

# Psihičke nuspojave statina

---

Mikić, Darija

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:414723>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



# Psihičke nuspojave statina

---

Mikić, Darija

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:414723>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Darija Mikić

**PSIHIČKE NUSPOJAVE STATINA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Darija Mikić

**PSIHIČKE NUSPOJAVE STATINA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Miroslav Herceg

Specijalistički rad obranjen je dana 27. siječnja 2022. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Petra Turčić
2. doc. dr. sc. Miroslav Herceg
3. izv. prof. dr. sc. Iva Mucalo

Rad ima 43 lista.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom doc. prim. dr. sc. Miroslava Hercega.

*Zahvaljujem mentoru, doc. prim. dr. sc. Miroslavu Hercegu na ukazanom povjerenju, stručnom vodstvu, savjetima i pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji na podršci, motivaciji i ljubavi kojom su me pratili tijekom cijelog ovog vremena.*

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Utvrditi sigurnost primjene statina, posebice iz razloga što se oni široko primjenjuju u općoj populaciji, a mogu imati neželjene nuspojave koje narušavaju kvalitetu života.

**Materijal:** Pregledana je znanstvena i stručna literatura, publikacije stručnih udruga i institucija te drugih raspoloživih izvora.

**Rezultati:** Statini se često dovode u vezu sa ozbiljnim psihičkim nuspojavama kao što su: oštećenje kognitivnih funkcija, razvoj demencije i depresije te agresivnog ponašanja. Postoje istraživanja koji podupiru ove tvrdnje, ali isto tako, postoje i istraživanja koja su dala suprotne rezultate. Najviše kognitivnih nuspojava prijavljeno je za atorvastatin i simvastatin, što je vjerojatno posljedica njihove lipofilnosti i mogućnosti prolaska kroz krvno-moždanu barijeru. Kod osoba sa Alzheimerovom demencijom i normalnom razinom kolesterola, liječenje simvastatinom nije imalo utjecaj na pogoršanje simptoma bolesti. Samo se simvastatin može granično povezati sa povećanjem depresivnih simptoma, iako je kvaliteta dokaza koji tome idu u prilog niska. U mnogim studijama je istaknuto da su u osoba sa agresivnim poremećajima ponašanja te u onih pojedinaca koji su pokušali suicid, pronađene niske serumske koncentracije kolesterola.

**Zaključak:** Postoje oprečni rezultati istraživanja utjecaja statina na kognitivnu funkciju. Statini ne odgađaju kognitivno pogoršanje kod pacijenata sa poznatom demencijom. Psihijatrijski učinci povezani sa statinima rijetki su i ne sprečavaju moguće događaje koji će se najvjerojatnije dogoditi u osjetljivih bolesnika sa subkliničkim oštećenjem neurotransmiternih puteva. Pretpostavke nisu bile potvrđene u većini studija koje su trebale istražiti određene psihičke nuspojave. Potencijalne limitacije ovih studija predstavljaju varijabilnost kriterija koji su usvojeni za mjerenje krajnjih točaka, temeljenih na velikom broju različitih parametara i upitnika za procjenu neuropsihijatrijskih poremećaja. Neki od ovih alata možda nisu odgovarajući za identificiranje takvih događaja. Većina uključenih studija provedene su na malim populacijama i nisu mogle imati dovoljno snage za procijeniti rizik od takvih rijetkih događaja.

## SUMMARY

**Objectives:** The aim of this paper is to determine the safety of statin therapy because it is widely used in the general population, and may have side effects that impair quality of life.

**Material:** For this purpose, relevant scientific and professional literature, publications of professional institutions and other available sources were reviewed.

**Results:** Statins are often associated with serious psychological side effects such as: impaired cognitive function, development of dementia and depression, aggressive behavior. There are studies that support these claims, but also, there are studies that have given the opposite results. Most cognitive side effects have been reported with atorvastatin and simvastatin, probably due to their lipophilicity and ability to cross the blood-brain barrier. In people with Alzheimer's dementia and normal cholesterol levels, simvastatin treatment had no effect on worsening the symptoms of the disease. Only simvastatin may be marginally associated with an increase in depressive symptoms, although the quality of the evidence to support this is low. Many studies have shown that low serum cholesterol levels have been found in people with aggressive behavioral disorders and in those individuals who have attempted suicide.

**Conclusion:** There are conflicting research results on the effect of statins on cognitive function. Statins do not delay cognitive deterioration in patients with known dementia. Psychiatric effects associated with statins are rare and do not prevent possible events that are most likely to occur in susceptible patients with subclinical neurotransmitter pathway impairment. Assumptions were not confirmed in most studies that were to investigate certain psychological side effects. The potential limitations of these studies represent the variability of the criteria adopted to measure endpoints, based on a large number of different parameters and questionnaires for the assessment of neuropsychiatric disorders. Some of these tools may not be appropriate for identifying that events. Most of the studies involved were conducted on small populations and could not have enough strength to assess the risk of such rare events.



# SADRŽAJ

<b>SAŽETAK</b> .....	<b>I</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>II</b>
<b>SADRŽAJ</b> .....	<b>III</b>
<b>1 UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1 Kolesterol .....	1
1.1.1. Sinteza kolesterola .....	1
1.2 Statini .....	3
1.2.1 Mehanizam djelovanja .....	4
1.2.2 Ne-lipidni učinci statina .....	5
1.2.3 Statini i izoprenilirani proteini .....	6
1.2.4 Farmakodinamske i farmakokinetičke razlike među statinima .....	8
1.2.5 Najvažnije interakcije statina .....	9
1.2.6 Nuspojave statina .....	10
<b>2 CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>15</b>
<b>3 MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI</b> .....	<b>16</b>
3.1 KOGNITIVNA FUNKCIJA .....	16
3.2 STATINI I DEMENCIJA .....	19
3.3 STATINI I DELIRIJ .....	20
3.4 STATINI I DEPRESIJA .....	21
3.5 STATINI I AGRESIVNO PONAŠANJE .....	22
<b>4 RASPRAVA</b> .....	<b>26</b>
4.1 POTENCIJALNE KORISTI PRIMJENE STATINA .....	27
<b>5 ZAKLJUČAK</b> .....	<b>29</b>
<b>6 LITERATURA</b> .....	<b>30</b>
<b>7 POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA</b> .....	<b>34</b>
<b>8 ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>36</b>

# 1 UVOD

## 1.1 KOLESTEROL

Kolesterol je steroidni alkohol, sastojak staničnih membrana i ishodišna molekula za sintezu žučnih kiselina i steroidnih hormona. Unosi se hranom, a djelom nastaje biosintezom u hepatocitima. Kako biosinteza počinje iz acetil-CoA, kolesterol može nastati iz različitih prekursora koji se potencijalno mogu unijeti hranom. Iz tog razloga se izostavljanjem iz prehrane namirnica koje sadrže kolesterol, ne može postići zadovoljavajuća regulacija hiperkolesterolemije. Iz hrane bogate mastima, procesom  $\beta$ -oksidacije nastaje acetil-CoA, a time i kolesterol. Nastali kolesterol prelazi u krv kojom se prenosi vezan za lipoproteine. U jetri i plazmi se esterificira i dospjeva u cirkulaciju (1, 2, 3).

Primarne hiperkolesterolemije su nasljedne bolesti, dok se sekundarne javljaju se u nizu bolesti: dijabetesu, početnoj fazi hepatitisa, hipotireozi, kod alkoholizma, nefritisu, opstruktivnom ikterusu, kod primjene oralnih kontraceptiva (4).

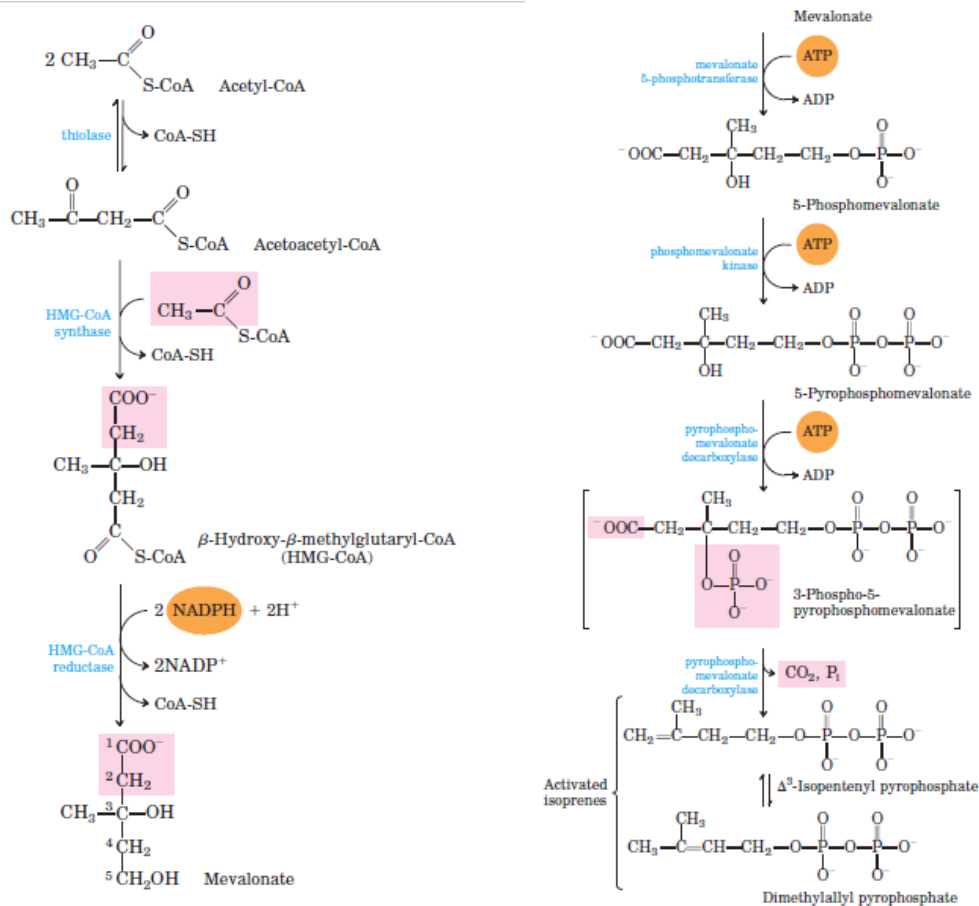
Lipidi su u plazmi vezani za apoproteine, koji su zbog dobre topljivosti pogodan transportni oblik lipida. Prema gustoći dijelimo ih u pet skupina: hilomikrone, lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL, engl. very low density lipoproteins), lipoproteine niske gustoće (LDL, engl. low density lipoproteins), lipoproteine srednje gustoće (IDL, engl. intermediate density lipoproteins) i lipoproteine visoke gustoće (HDL, engl. high density lipoproteins). Hilomikroni su sastavljeni od triglicerida, a nastaju u stanicama crijeva i služe za prijenos lipida iz hrane u periferna tkiva. Ostali lipoproteini prenose endogene lipide. VLDL lipoproteini nastaju u jetri, manji su od hilomikrona, a sadrže trigliceride, kolesterol, fosfolipide i proteine. Oni prenose lipide iz jetre u adipocite. HDL lipoproteini prenose kolesterol iz perifernih tkiva u jetru. LDL sadrži najviše kolesterola. Kolesterol iz HDL-a ima zaštitni učinak, te suprotno kolesterolu iz LDL-a, sprječava razvoj koronarnih bolesti (2,3).

### 1.1.1. Sinteza kolesterola

Prva faza u biosintezi kolesterola vodi do međuprodukta mevalonata (Slika 1). Dvije molekule acetil-CoA kondenziraju se i tvore acetoacetyl-CoA, koji se kondenzira s trećom molekulom acetyl-CoA, čime nastaje spoj sa šest ugljika  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Ove prve dvije reakcije kataliziraju tiolaza i HMG-CoA sintaza. Treća reakcija je redukcija HMG-CoA u mevalonat, pri čemu svaka od dvije molekule NADPH daruje dva elektrona (5).

