenų simptomus, tiek statinų, tiek placebo vartojimo metu pasireiškusių raumenų simptomų intensyvumas buvo panašus ir reikšmingai nesikeitė. Dėl tariamai nepakeliamo nepageidaujamo poveikio iš tyrimo pasitraukė 31 dalyvis: statinų vartojimo periodu 18 (9 %), o placebo vartojimo metu − 13 (7 %) [8].

Svarbu paminėti, kad po StatinWISE tyrimo statinų vartojimą atnaujino 66 % dalyvių, o po SAMSON tyrimo − 50 % dalyvių. Tai pabrėžia išsamaus tariamo vaisto netoleravimo įvertinimo ir nepageidaujamų simptomų paaiškinimo svarbą, siekiant atkurti pacientų pasitikėjimą gydymu statinais.

Nocebo efekto formavimasis. Nocebo efektas turi aiškų neurobiologinį pagrindą: klinikiniuose tyrimuose pastebėta, kad neigiami paciento lūkesčiai aktyvina cholecistokinino (CCK) sistemą ir smegenų sritis, susijusias su skausmo ir emocijų apdorojimu, įskaitant prefrontalinę žievę, priekinę cingulinę žievę ir migdolinį kūną. Šių struktūrų aktyvinimas, kartu su padidėjusia streso hormonų – kortizolio ir katecholaminų – sekrecija, gali lemti padidėjusį skausmo suvokimą ir sustiprinti somatinius pojūčius, nors objektyvaus audinių ar organų pažeidimo nėra [5].

Svarbų vaidmenį atlieka ir klasikinis sąlygojimas. Pacientai, anksčiau patyrę neigiamus simptomus vartodami tam tikrus vaistus, gali vėl patirti panašius pojūčius net ir vartodami farmakologiškai neaktyvias medžiagas, tokias kaip placebas [9].

Nocebo efektą reikšmingai sustiprina žiniasklaidos ir socialinių tinklų teikiama informacija – dažnai akcentuojami potencialūs statinų šalutiniai reiškiniai, aiškiai nepristatoma kliniškai įrodyta statinų nauda, paciento ar jo artimųjų neigiama patirtis didina riziką patirti nepageidaujamą vaisto poveikį [10]. Klinikinėje praktikoje paciento informavimas apie galimus nepageidaujamus reiškinius, nors ir būtinas etiniu požiūriu, gali paradoksaliai padidinti šių simptomų pasireiškimo tikimybę, ypač jei informacija pateikiama akcentuojant riziką, o ne gydymo naudą [3, 10]. Naujausios apžvalgos ir gairės pabrėžia, kad struktūruotas gydytojo – paciento dialogas, aiškus statinų naudos ir rizikos santykio pristatymas, galimų nepageidaujamų reiškinių aptarimas bei iš anksto aptartas veiksmų planas jiems pasireiškus yra veiksminga nocebo efekto prevencijos priemonė, padedanti išvengti nepagrįsto ankstyvo gydymo nutraukimo [1, 3].

Tariamo statinų netoleravimo valdymas klinikinėje praktikoje grindžiamas tinkama komunikacija ir paciento švietimu. Europos kardiologų draugijos gairės pabrėžia, kad informuojant pacientą apie galimus statinų nepageidaujamus reiškinius, būtina išlaikyti pusiausvyrą tarp gydytojo pareigos informuoti apie galimus vaisto nepageidaujamus reiškinius ir rizikos neproporcingo sureikšminimo bei pabrėžti, kad didžioji dalis nepageidaujamų simptomų gali būti laikini, nespecifiniai ir nebūtinai susiję su statinų vartojimu [1, 11]. Aiškus statinų naudos ir realios nepageidaujamų reiškinių rizikos aptarimas, paciento įtraukimas į sprendimų priėmimą ir nuoseklus jo švietimas yra esminiai veiksniai, siekiant pagerinti gydymo plano laikymąsi ir sumažinti nocebo efektą [3].

Išvados

1. Nocebo fenomenas yra kliniškai reikšminga tariamo statinų netoleravimo priežastis. Didelė dalis pacientų nurodomų simptomų, priskiriamų statinų vartojimui, yra susiję su nocebo fenomenu – dėl paciento lūkesčių subjektyviai patiriamais simptomais, neturinčiais aiškaus biologinio pagrindo. Klinikiniai tyrimai patvirtina, kad reikšminga dalis nepageidaujamų simptomų pasireiškia ir vartojant placebą, todėl svarbu kritiškai vertinti galimą vaisto netoleravimą.