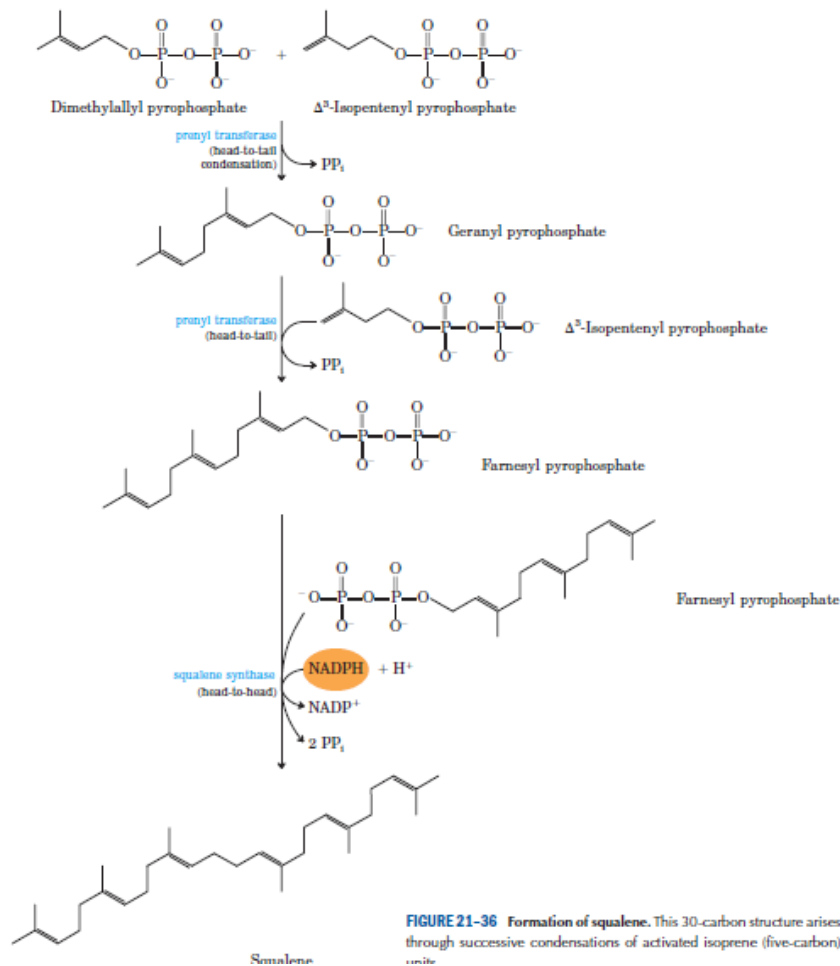
U sljedećoj fazi sinteze kolesterola, tri fosfatne skupine prenose se iz tri molekule ATP-a u mevalonat. Fosfat vezan za C-3 hidroksilnu skupinu mevalonata u međuproduktu 3-fosfo-5-

pirofosfomevalonat je dobra odlazeća skupina; u sljedećem koraku i ovaj fosfat i obližnja karboksilna skupina odlaze stvarajući dvostruku vezu u 3-izopentenilpirofosfatu. Ovo je prvi od dva aktivirana izoprena koji su ključni za stvaranje kolesterola. Izomerizacija 3-izopentenil pirofosfata daje drugi aktivirani izopren, dimetilalil pirofosfat (5).



Slika 1. Prikaz sinteze mevalonata i pretvorbe u aktiviranu izoprenoidnu jedinicu (5).

Izopentenil pirofosfat i dimetilalil pirofosfat se kondenziraju, pri čemu se jedna pirofosfatna skupina istiskuje i nastaje lanac od 10 ugljika, geranil pirofosfat. Geranil pirofosfat prolazi kroz drugu kondenzaciju s izopentenil pirofosfatom, dajući farnezil pirofosfat. Konačno, dvije molekule farnezil pirofosfata međusobno se spajaju, eliminirajući obje pirofosfatne skupine, tvoreći skvalen (Slika 2) (5).



Slika 2. Sinteza skvalena (5).

Svi steroli imaju četiri spojena prstena koji tvore jezgru steroida, a svi su alkoholi, s hidroksilnom skupinom na C-3. Djelovanjem skvalen monoooksigenaze dodaje se jedan atom kisika na kraj skvalenskog lanca, tvoreći epoksid. Dvostruke veze skvalen 2,3-epoksida, postavljene su tako da izvanredna usklađena reakcija može pretvoriti linearni skvalen epoksid u cikličku strukturu. U životinjskim stanicama ta ciklizacija rezultira stvaranjem lanosterola koji sadrži četiri prstena karakteristična za jezgru steroida. Prilikom pretvorbe skvalena u lanosterol dolazi do migracije dviju metilnih skupina skvalena: s atoma C14 na atom C13 i s atoma C8 na atom C14. U posljednjem koraku biosinteze lanosterol gubi tri metilne skupine, dolazi do zamjene  $\Delta 8$  sa  $\Delta 5$  i bočni lanac se zasićuje, pri čemu nastaje kolesterol (5).

## 1.2 STATINI

Statini su strukturni analozi hidroksi-metilglutaril koenzima A (HMG-CoA). U ovu skupinu ubrajamo lovastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin i pravastatin. Najučinkovitiji

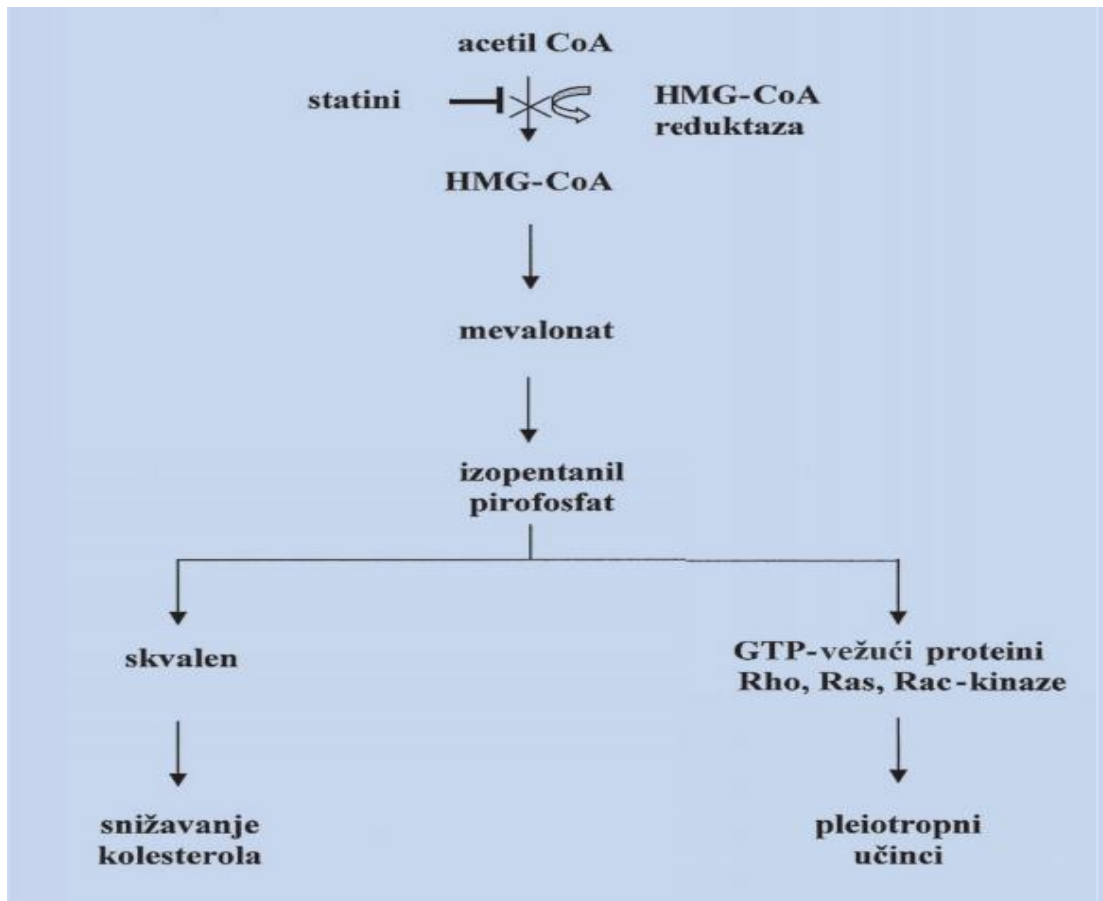
su u snižavanju LDL kolesterola. Ostali učinci statina su smanjenje oksidativnog stresa i vaskularne upale stabilizacijom aterosklerotskog plaka. Indicirani su za liječenje primarne hiperkolesterolemije, mješovite hiperlipidemije pri kojoj dominira hiperkolesterolemija, kad nefarmakološke mjere nisu dostatne za postizanje ciljane vrijednosti. Također se koriste za sekundarnu prevenciju u bolesnika nakon infarkta miokarda, ishemijskog cerebralnog infarkta, tranzitornog ishemijskog napadaja, ultrazvučno dokazanog plaka na karotidi ili ultrazvučno dokazane periferne arterijske okluzivne bolesti ili bolesnika koji boluju od koronarne bolesti (4,8).

Kontraindicirani su u aktivnoj bolesti jetre, kod nerazjašnjene, trajno povišene vrijednosti jetrenih transaminaza, te u trudnoći i dojenju (4).

### 1.2.1 Mehanizam djelovanja

Statini su kompetitivni selektivni inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktaze (HMG-CoA reduktaza) koja je ključni enzim u sintezi mevalonata i endogenog kolesterola. (Slika 3) (4, 13). Vežanjem na katalitičku podjedinicu enzima, statini sprječavaju vežanje supstrata (HMG-CoA) na aktivno mjesto enzima i tako blokiraju njegovu pretvorbu u mevalonsku kiselinu, skvalen i kolesterol (4, 9). Zbog značajnog učinka prvog prolaska kroz jetru, djelovanje statina se prvenstveno očituje u sintezi kolesterola u jetri (10).

Najvažniji učinak statina je snižavanje LDL kolesterola u krvi. To se postiže povećanjem ekspresije i broja LDL-receptora (LDL-R) na membrani hepatocita, čime se povećava brzina katabolizma LDL-a i ekstrakcija VLDL-a iz krvi. Sve to dovodi do pada razine LDL-a. Osim učinka na LDL, statini umjereno povećavaju HDL-kolesterol i snižavaju trigliceride (10).



Slika 3. Shematski prikaz djelovanja statina (4).

### 1.2.2 Ne-lipidni učinci statina

Ne-lipidni učinci statina poznati kao pleiotropni učinci (grč. *pleio*-mnogo i *trepein*-utjecaj) uključuju djelovanje na endotelnu funkciju krvnih žila, stabilizaciju aterosklerotskog plaka, smanjenje oksidativnog stresa i upalnog odgovora, moduliranje imunološkog odgovora te inhibiciju stvaranja tromba (6).

Mevalonat, koji nastaje iz HMG-CoA pod djelovanjem HMG-CoA reduktaze, nije samo prethodnik kolesterola nego i steroidnih izoprenoidnih spojeva poput ubikvinona i dolikola. Statini na taj način, inhibirajući izoprenoide, inhibiraju i proteine upalne kaskade (Ras i Rac-kinaze) te utječu na patogenezu ateroskleroze (6). Uočeni povoljni ne-lipidni učinci statina su: smanjena sklonost agregacije trombocita, antitrombotsko djelovanje, pojačana fibrinoliza, povećana neovaskularizacija ishemičnog tkiva, imunosupresija (9). O učincima statina na metabolizam kolesterola u mozgu postoje brojna istraživanja i podaci. Neki od njih ukazuju na protektivni učinak ovih lijekova na razvoj demencije, vjerojatno kroz modulaciju sinteze kolesterola u mozgu te snižavanju njegovih plazmatskih vrijednosti (14).

Acetilkolinesteraza koja razgrađuje acetilkolin u sinapsi, potiče stvaranje amiloidnih plakova karakterističnih za Alzheimerovu demenciju. Eksperimentalni podaci dobiveni na miševima pokazuju da statini imaju inhibicijski učinak na aktivnost acetilkolinesteraze te tako djeluju protektivno na središnji živčani sustav i pomažu oporavku memorijskih disfunkcija (15).

Brojna *in vitro* istraživanja pokazala su da statini imaju antitumorski učinak na tumorske stanične linije leukemije i solidnih tumora različitih organa. Taj je učinak uglavnom posljedica supresije proliferacije i indukcije apoptoze, a pokazuju ga samo lipofilni statini (16,17).

Najveći dio pleiotropnih učinaka statini ostvaruju inhibicijom HMGCo-A reduktaze u hepatocitima, smanjenjem sinteze izoprenoida (6,12). Lipofilni statini suprotno od očekivanog, nemaju jači pleiotropni učinak, a to je vrlo vjerojatno posljedica inhibicije HMG-Co-A reduktaze na razini jetre (6).

### 1.2.3 Statini i izoprenilirani proteini

Inhibicijom sinteze mevalonske kiseline, statini sprječavaju sintezu izoprenoida poput farnezipirofosfata (FPP) i geranilgeranilpirofosfata (GGPP). Ti spojevi služe kao važni lipidni dodaci u postranslacijskoj modifikaciji malih GTP-vezujućih unutarstaničnih signalizacijskih proteina kao što su Rho, Rac, Ras koji reguliraju stanični ciklus, ekspresiju endotelne sinteze dušikovog oksida, migraciju glatkih mišićnih stanica, ekspresiju inhibitora i aktivatora tkivnog plazminogena, aktivnosti NAD(P)H- oksidaze i drugih važnih procesa koji sudjeluju u aterotrombogenezi. Ras i Rho su mali GTP-vezujući proteini koji cirkuliraju između inaktivnog GDP vezajućeg stanja i aktivnog GTP vezajućeg stanja. U endotelnim stanicama Ras translokacija iz citoplazme u plazma membranu je ovisna o farnelizaciji, a Rho translokacija o geranilizaciji (13,18). Statini inhibiraju izoprenilaciju Ras, Rho i Rac te na taj način akumuliraju inaktivne Ras, Rho i Rac u citoplazmi stanice (19).

#### 1.2.3.1 Statini i funkcija endotela

Endotelnu disfunkciju uzrokuje hiperkolesterolemija koju karakterizira poremećaj sinteze, otpuštanja i aktivnosti endotelnog dušikovog oksida (NO). Dušikov oksid je važan čimbenik u inhibiciji vaskularne relaksacije, inhibicija agregacije trombocita, proliferacije glatkih mišićnih stanica, koji potiču proces aterogeneze (19).

Statini povećavaju dostupnost dušikova oksida stimulacijom endotelne sintaze dušikovog oksida (eNOS) brojnim mehanizmima (19,25). Jedan od mehanizama je inhibicija Rho kinaze (ROCK). ROCK smanjuje regulaciju eNOS-a, a ROCK inhibitori povećavaju ekspresiju eNOS. Drugi mehanizam kojim statini povećavaju aktivnost sintaze dušikovog oksida je putem aktivacije

fosfatidilinozitol-3-kinazom/protein kinazom Akt (25).

Također, statini povećavaju broj cirkulirajućih endotelnih progenitornih stanica (EPCs). One sudjeluju u stvaranju novih krvnih žila, pa je njihova uloga važna kod mnogih poremećaja. Statini induciraju angiogenezu potičući proliferaciju i migraciju cirkulirajućih EPCs. Ovaj je učinak opažen kod primjene niskih doza statina, dok visoke doze imaju angiostatski učinak (19,25).

#### 1.2.3.2 Statini i funkcija trombocita

Trombociti igraju važnu ulogu u akutnom koronarnom sindromu. Hiperkolesterolemija je praćena povećanom aktivnošću trombocita, a statini mogu inhibirati njihovu agregaciju smanjenjem razine LDL-kolesterola (25).

#### 1.2.3.3 Statini i stabilnost plaka

Fibrozna kapa štiti aterosklerotski plak od pucanja, no ulceracijom i erozijom fibrozne kape dolazi do ruptуре plaka i tromboze. Kolagen je glavna komponenta fibrozne kape. Sekretijom metaloproteinaza, aktivirani makrofazi mogu oslabiti fibroznu kapu i dovesti do nestabilnosti plaka, ruptуре i tromboze. Statini mogu povećati stabilnost plaka smanjenjem njegove veličine ili modifikacijom lipidne jezgre (20).

#### 1.2.3.4 Statini i upala

Upala ima središnju ulogu u nastajanju i napredovanju aterosklerotskog procesa. Ateroskleroza je karakterizirana prisutnošću makrofaga, monocita i T limfocita u ateromu koji migriraju u subendotelne slojeve arterijske stijenke i oslobađaju citokine koji potiču kemotaksiju upalnih stanica na mjesto ozljede endotela. Glatke mišićne stanice poprimaju fagocitnu sposobnost i zajedno sa makrofagima fagocitiraju čestice LDL-kolesterola i pretvaraju ih u pjenaste stanice koje postaju dio lipidne jezgre ateroma (21). Interakcija između leukocita u krvi i vaskularnog endotela predstavlja ključan korak u aterogenezi. Statini mogu utjecati na adheziju leukocita i endotelnih stanica različitim mehanizmima, a smanjuju i produkciju proupalnih citokina (22).

Klinički marker upale je visoko osjetljivi C-reaktivni protein (hs-CRP). CRP povećava ekspresiju inhibitora aktivatora plazminogena (PAI-1), staničnih adhezijskih molekula i smanjuje ekspresiju endotelne NO sintetaze (eNOS) što dovodi do upale, tromboze i endotelne disfunkcije (23). PROVE IT studija pokazuje da bolesnici s akutnim koronarnim



sindromom koji su liječeni statinima i koji su postigli ciljanu razinu CRP-a pokazuju značajan napredak u preživljavanju (24).

#### 1.2.4 Farmakodinamske i farmakokinetičke razlike među statinima

Statini su heterogena skupina lijekova koja se razlikuje prema načinu sinteze, fizikalno-kemijskim svojstvima te po kliničkim učincima koji proizlaze iz njihovih svojstava (Tablica 1). Lovastatin, simvastatin i pravastatin dobivaju se iz prirodnih izvora, najčešće gljiva, dok se atorvastatin, fluvastatin i rosuvastatin dobivaju sintetskim putem (4,26). Smanjenje serumskog LDL-kolesterola predstavlja učinak skupine (tzv. class-effect), a strukturne različitosti statina odražavaju se različitim pleiotrofnim učincima i značajno ovise o primijenjenoj dozi lijeka (više doze prati veći pleiotropizam) (4).

Apsorpcija je nakon oralne primjene relativno brza i varira između 30% i 85%. Vršne koncentracije postižu unutar četiri sata. Svi statini osim simvastatina i lovastatina su prolijekovi koji se u jetri metaboliziraju u aktivne  $\beta$ -hidroksi kiseline (4,26). S obzirom na intenzivan prvi prolazak kroz jetru, bioraspoloživost statina iznosi 5% do 30% primjenjene doze. Svi metaboliti statina, osim metabolita fluvastatina i pravastatina imaju reducirajući učinak na koncentraciju LDL-kolesterola (8). Poluvrijeme eliminacije je različito, a kreće se u rasponu od manje od 3 sata do više od 15 sati. Vrijeme za postizanje maksimalnog učinka za sve statine iznosi 4 do 6 tjedana. Dugo poluvrijeme eliminacije atorvastatina i rosuvastatina omogućava fleksibilnost u doziranju, dok se ostali statini koji imaju poluvrijeme eliminacije kraće od 3 sata, moraju uzimati navečer kada je sinteza endogenog kolesterola najveća (26,27).

Lipofilni statini ulaze u stanicu uglavnom pasivnom difuzijom, dok rosuvastatin i pravastatin zahtjevaju aktivan transport putem organskog anionskog transportnog polipeptida (OATP) 1B1 i selektivniji su za jetreno tkivo (13,27).

Većina se statina metabolizira putem citokroma P450, osobito CYP3A4, zbog čega ulaze u interakcije, čime se povećava učestalost nuspojava (26,27).

Eliminacija se uglavnom odvija putem jetre ili žuči. Pravastatin se jedini izlučuje putem bubrega (26). Jetrena disfunkcija je rizični faktor za razvoj miopatije uzrokovane statinima i potreban je oprez prilikom primjene statina u pacijenata sa bolestima jetre u anamnezi (26).

Tablica 1 : Farmakokinetičke značajke statina

Osobina	Atorvastatin	Fluvastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
najčešća doza: • primarna prevencija • sekundarna prevencija	10-20mg 40-80mg	20-40 mg 80 mg	10 mg 20-40 mg	20 mg 40-80 mg
smanjenje LDL % (maksimalna doza)	60	36	63	47
povećanje HDL % (maksimalna doza)	5%	6%	15%	8%
smanjenje triglicerida % (maksimalna doza)	28	16	26	18
lipofilnost	lipofilan	lipofilan	hidrofilan	lipofilan
vrijeme do maksimalne koncentracije (Tmax, h)	2-3	0,5-1	3	1,3-2,4
poluvrijeme eliminacije (T1/2, h)	15-30	0,5-2,3	20,8	2-3
najviša koncentracija u plazmi (ng/ml)	27-66	448	37	10-34
apsorpcija %	30	98	50	60-85
bioraspoloživost (%)	12-14	19-29	20	5
put eliminacije lijeka	jetra/žuč	jetra/žuč	jetra/žuč	jetra/žuč
ekskrecija jetrom (%)	70	>70	63	>80
ekskrecija bubrežima (%)	2	6	10	13
ekskrecija fecesom (%)	70	90	90	58
doziranje u teškoj bubrežnoj insuficijenciji	uobičajeno	uobičajeno	5 mg	5 mg
metaboliziranje u jetri	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9	CYP3A4
vezanje za proteine plazme (%)	80-90	>99	88	94-98
metaboliti	aktivni	inaktivni	aktivni	aktivni
uzimanje lijeka	po želji	prije spavanja	po želji	Navečer

### 1.2.5 Najvažnije interakcije statina

Interakcija je farmakološki ili klinički učinak kombinacije lijekova različit od očekivanog učinka monoterapije, a mogu uzrokovati promjene u učinkovitosti ili toksičnosti lijekova. One mogu biti farmakokinetičke, farmakodinamičke ili kombinirane. Većina klinički značajnih interakcija uključuju indukciju ili inhibiciju enzima ili transportera uključenih u njihov metabolizam (28).

Zbog izlučivanja statina putem jetre enzimi iz porodice CYP-a igraju važnu ulogu u metabolizmu ove skupine lijekova. Kako se i neki drugi lijekovi metaboliziraju tim enzimskim sustavom, to može dovesti do klinički značajne interakcije statina i nekih drugih lijekova kao što su itrakonazol, ketokonazol, ciklosporin, eritromicin, inhibitori HIV proteaze. CYP3A4 metabolizira lovastatin, simvastatin i atorvastatin, CYP2C9 metabolizira fluvastatin i rosuvastatin, dok pravastatin nema značajan metabolizam putem CYP porodice enzima (28). U kliničkoj praksi opisan je veliki broj interakcija statina. Neželjene nuspojave (uglavnom mišićne: mijalgija, miopatija i rbdomioliza) javljaju se kada se statini koriste sa lijekovima koji inhibiraju njihov metabolizam. Statini su i supstrati P-glikoproteina, prijenosnika lijekova koji se nalazi u

tankom crijevu i koji može utjecati na njihovu oralnu bioraspoloživost. Zabilježeni su slučajevi rabdmiolize prilikom istovremene primjene lovastatina i ciklosporina, koji je potentan inhibitor enzima CYP3A4 i P-glikoproteina. Iako svi statini donekle stupaju u interakciju s ciklosporinom, u praksi se najčešće primjenjuje kombinacija fluvastatina i ciklosporina, jer se fluvastatin metabolizira putem CYP2C9, a ciklosporin putem CYP3A4.

Kombinacija hipolipemika, posebno statina i fibrata, povećava rizik rabdmiolize kada se grizeofulvin kombinira sa statinima i treba se izbjegavati. Fenofibrat ne uzrokuje značajno povećanje plazmatske koncentracije statina, pa postoje fiksne kombinacije fenofibrata i simvastatina za pacijente sa mješanom dislipidemijom (28).

Aktivni inhibitori CYP3A4, kao što su itrakonazol i ritonavir, povećavaju i do 20 puta koncentracije u plazmi simvastatina, lovastatina i njihovih aktivnih kiselih oblika te povećavaju rizik od miotoksičnosti. Slabi ili umjereni inhibitori CYP3A4 kao što su verapamil, diltiazem ili sok od grejpa moraju su oprezno davati uz niske doze simvastatina i lovastatina. Jaki induktori CYP3A4 mogu značajno smanjiti koncentracije simvastatina u plazmi (28).

#### 1.2.6 Nuspojave statina

Ovisno o lijeku koji se primjenjuje, nuspojave se javljaju s različitom učestalošću. Prema učestalosti pojavljivanja nuspojave se dijele na vrlo česte, česte, manje česte, rijetke, vrlo rijetke i one nepoznate učestalosti. U tablici 2. prikazane su nuspojave s obzirom na njihovu učestalost za lijekove iz skupine statina koji su registrirani u Republici Hrvatskoj (29).