2. Nocebo fenomenas turi ir neurobiologinį, ir psicho-

loginį pagrindą: neigiami paciento lūkesčiai aktyvina cholecistokinino (CCK) sistemą bei smegenų sritis, susijusias su skausmo ir emocijų apdorojimu. Be to, dėl klasikinio sąlygojimo ankstesnė neigiama gydymo patirtis gali paskatinti simptomų pasikartojimą net ir nesant farmakologinio poveikio.

3. Nocebo fenomeno atpažinimas, aiškus statinų naudos ir realios rizikos paaiškinimas, paciento įtraukimas į sprendimų priėmimą ir nuoseklus medikamento netoleravimo vertinimas – esminiai žingsniai, siekiant išvengti nepagrįsto gydymo nutraukimo bei užtikrinti ilgalaikę kardiovaskulinę apsaugą.

Literatūra

1. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2025; 46(42): 4359-4378.

https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190

2. Banach M, Penson PE. Statins and LDL-C in secondary prevention -so much progress, so far to go. JAMA Netw Open 2020; 3(11): e2025675.

https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25675

3. Cheeley MK, Clegg K, Lockridge C, Schubert TJ, Jones LK. Statin intolerance: an overview of US and international guidance. Curr Atheroscler Rep 2023; 25(8): 517-526.

https://doi.org/10.1007/s11883-023-01124-z

4. Rosenson RS, Baker SK, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, et al. National Lipid Association scientific statement on statin intolerance. J Clin Lipidol 2022; 16(4): 492-510.

5. Colloca L. The Nocebo Effect. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2024; 64: 171-190.

https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-022723-112425

6. Frisaldi E, Shaibani A, Benedetti F, Pagnini F. Placebo and nocebo effects and mechanisms associated with pharmacological interventions: an umbrella review. BMJ Open. 2023; 13(10): e077243.

https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-077243

7. Howard JP, Wood FA, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment. J Am Coll Cardiol 2021; 78(12): 1210-1222.

https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.022

8. Herrett E, Williamson E, Brack K, Beaumont D, Perkins A, Thayne A et al. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials BMJ 2021; 372: n135.

https://doi.org/10.1136/bmj.n135

9. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. Neuroscience. 2007; 147(2): 260-271.

https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.02.020

10. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the ASCOT-LLA trial. The Lancet. 2017; 389(10088): 2473-2481.

https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31075-9

11. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; 42(34): 3227-3337.

https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484

THE NOCEBO PHENOMENON IN STATIN THERAPY: A LITERATURE REVIEW

G. Žilinskaitė, T. Adomavičius

Keywords: statins, statin intolerance, nocebo effect.

Summary

Background. This review examines the scientific literature on nocebo phenomenon in statin therapy.

Materials and methods. A literature review was conducted using search queries based on the PICO methodology in international databases such as *PubMed* and *Google Scholar*. The initial search yielded 2583 publications without time restrictions, but after applying inclusion criteria, 11 publications were selected for in-depth review.

Results. Dyslipidaemia is one of the main risk factors for atherosclerosis and cardiovascular disease. Statins remain the first-line pharmacological therapy for lipid lowering, nevertheless, despite their well-established clinical benefits, statin therapy is frequently discontinued in clinical practice due to suspected adverse effects. Recent clinical trials demonstrate that in patients who previously discontinued statins because of adverse effects, a substantial proportion of reported symptoms also occurred during placebo treatment. These findings indicate that many presumed adverse effects are not directly attributable to the pharmacological action of statins but are instead related to the nocebo effect – subjective symptom perception driven by negative expectations rather than objective biological injury. The nocebo phenomenon has a well-described neurobiological and psychological basis: negative expectations activate the cholecystokinin system and brain regions involved in pain and emotional processing, while classical conditioning may lead to symptom recurrence following prior negative treatment experiences.

Conclusions. Presumed statin intolerance associated with the nocebo effect has significant clinical implications. Premature discontinuation of statin therapy before achieving lipid targets is associated with adverse long-term cardiovascular outcomes. Therefore, recognition of the nocebo phenomenon, clear communication of the proven benefits and realistic risks of statin therapy, patient involvement in shared decision-making, and systematic evaluation of suspected statin intolerance are essential to ensure sustained adherence and long-term cardiovascular protection.

Correspondence to: greta.zilinskaite3@gmail.com

Gauta 2026-02-23