Karakteristike pacijenta koje mogu utjecati na sigurnost primjene statina uključuju kronične ili druge popratne bolesti, oštećenu funkciju bubrega ili jetre, utjecaj prethodnog statina na netoleranciju ili poremećaj mišića, istodobna primjena lijekova koji utječu na metabolizam statina, preboljeli hemoragijski moždani udar i dob iznad 75 godina. Iako pacijenti često prijavljuju štetne događaje tijekom terapije, samo su oštećenje mišića i povišenje jetrenih enzima povezani sa statinima (30).

Iako mišićna toksičnost i dalje zabrinjava, ozbiljna miopatija je rijetka (0,1% bolesnika). Miopatija uključuje simptome kao što su bolovi u mišićima ili mialgija, slabost, ukočenost i grčevi. Ovi se simptomi obično javljaju unutar prvih šest mjeseci liječenja, iako mogu započeti mjesecima ili čak godinama nakon početka terapije. Miopatija izazvana statinom može se riješiti, ili znatno oslabiti u roku od dva mjeseca od prestanka uzimanja statina, što može biti korisno za utvrđivanje odnosa simptoma i upotrebe statina. Negativni učinci

statinske terapije povezani s mišićima najčešće se kategoriziraju kao mijalgije, miopatija ili rabdomioliza (30).

Klinička ispitivanja statina pokazala su 0,5–3,0% učestalosti pojave trajnih povišenja aminotransferaza u bolesnika koji su primali statine. To se prvenstveno događa tijekom prva tri mjeseca terapije i ovisi o dozi (30).

Iako mnogi lijekovi mogu uzrokovati bolesti jetre, istraživanja pokazuju da je značajna patologija jetre koja se pripisuje statinima rijetka. Te rijetke epizode teže ozljede jetre mogu se pretežno javiti tri do četiri mjeseca nakon početka liječenja statinima, s rasponom od jednog mjeseca do deset godina. Najčešći zabilježen štetni učinak na jetru je fenomen poznat kao "transaminitis" u kojem su razine jetrenih enzima povišene u odsustvu histopatoloških promjena. Iako osnovni mehanizam ostaje nejasan, on može rezultirati izmijenjenim lipidnim komponentama unutar membrane hepatocita, što dovodi do povećane propusnosti i posljedičnog "propuštanja" jetrenih enzima. Zapravo se fenomen opaža kod svih klasa lijekova za snižavanje lipida, uključujući smole, koje se ne apsorbiraju. Stoga ovaj učinak može biti posljedica samog postupka snižavanja lipida i ne mora biti specifičan za statine. Većina slučajeva "transaminitisa" rješava se spontano bez potrebe za prekidom primjene lijeka (30).

Izvješća o bubrežnoj toksičnosti izazvanoj rosuvastatinom, uglavnom proteinuriji i hematuriji, u početku su izazvala široku zabrinutost. Kao rezultat toga, podatke o podnošenju svih statina pregledala je FDA, koja je na kraju zaključila da statini, uključujući rosuvastatin, nisu uzrokovali bubrežnu toksičnost. Smatra se da je proteinurija izazvana statinima benigni nalaz. Statini mogu uzrokovati proteinuriju tubularnom inhibicijom aktivnog transporta proteina male molekularne težine (30).

Statini mogu imati učinke na metabolizam glukoze te tako utjecati na razvoj dijabetesa melitusa kod nedijabetičara ili utjecati na kontrolu glikemije u bolesnika s postojećim dijabetesom. Eksperimentalni dokazi bili su oprečni oko toga poboljšavaju li statini metabolizam glukoze ili neki statini pokazuju blagotvorne učinke, dok drugi pokazuju štetne učinke. Čini se vjerojatnim da statini mogu predstavljati povećani rizik od razvoja dijabetesa, te da je rizik malo veći s intenzivnom terapijom statinima od umjerene terapije statinima (30). Mansi i suradnici proveli su retrospektivno kohortno istraživanje, kako bi ispitali povezanost između upotrebe statina i pojave dijabetesa, dijabetičkih komplikacija i prekomjerne tjelesne težine (pretilosti). Ukupno 25.970 pacijenata (3982 korisnika statina i 21.988 nekorisnika) identificirano je kao zdrave odrasle osobe na početku. Korisnici statina imali su veće šanse za dijabetes, dijabetes s komplikacijama i pretilost. Autori su zaključili da kratkoročna klinička

ispitivanja možda neće u potpunosti opisati omjer rizika i koristi dugotrajne upotrebe statina za primarnu prevenciju (31).

Unatoč gore navedenim dokazima, neki stručnjaci i dalje tvrde da korist od smanjenja rizika od kardiovaskularnih bolesti nadmašuje rizik od dijabetesa kod svih osoba, osim kod osoba sa najnižim rizikom (30).

Tablica 2 : Pregled nuspojava statina na hrvatskom tržištu

<b>nuspojeve:</b>	<b>atorvastatin</b>	<b>fluvastatin</b>	<b>rosuvastatin</b>	<b>simvastatin</b>
<b>vrlo česte</b> ( $\geq 1/10$ )				
<b>česte</b> ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nazofaringitis</li> <li>• alergijske reakcije</li> <li>• hiperglikemija</li> <li>• glavobolja</li> <li>• faringolaringealna bol</li> <li>• epistaksa</li> <li>• konstipacija</li> <li>• nadutost</li> <li>• dispepsija</li> <li>• mučnina</li> <li>• dijareja</li> <li>• mialgija</li> <li>• artralgija</li> <li>• bol u ekstremitetima</li> <li>• grčevi u mišićima</li> <li>• oticanje zglobova</li> <li>• bol u leđima</li> <li>• poremećaji testova jetrene funkcije</li> <li>• povišena kreatin kinaza u krvi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nesanica</li> <li>• glavobolja</li> <li>• mučnina</li> <li>• bolovi abdomenu</li> <li>• dispepsija</li> <li>• povišena kreatin fosfokinaza u krvi</li> <li>• povišene transaminaze u krvi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dijabetes mellitus</li> <li>• glavobolja</li> <li>• omaglica</li> <li>• konstipacija</li> <li>• mučnina</li> <li>• bol u abdomenu</li> <li>• mialgija</li> <li>• astenija</li> </ul>	
<b>manje česte</b> ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoglikemija</li> <li>• povećanje tjelesne težine</li> <li>• anoreksija</li> <li>• noćne more</li> <li>• nesanica</li> <li>• omaglica</li> <li>• parestezije</li> <li>• hipoestezija</li> <li>• disgeuzija</li> <li>• amnezija</li> <li>• zamućen vid</li> <li>• tinitus</li> <li>• povraćanje</li> <li>• bol u abdomenu</li> <li>• eruktacija</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• pruritis</li> <li>• osip</li> <li>• urtikarija</li> </ul>	

- pancreatitis
- hepatitis
- urtikarija
- kožni osip
- svrbež
- alopecija
- bol u vratu
- mišićni umor
- malaksalost
- astenija
- bolovi u prsima
- periferni edem
- umor
- pireksija
- urin pozitivan na prisutnost leukocita

**rijetke**  
( $\geq 1/10.000$ ,  
 $< 1/1.000$ )

- |  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• trombocitopenija</li> <li>• periferna neuropatija</li> <li>• smetnje vida</li> <li>• kolestaza</li> <li>• angioneurotski edem</li> <li>• bulozni osipi (erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza)</li> <li>• miopatija</li> <li>• miozitis</li> <li>• rabdomioliza</li> <li>• ruptura mišića</li> <li>• tendonopatija ponekad komplicirana rupturom</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• reakcije preosjetljivosti (osip, urtikarija)</li> <li>• mialgija</li> <li>• slabost mišića</li> <li>• miopatija</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• trombocitopenija</li> <li>• reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem</li> <li>• pankreatitis</li> <li>• povišene vrijednosti jetrenih transaminaza</li> <li>• miopatija (uključujući miozitis),</li> <li>• rabdomioliza</li> <li>• sindrom nalik lupusu</li> <li>• ruptura mišića</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• anemija</li> <li>• glavobolja</li> <li>• parestezija</li> <li>• omaglica</li> <li>• periferna neuropatija</li> <li>• zamagljen vid</li> <li>• oštećenje vida</li> <li>• konstipacija</li> <li>• bol u trbuhu</li> <li>• flatulencija</li> <li>• dispepsija</li> <li>• proljev</li> <li>• mučnina</li> <li>• povraćanje</li> <li>• pankreatitis</li> <li>• hepatitis/žutica</li> <li>• osip</li> <li>• pruritus,</li> <li>• alopecija</li> <li>• miopatija (uključujući miozitis)</li> <li>• rabdomioliza s akutnim zatajenjem bubrega ili bez njega</li> <li>• mialgija</li> <li>• grčevi u mišićima</li> <li>• astenija</li> </ul> |
|--|---|--|--|

**vrlo rijetke**  
( $< 1/10.000$ )

- |  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• anafilaksija</li> <li>• gubitak sluha</li> <li>• zatajenje jetre</li> <li>• sindrom sličan lupusu</li> <li>• ginekomastija</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• trombocitopenija</li> <li>• anafilaktička reakcija</li> <li>• parestezija</li> <li>• disestezija</li> <li>• hipoestezija također moguća</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• polineuropatija</li> <li>• gubitak pamćenja</li> <li>• žutica</li> <li>• hepatitis</li> <li>• artralgija</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nesanica</li> <li>• poteškoće s pamćenjem</li> <li>• zatajenje jetre s ili bez smrtnog ishoda</li> <li>• anafilaksija</li> </ul> |
|--|---|--|---|

		kao posljedica osnovnog hiperlipidemičnog poremećaja <ul style="list-style-type: none"> <li>• vaskulitis</li> <li>• pankreatitis</li> <li>• hepatitis</li> <li>• angioedem</li> <li>• edem lica i druge kožne reakcije (npr. ekcem, dermatitis, bulozni egzantem)</li> <li>• rabdomioliza</li> <li>• reakcije slične lupusu eritematodesu</li> <li>• miozitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hematurija</li> <li>• ginekomastija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom</li> <li>• ruptura mišića</li> <li>• ginekomastija</li> </ul>
<b>nepoznate učestalosti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intersticijska bolest pluća</li> <li>• proljev</li> <li>• imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija</li> <li>• erektilna disfunkcija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• depresija</li> <li>• periferna neuropatija</li> <li>• poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more)</li> <li>• kašalj</li> <li>• dispneja</li> <li>• proljev</li> <li>• Stevens-Johnsonov sindrom</li> <li>• poremećaji tetiva, ponekad zakomplicirani rupturom</li> <li>• imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija</li> <li>• edem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• depresija</li> <li>• intersticijska bolest pluća</li> <li>• tendinopatija, ponekad komplicirana rupturom</li> <li>• imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija</li> <li>• erekcijska disfunkcija</li> </ul>

## **2 CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja ovog rada je utvrditi sigurnost primjene statina, posebice iz razloga što se oni široko primjenjuju u općoj populaciji, a mogu imati neželjene nuspojave koje narušavaju kvalitetu života.

Statini su jedan od najčešće propisivanih lijekova u Sjedinjenim Američkim Državama. Postoje čvrsti dokazi iz kliničkih istraživanja o uporabi statina u smanjenju kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog morbiditeta i smrtnosti. Međutim, prikazi slučaja skrenuli su pozornost na njihove štetne učinke na kognitivnu funkciju, uključujući gubitak pamćenja. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) 2012. godine izdala je upozorenje na moguće štetne učinke statina na kognitivne performanse, a 2016. je objavila da su gubitak pamćenja i smetenost zabilježeni pri uporabi statina, no prijavljeni događaji nisu bili ozbiljni i nestali su nakon što se lijek više nije uzimao.



### **3 MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI**

Pretražena je relevantna stručna i znanstvena literatura, publikacije stručnih institucija, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode te drugi raspoloživi izvori.

Ključne riječi za pretraživanje baze podataka (PubMed, ScienceDirect) uključivale su sljedeće pojmove: statin therapy, dyslipidemia, lipids, cholesterol, statin side effects, statin and dementia, statin and cognitive function, statin and depression, statin and delirium, statin and memory, statin and aggression. Na temelju prikupljenih podataka i saznanja izvedeni su vlastiti zaključci i razmišljanja o ovoj temi.

Tijekom godina, podaci iz nacionalnih registara spontanijh izvještaja o nuspojavama pokazali su pojavu neuropsihijatrijskih reakcija povezanih s liječenjem statinima. One uključuju promjene u ponašanju (jaka razdražljivost, ubojstva, prijete drugima, bijes na cesti, depresija i nasilje, paranoja, krađe, asocijalno ponašanje), kognitivna i memorijska oštećenja, poremećaj spavanja (česta buđenja, kraće trajanje spavanja, ranojutarnja buđenja, noćne more, mjesečarenje) i seksualna disfunkcija (impotencija i smanjeni libido) (32).

Aterosklerotske kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u svijetu. Brojni dokazi podupiru tvrdnju da statinska terapija smanjuje kardiovaskularne događaje. U posljednjem desetljeću, broj odraslih na statinskoj terapiji se postupno povećao (32).

Predloženi mehanizmi kojima dolazi do štetnih učinaka statina na središnji živčani sustav (CNS) mogu se klasificirati kao primarni (ili izravni) i sekundarni. Sekundarni mehanizmi uključuju psihijatrijske reakcije koje mogu biti povezane sa učincima statina na organe i tkiva, osim na CNS, uz naknadno nakupljanje toksičnih spojeva. Primjer za to je simptom zbunjenosti povezan s rabdomiolizom i oštećenjem bubrega. Primarni su mehanizmi složeniji i uglavnom su ovisni o inhibiciji metabolizma kolesterola (33).

#### **3.1 KOGNITIVNA FUNKCIJA**

Epidemiološke studije zabilježile su povezanost između visoke razine kolesterola i povećanog rizika od Alzheimerove bolesti, od kojih neke sugeriraju da poboljšanje krvožilne funkcije statinom, može biti korisno u kontekstu nekoliko patologija koje uzrokuju ovu demenciju. S druge strane, smatra se da smanjenje razine kolesterola statinskom terapijom može biti potencijalno štetno za kognitivne funkcije (32).

Kvaliteta podataka koja se odnose na ovo pitanje problematična je i promjenjiva. Većina kliničkih

ispitivanja oslanja se na samoprijavu pacijenta o neurološkim simptomima poput oštećenja pamćenja, ali nisu napravljena rigorozna objektivna ispitivanja kognitivnih funkcija. Ispitivane populacije bile su s niskim rizikom za kognitivni deficit i trajanje studije možda nije bilo dovoljno za uočavanje kognitivnog učinka (32).

U pregledu objavljene literature Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) zaključila je da nema dokaza da statini povećavaju učestalost demencije, blaga kognitivna oštećenja ili pad kognitivnih funkcija. Ova otkrića potkrijepljena su podacima iz prospektivnih studija. U skupini pravastatin u starijih osoba s rizikom od vaskularnih bolesti (PROSPER), koja je provodila procjenu kognitivne funkcije u šest različitih vremenskih točaka tijekom studije, pomoću četiri neuropsihološka ispitivanja, nije bilo razlike u kognitivnom padu između skupine pravastatin i placebo skupine tijekom 42 mjeseca praćenja (32).

Studija zaštite srca (HPS) proučavala je 20536 pacijenata u dobi od 40 do 80 godina koji su randomizirani na 40 mg simvastatina dnevno u odnosu na placebo, tijekom pet godina. 87% pacijenata imalo je visoki aterosklerotski rizik, a ostatak je bio na statinima zbog primarne prevencije kardiovaskularnih događaja. Kognitivna funkcija je bila unaprijed određena kao terciarni ishod. Izgledi za razvoj demencije bili su slični u obje skupine. Čini se da se prevalencija kognitivnih oštećenja s godinama povećavala, ali razlika između skupine sa statinom u odnosu na skupinu bez statina i dalje je mala (32).

Naknadne studije također su obradile ovo pitanje. Prospektivna opservacijska studija (više od 57000 ispitanika i medijanom od 4 godine) pokazala je da upotreba statina povezana s nižim rizikom od demencije [RR 0,62, 95% interval pouzdanosti (CI) 0,43–0,81; P = 0,001]. Metaanaliza više od 46000 pacijenata u 25 randomiziranih kontroliranih studija (23 s kognitivnim testiranjem) nije utvrdila nijedan značajan negativan učinak statina na kognitivnu funkciju, kako za kognitivno zdrave ispitanike, tako i za one sa Alzheimerovom bolešću. Cochraneov pregled četiriju ispitivanja, sa 1154 pacijenta s vjerojatnom ili mogućom Alzheimerovom bolešću, nije utvrdio značajne razlike u Skali za procjenu Alzheimerove bolesti–kognitivna skala i ispitivanju minimalnog mentalnog stanja između pacijenata liječenih statinom ili placebom, što implicira da statini ne odgađaju kognitivno pogoršanje kod pacijenata s poznatom demencijom (32).

Drugo je pitanje postoji li rizik od štetnih učinaka na kognitivne funkcije s vrlo niskim razinama LDL kolesterola postignutih kombinacijom statina i ezetimiba ili inhibitora PCSK9. Analiza IMPROVE-IT (Ispitivanje ishoda kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom: ezetimib/simvastatin naspram simvastatina) nije pokazala povećanje neurokognitivnih nuspojava s ezetimibom u usporedbi s placebom, kada je povezano s izloženošću razinama LDL kolesterola manjim od 0,78 mmol/L u periodu od 6 godina. Dodatnu potporu daju podaci otvorenog ispitivanja

dugoročne evaluacije LDL kolesterola (OSLER) koji uključuje liječenje evolokumabom do četiri godine i objedinjena analiza studija liječenja alirokumabom do dvije godine. Čak i na vrlo niskim razinama LDL kolesterola (<0,5 mmol/L) postignutim evolokumabom uz terapiju statinima umjerenog ili visokog intenziteta u daljnjim istraživanjima kardiovaskularnih ishoda s PCSK9 inhibicijom kod ispitanika s povišenim rizikom (FOURIER), nije zabilježen porast neurokognitivnih nuspojava u usporedbi s placeboom (samo statin) (32).

Studija procjene utjecaja PCSK9 vezujućih antitijela na kognitivne funkcije u ispitanika s visokim kardiovaskularnim rizikom (EBBINGHAUS) procijenila je učinak vrlo niske razine LDL kolesterola na kognitivnu funkciju u podskupini od 1204 pacijenta koji su bili uključeni u ispitivanje FOURIER tijekom prosječnog praćenja od 1,8 godina. Ova studija koristila je Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), računalni alat za procjenu koji je posebno dizajniran za procjenu kognitivne funkcije u nizu domena, uključujući radnu i vizualnu memoriju, izvršnu funkciju, psihomotornu brzinu i pažnju. Procjena je neovisna o jezičnim razlikama i kulturi i stoga je pogodna za primjenu u velikim kliničkim studijama. Čak i pri vrlo niskim razinama LDL kolesterola (interkvartilni raspon 0,28–0,44 mmol/L za najnižu podskupinu LDL kolesterola) postignuto dodavanjem evolokumaba umjerenoj do visokoj intenzivnoj terapiji statinima u nekih bolesnika u FOURIER ispitivanju, nije došlo do promjene kognitivne funkcije tijekom ispitivanja. Zapravo, kako su izvijestili autori, promjene videne tijekom vremena u svakoj su skupini bile reda veličine manje od promjena pronađenih u bolesnika s blagim kognitivnim oštećenjima prije demencije (32).

Konačno, u Mendelovoj randomiziranoj studiji u kojoj je sudjelovalo 111194 osobe iz danske opće populacije, niske razine LDL kolesterola povezane s PCSK9 i statinima, nisu imale uzročno-posljedične veze sa povećanim rizikom od Alzheimerove bolesti, vaskularne demencije, drugih vrsta demencije ili Parkinsonove bolesti (32).

Roy i suradnici su utvrdili značajno veću povezanost kognitivnih oštećenja u pacijenata koji su bili na srednje intenzivnoj (MIST) ili visoko intenzivnoj (HIST) statinskoj terapiji u usporedbi s općom populacijom. HIST je bio povezan s većom učestalošću kognitivnih oštećenja u usporedbi s MIST -om. Kognitivno je oštećenje najčešće bilo povezano s terapijom atorvastatinom umjerenog (10-20 mg dnevno) ili visokog intenziteta (40-80 mg). Retrospektivni pregled 3.500 pacijenata otkrio je da je među pacijentima na terapiji statinima s kognitivnim deficitom većina pacijenata bila na atorvastatinu (43.9%) ili simvastatinu (35.1%). Studija je također otkrila da je kognitivno oštećenje značajno veće u pacijenata koji su bili na lipofilnim statinima, poput atorvastatina i simvastatina, u usporedbi s hidrofilnim statinima, poput rosuvastatina i pravastatina. Mehanizam takvog povezivanja predložen je kao lipofilnost statina i njegova sposobnost prolaska kroz krvno -moždanu

barijeru. U studiji iz 2014. koja je analizirala izvješća o kognitivnoj disfunkciji povezanoj s upotrebom statina u okviru FAERS-a utvrđeno je da hidrofilni statini (rosuvastatin i pravastatin) ne povećavaju rizik od kognitivne disfunkcije; međutim, među lipofilnim statinima (atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, lovastatin i pitavastatin) oni s najvećim stupnjem lipofilnosti (atorvastatin i simvastatin) bili su povezani s najvećim prijavljivanjem povezanih kognitivnih oštećenja (34).

### 3.2 STATINI I DEMENCIJA

Demencija se definira kao „progresivni i uglavnom nepovratni klinički sindrom koji karakterizira oštećenje mentalne funkcije“ (NICE 2006). Karakterizira ju skup simptoma i znakova kao što su poteškoće u pamćenju, jezične smetnje, psihosocijalne i psihijatrijske promjene i poteškoće u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Intelektualni pad je obično progresivan i šteti razinu svijesti do vrlo kasnih stadija bolesti (35,36).

Postoje različiti podtipovi demencije povezani s različitim patologijama u mozgu. Najčešći podtipovi kod starijih ljudi su Alzheimerova demencija (AD), vaskularna demencija (VaD) i mješovita demencija (mješana AD i VaD patologija). AD je najzastupljenija sa 60% do 70% svih slučajeva. Iako se AD javlja kasnije tijekom života, postoji duga pretklinička faza koju karakteriziraju progresivne neuropatološke promjene. One uključuju amiloidne naslage sastavljene prvenstveno od  $\beta$ -amiloidnog peptida ( $A\beta$ ) i neurofibrilarnih snopića (NFT), zatim dolazi do neuroinflamacije, disfunkcije neurona i stanične smrti (35,36).

Prema hipotezi utjecajne amiloidne kaskade, nakupljanje  $A\beta$  je kritični prvi korak u slijedu patoloških promjena koje u konačnici dovode do kognitivne disfunkcije (36).

Vaskularnu demenciju karakteriziraju lezije velikih i malih krvnih žila. Ona čini oko 17% slučajeva demencije, a procjenjuje se da prevalencija u Europi iznosi 1,6% kod osoba starijih od 65 godina (36).

Postoji jasna povezanost između Alzheimerove demencije i kardiovaskularnih bolesti, gdje su koronarna bolest srca i hipertenzija značajni rizični faktori za Alzheimerovu demenciju. Nekoliko kliničkih studija pokazalo je povezanost između visokih serumskih vrijednosti kolesterola i povećane osjetljivosti na AD (Hayden 2006; Jarvik 1995; Kalmijn 2000; Kivipelto 2002; Kivipelto 2005; Notkola 1998; Solomon 2009; Whitmer 2005), dok druge studije nisu dokazale povezanost (Mainous 2005; Mielke 2010; Romas 1999; Tan 2003), ili su pokazale negativnu povezanost (Mielke 2005; Moroney 1999; Reitz 2004). Bilo je nedosljednosti između studija, na primjer, u dizajnu studija i razdoblju praćenja, što otežava izravno uspoređivanje studija. Najbolje utvrđeni

genetski čimbenik rizika za sporadične i kasne pojave Alzheimerove demencije je alel E4 apolipoproteina E (ApoE). To je protein koji je uključen u transport kolesterola u mozgu i koji se također veže izravno na  $\beta$ -amiloidni peptid te utječe na njegovu agregaciju i klirens in vitro i in vivo. Meta-analiza pokazala je da ApoE alel E4 povećava rizik od bolesti tri puta u heterozigota i za 15 puta u homozigota (36).

Gen za apoE, prijenosnik kolesterola, važni je faktor rizika za Alzheimerovu demenciju, a kolesterol može biti uključen u nakupljanje amiloida u mozgu. Studije na životinjama pokazale su da prehrana s visokim udjelom kolesterola može povećati razinu  $\beta$ -amiloidnog peptida, primarnog sastojka amiloidnih plakova, i obratno, statini mogu smanjiti razinu amiloidnog peptida u ovim životinjskim modelima. Uz to, statini mogu smanjiti neurofibrilarne snopice (37).

U randomiziranom istraživanju koje su proveli Sano i njegovi suradnici, liječenje simvastatinom tijekom 18 mjeseci nije imalo utjecaja na napredovanje simptoma, kod osoba s blagim do umjerenim AD. Nisu primijećene razlike između skupine koja je dobivala lijek i placeba na promjenu ADAS-Cog bodova (Ljestvica procjene Alzheimerove bolesti - kognitivni dio) ili na sekundarnim mjerama ishoda. Iako je ovo istraživanje ispitivalo osobe s normalnom razinom lipida (tj. razinama koje ne zahtijevaju terapiju za snižavanje lipida kako bi se spriječile kardiovaskularne bolesti), režim liječenja značajno je smanjio i razinu ukupnog i LDL kolesterola, neznatno povisio razinu HDL-a i smanjio CRP. Nije bilo razlika u liječenju u povišenju enzima jetre, izvješćima o bolovima u mišićima, pritužbama na promjenu svijesti ili zbunjenosti. Ostaje nepoznato ima li terapija statinima povoljan utjecaj na osobe s AD i povišenom razinom kolesterola. Takve bi osobe trebale primati terapiju za snižavanje lipida zbog kardiovaskularnog zdravlja, tako da placebo kontrolirano ispitivanje statina može biti neetično. Međutim, takva se korist čini malo vjerojatnom s obzirom na rezultate dva velika randomizirana klinička ispitivanja primarne prevencije kardiovaskularnih ishoda među osobama bez AD i povišene razine kolesterola (37,38).

### 3.3 STATINI I DELIRIJ

Delirij je sindrom akutne disfunkcije mozga i česta je komplikacija vaskularne kirurgije te je njegova pojava povezana s povećanim rizikom od smrtnosti i morbiditeta, produljenjem boravka u bolnici, dugotrajnim kognitivnim oštećenjima, trajnom demencijom i opterećenjem troškova zdravstvene zaštite. Unatoč nekoliko studija o postoperativnom deliriju, točni patofiziološki mehanizmi još uvijek nisu dobro poznati (39,40). Postoji hipoteza da su neurotransmisija, upala i kronični stres uključeni u patogenezu delirija. Od njih je neuroinflamatornost važan čimbenik koji

doprinosi nastanku delirija. Upalni odgovor u ljudskom mozgu može biti potaknut perifernom upalom (40).

Statini su spojevi s pleiotrofnim učincima i nekoliko je studija pokazalo da izloženost statinima u perioperativnoj fazi može smanjiti učestalost delirija. Međutim, ovi su rezultati još uvijek upitni (39,40). U meta analizi objavljenih studija Zenga i suradnika, otkriveno je da statini mogu imati kognitivno-zaštitne učinke na blaga kognitivna oštećenja, demenciju svih uzroka i Alzheimerovu bolest (40). Preoperativna uporaba statina povezana je sa smanjenom učestalošću postoperativnog delirija u bolesnika koji su podvrgnuti vaskularnoj operaciji (39). Međutim, preoperativni statin nije smanjio stopu smrtnosti i boravka u bolnici (39,41).

### 3.4 STATINI I DEPRESIJA

Pretpostavljeni mehanizam povezanosti statina i depresije odnosi se na nizak kolesterol u plazmi koji dovodi do smanjenja membranskog kolesterola u mozgu, a to može utjecati na smanjenje serotoninergičke aktivnosti, što dovodi do depresije. Izravni učinak statina na moždane funkcije također može biti odgovoran za depresiju. Pokazalo se da su stope remisije kod starijih depresivnih pacijenata liječenih antidepresivima niže kada isti pacijenti uzimaju lijekove za snižavanje kolesterola (42).

Meta analiza opservacijskih studija Parsaika i suradnika sa 9187 pacijenata, imala je za cilj utvrditi povezanost primjene statina sa razvojem depresije. Analiza je pokazala zaštitni učinak statina protiv depresije. Pretpostavljeni mehanizam antidepresivnog učinka je smanjenje oksidativnog stresa i proupalnih citokina koji se javljaju u patogenezi depresije (42,43). Drugi mogući razlog povoljnih učinaka statina na depresiju, posebno među pacijentima s kardiovaskularnim bolestima, mogao bi biti smanjenje kardiovaskularnih događaja i bolja suradljivost, što može poboljšati kvalitetu života i posljedično smanjiti rizik od depresije (43).

Druga stvar koju treba razmotriti je imaju li različiti statini isti učinak na poboljšanje simptoma depresije. Ne prolaze svi statini krvno-moždanu barijeru, a pretpostavlja se da bi oni koji imaju tu sposobnost mogli imati veći antidepresivni učinak, jer djeluju izravno u mozgu, lokalno smanjujući upalu. Od statina uključenih u meta analizu Salagre i suradnika, lovastatin i simvastatin lako prelaze tu barijeru, dok atorvastatin ne. Zbog malog broja dostupnih studija, nije bilo moguće izvršiti analizu podskupina statina prema njihovoj propusnosti kroz krvno-moždanu barijeru. Međutim, jedno randomizirano kliničko ispitivanje, uspoređujući atorvastatin sa simvastatinom, pokazalo je izraženiji učinak simvastatina od atorvastatina na simptome depresije (43).

Njihovi rezultati sugeriraju da statini imaju povoljan omjer rizika i koristi jer nisu zabilježeni ozbiljni štetni učinci. Statini se široko propisuju za primarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja u ispitanika starijih od 40 godina sa visokim ili vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom, a depresija je također čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti. Stoga oni sugeriraju da bi se kod razmatranja bolesnika s depresijom, statini mogli koristiti za smanjenje kardiovaskularnog rizika, koji je povećan kod osoba s depresijom u usporedbi s općom populacijom, uz dodatnu terapiju liječenja akutnih simptoma depresije. Trenutno ova tvrdnja ima razinu dokaza D (43).

Uporaba statina često se povezuje sa razvojem depresivnih simptoma kod starije populacije. Presječno istraživanje Agustinia i suradnika obuhvatilo je 19114 pacijenata starijih od 65 godina iz Australije i SAD-a. Za kvantifikaciju depresivnih simptoma korišten je upitnik depresivnih simptoma CES-D 10. Sudionici su odgovarali na svako pitanje ocjenjujući učestalost simptoma raspoloženja "tijekom proteklog tjedna" na ljestvici od četiri stupnja. Zatim su se sve stavke bodovale od 0 do 30 i zbrajale. Ovaj je upitnik prethodno pokazao usporedivu točnost s punom verzijom CES-D ( $\kappa = 0,97$ ) u klasificiranju sudionika sa simptomima depresije. U kontekstu depresije kod starijih osoba, konstruktivna valjanost CES-D 10 pokazala je da je rezultat pouzdana i valjana mjera depresije u ovoj populaciji. Ljestvica ima osjetljivost od 97% i specifičnost od 84% u ovoj populaciji. U ovoj je studiji granična vrijednost od  $\geq 8$  korištena za definiranje povećane prevalencije simptoma depresije (45).

Ukupno je 1879 ispitanika (9,8%) imalo ocjenu CES-D 10  $\geq 8$ . Simptomi depresije bili su zastupljeniji u ženskih osoba ( $n = 1248$ ; 11,6%) u usporedbi s muškim ( $n = 631$ ; 7,6%).

Korištenje statina prijavilo je 31% ispitanika. Atorvastatin je bio najčešće korišten statin, a slijede simvastatin, rosuvastatin i pravastatin. Nakon logističke regresije svakog od statina, samo je simvastatin marginalno povezan sa povećanim simptomima depresije. Korisnici statina češće imali prisutnost dijabetesa, visokog krvnog tlaka i povišen opseg trbuha, te su koristili više lijekova istovremeno. Povezanost upotrebe statina i simptoma depresije bila je značajna u dobnoj podskupini od 75 do 84 godine. Zabilježen je porast prevalencije simptoma depresije od 21% među korisnicima statina u ovoj skupini nakon što su uzeli u obzir važne demografske podatke i socioekonomske čimbenike (45).

### 3.5 STATINI I AGRESIVNO PONAŠANJE

Nizak kolesterol povezan je sa agresijom i nasilnom smrću (smrt od samoubojstva, ubojstva i nesreće) u mnogim promatračkim studijama. Zabilježeni su pojedinačni slučajevi ponovljive

agresije ili povećanja razdražljivosti tijekom korištenja statina i utvrđeno je da je agresivno ponašanje veće kod žena. Istraživanje statina Sveučilišta u Kaliforniji, San Diego (UCSD) nastojalo je ispitati nekardijalne učinke statina, a agresija je bila primarni ishod studije (47).

UCSD studija je šestomjesečna dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana studija koja uključuje 1016 ispitanika, uz jednaku vjerojatnost uzimanja simvastatina 20 mg, pravastatina 40 mg ili placeba. Ispitanci su bili muškarci stariji od 20 godina ili žene u postmenopauzi sa razinom LDL-kolesterola između 115 i 190 mg/dl, bez kardiovaskularnih bolesti ili dijabetesa, bez aktivne bolesti jetre ili povišenih transaminaza, ozbiljne bubrežne bolesti i nisu bili na lijekovima za koje se očekuje da imaju interakcije sa statinima (npr. azolni antimikotici, odabrani antibiotici poput eritromicina i sl.) (46).

Procjena agresivnog ponašanja utvrđena je ljestvicom iskazane agresivnosti (Modified Overt Aggression Scale, MOAS). Ova ljestvica procjenjuje stvarnu agresiju u ponašanju tijekom prethodnog tjedna, uključujući verbalne napade, napade na predmete, napade na druge i napade na sebe. Bilo koja pozitivna vrijednost označava da se stvarna agresija ponašanja u nekom obliku dogodila u prethodnom tjednu i stoga ima kliničku važnost. Bodovanje se postiže zbrajanjem događaja u svakoj kategoriji, ponderiranjem događaja prema njihovoj težini. Učinci MOASa procjenjivani su promjenom od početne do konačne vrijednosti tijekom studije (47).

Ispitanci su nasumično raspoređeni u skupinu placebo (mikrokristalinična celuloza), simvastatin ili pravastatin u jednakom broju. Procjene primarnih i sekundarnih ishoda napravljene su nakon jednog, šest i osam mjeseci (2 mjeseca nakon prekida liječenja). Razine serotonina u punoj krvi određene su na početku i tijekom studije. Razine ukupnog testosterona u krvi određene su na početku i na kraju liječenja (šest mjeseci), a procijenjene su radioimunološkim testom (Diagnostic Systems Laboratories, Houston, TX). Izmjerene su i koncentracije lipida. Problemi sa spavanjem samoprocjenjivali su se na početku (0–10) i kao promjena u odnosu na početno stanje u nastavku, na Likertovoj skali od 5 stupnjeva, od puno goreg do puno boljeg (nego na početnom nivou). Te su samoprocjene pokazale snažnu konvergentnu vrijednost (i za početnu vrijednost i za ocjenu promjena) s brojnim subjektivnim i objektivnim ishodima za koje se zna da su povezani s promjenama u spavanju (47).

Prethodno je poznato da promjene spavanja uzrokuje simvastatin, dok pravastatin nema taj učinak, a poremećaji spavanja povezani su sa agresivnim ponašanjem. Promjene u problemima sa spavanjem u grupi sa kombinacijom statina i simvastatinom samostalno, u usporedbi sa pravastatinom i placebo, pokazalo se kao značajan prediktor promjene u ponašanju kod muškaraca (47).

Slika 4 prikazuje rezultate regresijskih analiza, uključujući testosteron i probleme sa spavanjem (početna vrijednost i promjene), stratificirane dodjelom liječenja. Opet, samo je simvastatin



značajno povećao probleme sa spavanjem u ovom uzorku, a je značajno smanjio koncentraciju testosterona. Na kombiniranim statinima i odvojeno na simvastatinu (ali ne i na placebo ili pravastatinu) i promjena u testosteronu i promjena problema sa spavanjem bili su značajni prediktori promjene agresije. U oba slučaja znak koeficijenta za prediktor bio je pozitivan, ali budući da je simvastatin utjecao na te prediktore u suprotnim smjerovima, objašnjava učinak na agresiju u oba smjera. Pozitivni odnosi znače da oni s (većim) padom testosterona na simvastatinu doživljavaju (veći) očekivani pad agresije; dok će oni koji pokazuju (veći) porast problema sa spavanjem na simvastatinu imati (veći) očekivani porast agresije. To podržava prisutnost dvosmjernih mehanizama simvastatina na agresiju kod muškaraca i pomaže u objašnjavanju izvanrednih rezultata (47).

	Change in Testosterone			Baseline Testosterone			Change in Sleep Problems			Baseline Sleep Problems		
	Beta ± SE	95% CI	P	Beta ± SE	95% CI	P	Beta ± SE	95% CI	P	Beta ± SE	95% CI	P
On Placebo N = 161	0.039 ± 0.20	-0.35, 0.43	0.85	-0.033 ± 0.22	-0.46, 0.39	0.88	0.079 ± 0.61	-1.1, 1.3	0.90	-0.15 ± 0.13	-0.40, 0.095	0.23
On Pravastatin N = 152	-0.076 ± 0.31	-0.69, 0.54	0.81	-0.24 ± 0.32	-0.88, 0.40	0.46	0.26 ± 0.74	-1.2, 1.7	0.72	0.13 ± 0.15	-0.17, 0.44	0.39
On Statins N = 316	0.62 ± 0.29	0.041, 1.2	0.036	0.78 ± 0.30	0.19, 1.4	0.010	2.5 ± 0.59	1.3, 3.6	<0.001	0.27 ± 0.15	-0.024, 0.56	0.072
On Simvastatin N = 164	1.2 ± 0.47	0.31, 2.2	0.009	1.3 ± 0.49	0.36, 2.3	0.007	3.5 ± 0.84	1.8, 5.2	<0.001	0.28 ± 0.25	-0.21, 0.76	0.26

Beta = regression coefficient; CI = confidence interval; SE = standard error. Findings were nonsignificant for either testosterone or sleep problems (baseline or change) on pravastatin (and on placebo), which did not increase sleep problems and did not significantly reduce testosterone in this study.

Slika 4. Regresija koja uključuje probleme sa spavanjem i testosteron (47).

Značajan porast agresije na statinima bio je očigledan kod žena bez dokaza o početnoj agresiji. U ovoj je skupini pravastatin doprinio snažnije od simvastatina. Skupina bez početne agresije bila je oslobođena početnih razlika u agresiji koje su sveukupno utjecale na žene i nije sadržavala iznimke od promjene agresije. Činilo se da se žene unutar ove skupine dobro podudaraju u svim grupama randomizacije. Među ženama s nedavnom agresijom na početku, nije primijećen značajan učinak statina: tendencije su bile ka smanjenju agresije na pravastatin i povećanju simvastatina (porast s godinama). Apsolutne vrijednosti razina učinka na simvastatinu i pravastatinu nisu se uvelike razlikovale od razina učinaka koje su bile značajne u žena bez početne agresije, ali standardne pogreške bile su znatno veće i rezultati nisu značajni (47).

Kod žena iznad 55 godina postojao je značajan učinak interakcije simvastatina s osnovnom prisutnošću ili odsutnošću agresije:  $\beta = 1,2$  (SE = 0,50) (95% CI = 0,22, 2,2) P = 0,017, tj. simvastatin je jače povećao agresiju kod onih s agresijom > 0 na početku (47).

Za razliku od muškaraca, kod žena nije zabilježena značajnija veza između testosterona ili promjene sna i promjene agresije. Statini nisu imali utjecaj na koncentraciju serotonina u punoj krvi te nije

nađena povezanost između promjene koncentracije serotonina u punoj krvi i promjene agresije u skupini na statinima ili na bilo koji statin zasebno (47).

Bila je prisutna značajna interakcija dob-statin, a muškarci mlađi od 40 godina, iako malobrojni, pokazali su veliko i neovisno značajno smanjenje agresije, izraženije kod onih s niskom početnom agresijom. Zabilježeni su problemi sa spavanjem i pad testosterona kod muškaraca na statinima, posebno na simvastatinu, u odnosu na placebo. U muškaraca se promjena (smanjenje) agresije na statinima značajno odnosi na promjenu (smanjenje) testosterona na statinima. Uz to, promjena / porast agresije na statinima značajno su se odnosili na promjenu/povećanje problema sa spavanjem, potaknuti učincima simvastatina. Odnosi promjene testosterona i promjene problema sa spavanjem prema agresiji bili su značajni bilo da se procjenjuju odvojeno ili zajedno. To je ponudilo potencijalne temelje za nekoliko upečatljivih suprotnih smjerova opaženih kod muškaraca: dva najekstremnija odstupanja bila su randomizirana na simvastatin, a obojica su razvila "mnogo gore" probleme sa spavanjem na simvastatinu. Stoga, promjena sna i promjena testosterona predstavljaju identificirane potencijalne posrednike koji mogu pomoći u objašnjavanju tipičnog učinka smjera kod muškaraca i iznimaka. Ne može se isključiti mogućnost da drugi medijatori i modifikatori utječu na učinke statina na agresivno ponašanje (47).

Kod žena u postmenopauzi statini su povećavali agresivnost. Kao što je bio slučaj sa smanjenjem agresije kod muškaraca, porast agresije kod žena bio je najočitiiji među onima s niskom početnom agresijom. Oni koji imaju dokaze o agresiji na početku imaju i druge uzroke koji djeluju na agresiju i mogu biti izloženi većoj varijaciji u agresiji koja proizlazi iz izvora koji se razlikuju od statina. Rezultat dodane varijance može smanjiti sposobnost otkrivanja statinskog učinka, bilo tipičnog porasta agresije kod žena ili tipičnog pada agresije kod muškaraca, među onima s osnovnim dokazima agresije. Uz to, moguće je da statini mogu, na potencijalno različite načine, komunicirati s čimbenicima koji su u osnovi agresije kod oba spola (47).

## 4 RASPRAVA

Kolesterol je spoj važan za brojne biološke funkcije poput biosinteze steroidnih hormona i žučnih kiselina, formiranje i održavanje membranskih lipidnih dvosloja uključenih u nekoliko aspekata moždane funkcije (ekspresija receptora i signalizacija, neurotransmisija, stvaranje mijelinskih ovojnica) i transport antioksidativnih spojeva (npr. vitamin E, karotenoidi i koenzim Q10) (33).

Mozak je organ s najviše kolesterola, otprilike 25% ukupnog sadržaja kolesterola u tijelu. Oko 70–90% kolesterola u CNS-u nalazi se u mijelinskim ovojnicama, koje okružuju aksone kako bi osigurale izolaciju i brz prijenos električnih signala. Za razliku od ostalih tkiva, u mozgu se kolesterol sintetizira in situ, budući da lipoproteini iz plazme ne prelaze krvno-moždanu barijeru. Stoga je homeostaza kolesterola u CNS-u regulirana neovisno o kolesterolu koji cirkulira u periferne organe. Biosinteza kolesterola je veća u mlađoj dobi i postupno se smanjuje za oko 90% u odrasloj dobi. Za očekivati je da nedostatak ili višak kolesterola u mozgu ima određene posljedice (33).

Umjereni i visoki dokazi iz randomiziranih kontroliranih istraživanja nisu pokazali da je upotreba statina značajno povezana sa učestalosti demencije ili drugih znakova kognitivnog pada. Mjere koje se koriste za procjenu spoznaje su ograničene u ovim studijama i suptilne promjene u određenim kognitivnim domenama možda neće biti otkrivene korištenim alatima za procjenu spoznaje. Čini se da indikacija za statine (tj. primarna ili sekundarna prevencija kardiovaskularnih događaja) ne utječe na interakciju statina i kognitivnog pada. Postoji heterogenost u alatima koji se koriste za procjenu spoznaje, a to isključuje provođenje kvantitativne metaanalize ovih istraživanja. Razdoblje praćenja svih studija su se kretale od 3,2 godine do 5,6 godina. Stoga je nedostatak ovih istraživanja relativno kratko razdoblje praćenja, iako su proučavali starije populacije (32).

Randomizirano istraživanje Sana i suradnika procjenjivalo je kognitivnu i incidentnu demenciju kao sekundarne ishode i nisu otkrili nikakvu korist od upotrebe statina, unatoč značajnoj koristi za kardiovaskularne ishode. U ovom istraživanju također nije adresirana korisnost terapije statinima kod osoba kojima inače nije potrebno snižavanje lipida, u fazama predemencije, blagom kognitivnom oštećenju ili presimptomatskom Alzheimerovom demencijom. Ovi rezultati ne podržavaju upotrebu simvastatina za liječenje Alzheimerove demencije. Daljnje istraživanje terapije snižavanja kolesterola za liječenje ili prevenciju AD treba odvagati u odnosu na druge pristupe liječenju s vjerojatnim obrazloženjima (37).

Agustini i suradnici nisu pronašli nikakvu povezanost statina sa simptomima depresije. Međutim, ova studija pruža drugu razinu dokaza o povezanosti upotrebe statina s povećanom vjerojatnosti simptoma depresije u osoba između 75 i 84 godine života, kao i zaštitni učinak statina od depresivnih simptoma za bolesnike s BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> (45).

Niska razina kolesterola povezuje se sa agresivnim ponašanjem. Statini obično smanjuju agresiju kod muškaraca, osobito mlađih muškaraca (postojala je značajna interakcija s dobi), a povećavaju agresivnost kod žena u postmenopauzi. Ti su učinci bili najdosljedniji i najznačajniji kod onih s niskom početnom agresivnošću, vjerojatno dijelom zbog manjeg utjecaja drugih izvora agresije (47).

#### 4.1 POTENCIJALNE KORISTI PRIMJENE STATINA

Iako je dopamin primarni neurotransmitter u patogenezi shizofrenije, raste broj dokaza koji upućuju na postojanje upalnih procesa u ovoj bolesti. Nekoliko studija upućuje na povećanje perifernih upalnih citokina (interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6 i faktor nekroze tumora alfa) i povišen IL-1 u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) u bolesnika s shizofrenijom. Čini se da su u mozgu citokini uključeni u regulaciju djelovanja nekoliko neurotransmitera, kao što su serotonin, noradrenalin, dopamin i glutamat. Interakcija citokina s dopaminom i glutamatom čini se da je posebno važna za patofiziologiju shizofrenije (48).

Trenutno dostupni tretmani za shizofreniju su učinkoviti u liječenju pozitivnih simptoma, ali imaju malo utjecaja na primarne negativne simptome. Negativni simptomi i kognitivni deficit dva su djelomično povezana obilježja shizofrenije koja imaju glavni negativan utjecaj na socijalnu funkciju i objektivnu kvalitetu života. Socijalna disfunkcija ima velike ekonomske posljedice u svijetu. Postoje dokazi da protuupalno liječenje može imati blagotvorne učinke na shizofreniju (48).

Statini su lijekovi sa protuupalnim svojstvima i mogu poboljšati ove simptome shizofrenije, a također smanjuju C-reaktivni protein (CRP), koji je povišen u shizofreniji (48).

Multipla skleroza (MS) je složena upalna autoimuna bolest koja dovodi do progresivne invalidnosti i smanjene neurološke funkcije. Statini imaju imunomodulatorne i neurotrofne učinke i atraktivni su kandidati za liječenje MS-a zbog pouzdanih profila sigurnosti i niskih troškova. Meta-analiza nije pokazala značajan učinak dodatka statina na terapiju  $\beta$ -interferonom (INF $\beta$ ). U skupini statina prikazan je trend povećanja aktivnosti bolesti s obzirom na nove lezije, udio pacijenata s relapsom i atrofiju cijelog mozga, ali ne i za progresiju EDSS-a (skala progresije bolesti). Kod sekundarno progresivne multiple skleroze (SPMS) monoterapija statinima pokazala je značajno smanjenje atrofije mozga i progresije invaliditeta, ali nema utjecaj na učestalost recidiva. Kod klinički izoliranog sindroma (CIS) ispitivanje nije pokazalo razliku u aktivnosti relapsa, aktivnosti MRI-a ili riziku od MS-a između monoterapije statinima i placeba. U akutnom optičkom neuritisu monoterapija statinima dala je bolji vizualni ishod, ali nema razlike u aktivnosti recidiva, aktivnosti

MRI ili riziku od MS-a. Ovaj pregled pokazao je da pleiotropni učinci nemaju dokazan učinak u recidivirajućoj MS, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji s liječenjem IFNb za RRMS, a monoterapija statinom za CIS za sada se ne može preporučiti. Međutim, postoje signali da statini mogu biti korisni kod SPMS-a. Korist od toga i je li to posljedica izravnog imunomodulacijskog i neuroprotektivnog učinka opravdavaju daljnja istraživanja (49).

## 5 ZAKLJUČAK

Postoje oprečni rezultati istraživanja utjecaja statina na kognitivnu funkciju. Statini ne odgađaju kognitivno pogoršanje kod pacijenata sa poznatom demencijom. Kognitivna oštećenja nisu primijećena prilikom terapije visokog intenziteta smanjenja LDL kolesterola koji je uključivao statin i evolokumab. Najviše kognitivnih nuspojava prijavljeno je za atorvastatin i simvastatin, što je vjerojatno posljedica njihove lipofilnosti i mogućnosti prolaska kroz krvno-moždanu barijeru.

Gen za apoE je faktor rizika za razvoj Alzheimerove demencije, a kolesterol je uključen u nakupljanje  $\beta$ -amiloida u mozgu. Kod osoba sa Alzheimerovom demencijom i normalnom razinom kolesterola, liječenje simvastatinom nije imalo utjecaj na pogoršanje simptoma bolesti.

Uporaba statina često se povezuje sa razvojem depresije u starijoj populaciji. Samo se simvastatin može granično povezati sa povećanjem depresivnih simptoma, iako je kvaliteta dokaza koji tome idu u prilog niska. U mnogim studijama je istaknuto da su u osoba sa agresivnim poremećajima ponašanja te u onih pojedinaca koji su pokušali suicid, pronađene niske serumske koncentracije kolesterola. Rezultati jednog istraživanja upućuju na porast agresivnosti kod žena u postmenopauzi na statinskoj terapiji, dok je kod muškaraca primijećeno smanjenje agresije, što je povezano sa smanjenjem koncentracije testosterona u krvi.

Psihijatrijski učinci povezani sa statinima rijetki su i ne sprečavaju moguće događaje koji će se najvjerojatnije dogoditi u osjetljivih bolesnika sa subkličičkim oštećenjem neurotransmiternih puteva. Pretpostavke nisu bile potvrđene u većini studija koje su trebale istražiti određene psihičke nuspojave. Potencijalne limitacije ovih studija predstavljaju varijabilnost kriterija koji su usvojeni za mjerenje krajnjih točaka, temeljenih na velikom broju različitih parametara i upitnika za procjenu neuropsihijatrijskih poremećaja. Neki od ovih alata možda nisu odgovarajući za identificiranje takvih događaja. Većina uključenih studija provedene su na malim populacijama i nisu mogle imati dovoljno snage za procijeniti rizik od takvih rijetkih događaja.

Rezultati dobiveni u istraživanjima starijih osoba, bolesnicima s kardiovaskularnim bolestima ili bolesnicima sa anamnezom psihičkih poremećaja ne dopuštaju zaključak da ova populacija ima povećani rizik za razvoj statin-povezanih psihičkih nuspojava. Ipak, zbog limita u dostupnim studijama treba biti posebno oprezan kada takvi bolesnici trebaju liječenje statinima.

## 6 LITERATURA

1. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biokemija. Zagreb: Školska knjiga; 2013.
2. Dewick PM. Medicinal Natural Products. New York: John Wiley & Sons Ltd; 2002.
3. Guyton AC. Metabolizam lipida. U: Kukolja Taradi S, Andreis I, urednici. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 819-830.
4. Fabijanić D. Statini općenito. Medicus. 2010;19:147-161.
5. Nelson DL, Cox MM, editors. Lehninger Principles of Biochemistry. 4. izd. New York: W.H. Freeman and Company; 2005.
6. Fabijanić D. Pleiotropni učinci statina. Medicus. 2010;19:163-169.
7. Davies, JT, Delfino SF, Feinberg CE, Johnson MF, Nappi VL, Olinger JT, et al. Current and Emerging Uses of Statins in Clinical Therapeutics: A Review. Lipid insights. 2016;9:13–29.
8. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2000. str. 603-620.
9. Sirtori CR. The pharmacology of statins. Pharmacol Research.Res. 2014;88:3-11.
10. Malloy MJ, Kane JP. Agents Used in Dyslipidemia. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, urednici. Basic and clinical Pharmacology. New York: Mc Graw-Hill; 2012. str. 619–633.
11. Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: A review of clinical and therapeutical implications. Clinical Biochemistry. 2007;40(1-10):575–584.
12. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. J.Cell.Mol.Med. 2001;5:378-387.
13. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. Circ Res. 2017;120(1):229–243.
14. Cibickova L, Hyspler R, Ticha A, Cibicek N, Palicka V, Cermakova E, et al. Cholesterol synthesis in central nervous system of rat is affected by simvastatin as well as by atorvastatin. Pharmazie. 2008;63:819-822.
15. Dalla Y, Singh N, Jaggi AS, Singh D. Memory restorative role of statins in experimental dementia: an evidence of their cholesterol dependent and independent actions. Pharmacol Rep. 2010;62:784-796.

16. Osmak, M. Statins and cancer: Current and future prospects. *Cancer Lett.* 2012;324:1–12.
17. Pisanti S, Picardi P, Ciaglia E, D'Alessandro A, Bifulco M. Novel prospects of statins as therapeutic agents in cancer. *Pharmacol Res.* 2014;88:84-98.
18. Swenne CA. Beyond lipid lowering: pleiotropic effects of statins in heart failure. *Neth Heart J.* 2013;21:406-407.
19. Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med.* 2008;14(1):37-44.
20. Koh KK. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiovasc. Res.* 2000;47:648-659.
21. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126.
22. Bonetta PO, Lerman LO, Napolitano C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering - are they clinically relevant? *European Heart Journal.* 2003;24:225–248.
23. Williams PF. Linking inflammation and thrombosis: Role of C-reactive protein. *World J Cardiol.* 2010;2(11):365–369.
24. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: From cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des.* 2009;15(5):467–478.
25. Oesterle A, Liao JK. The Pleiotropic Effects of Statins – From Coronary Artery Disease and Stroke to Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(3):222–232.
26. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2004;19:117–125.
27. Egom EE, Hafeez H. Biochemistry of Statins. *Advances in Clinical Chemistry.* 2016;73:127-168.
28. Belloc S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2017;17(1):1744-764.
29. HALMED [Internet]. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; Sažetak opisa svojstva lijeka [pristupljeno 2021 svibanj 21]. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Trazilica/>
30. Egom EEA, Hafeez H. Biochemistry of Statins. *Adv Clin Chem Actions.* 2016;73:127-68.
31. Mansi I, Frei CR, Wang CP, Mortensen EM. Statins and new-onset diabetes mellitus and diabetic complications: a retrospective cohort study of US healthy adults. *J. Gen. Intern. Med.* 2015; 30(11):1599–1610.



32. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal*. 2018;39:2526–2539.
33. Tuccori M, Montagnani S, Mantarro S, Capogrosso-Sansone A, Ruggiero E, Saporiti A, et al. Neuropsychiatric adverse events associated with statins: epidemiology, pathophysiology, prevention and management. *CNS Drugs*. 2014;28:249–272.
34. Roy S, Hymana D, Ayyalaa S, Bakhshia A, Kima SH, Anoruob N, et al. Cognitive Function Assessment in Patients on Moderate- or High-Intensity Statin Therapy. *J Clin Med Res*. 2020;12(4):255-265.
35. Shah NP, Swiger KJ, Martin SS. Impact on Cognitive Function—Are All Statins the Same? *Curr Atheroscler Rep*. 2015;466:1-7.
36. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016.
37. Sano M, Bell KL, Galasko D, Galvin JE, Thomas RG, Van Dyck CH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;77:556–563.
38. Prajapati S, Desai CK, Dikshit RK. An evaluation of the effect of atorvastatin on memory and psychomotor functions in hypertensive patients. *J Postgrad Med*. 2011;57:291-297.
39. Lee DS, Lee MY, Park CM, Kim DI, Kim YW, Park YJ. Preoperative statins are associated with a reduced risk of postoperative delirium following vascular surgery. *PLoS One*. 2018;13:1-10.
40. Zeng H, Li Z, He G, Han Y, Fu W, Wen J. Use of statins and the risk of delirium in critically ill and surgical patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(51).
41. Zeng ZW, Zhang YN, Lin WX, Zhang WQ, Luo R. A meta-analysis of pharmacological neuroprotection in noncardiac surgery: focus on statins, lidocaine, ketamine, and magnesium sulfate. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:1798-1811.
42. Parsaik AK, Singh B, Murad MH, Singh K, Mascarenhas SS, Williams MD, et al. Statins use and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2014;160:62-67.
43. Salagre E, Fernandes BS, Dodd S, Brownstein DJ, Berk M. Statins for the treatment of depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord*. 2016;200:235-242.

44. Adhikari A, Tripathy S, Chuzi S, Peterson J, Stone NJ. Association between statin use and cognitive function: a systematic review of randomized clinical trials and observational studies. *J Clin Lipidol*. 2021;15(1):22-32.
45. Agustini B, Mohebbi M, Woods RL, McNeil JJ, Nelson MR, Shah RC, et al. Association Between Statin Use and Depressive Symptoms in a Large Community-Dwelling Older Population Living in Australia and the USA: A Cross-Sectional Study. *CNS Drugs*. 2019;33:685–694.
46. Golomb BA, Criquia MH, Whited HL, Dimsdalee JE. The UCSD Statin Study: a randomized controlled trial assessing the impact of statins on selected noncardiac outcomes. *Control Clin Trials*. 2004;25(2):178–202.
47. Golomb BA, Dimsdale JE, Koslik HJ, Evans MA, Lu X, Rossi S, et al. Statin Effects on Aggression: Results from the UCSD Statin Study, a Randomized Control Trial. *PLoS One*. 2015;10(7).
48. Chaudhry IB, Husain N, Husain MO, Hallak J, Drake R, Kazmi A, et al. Ondansetron and simvastatin added to treatment as usual in patients with schizophrenia: study protocol for a randomized controlled trial. Chaudhry et al. *Trials*. 2013;17:14:101.
49. Pihl-Jensen G, Tsakiri A, Frederiksen JL. Statin Treatment in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2015;29(4):277-91.

## 7 POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

AD – Alzheimerova demencija

ADAS-Cog – ljestvica procjene Alzheimerove bolesti - kognitivni dio (engl. Alzheimer's disease assessment scale–cognitive subscale)

Akt – protein kinaza B

ApoE – apolipoprotein E

A $\beta$  –  $\beta$ -amiloid

ATP – adenzin trifosfat

CANTAB – engl. Cambridge neuropsychological test automated battery

CES-D – ljestvica za procjenu depresije (engl. center for epidemiologic studies depression scale)

CIS – klinički izolirani sindrom (engl. clinically isolated syndrome)

CNS – središnji živčani sustav (engl. central nervous system)

CRP – C-reaktivni protein

CSL – cerebrospinalna tekućina

CYP – citokrom P450

EDSS – skala progresije multiple skleroze (engl. expanded disability status scale)

eNOS – endotelna sintaza dušikovog oksida

EPCs – endotelne progenitorne stanice

FAERS – engl. FDA adverse event reporting system

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration)

GDP – gvanozin difosfat

GTP – gvanozin trifosfat

HDL – lipoproteini visoke gustoće (engl. high density lipoproteins)

HMG-CoA reduktaza –  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -metilglutaril-koenzim A reduktaza

IDL – lipoproteini srednje gustoće (engl. intermediate density lipoproteins)

IL – interleukin

INF $\beta$  –  $\beta$ -interferon

LDL – lipoproteini niske gustoće (engl. low density lipoproteins)

LDLR – LDL-receptor

MOAS – ljestvica iskazane agresivnosti (engl. modified overt aggression scale)

MRI – magnetska rezonancija (engl. magnetic resonance imaging)

MS – multipla skleroza

NADPH oksidaza – nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaza

NFT – neurofibrilarni snopići (engl. neurofibrillary tangles)

NO – dušikov oksid

OATP - organski anionski transportni polipeptid

PAI – inhibitor aktivatora plazminogena (engl. plasminogen activator inhibitor)

PCSK9 – proprotein-konvertaza subtilinin / keksin tip 9

ROCK – Rho kinaza

RRMS – relapsno remitirajuća multipla skleroza

SPMS – sekundarno progresivna multipla skleroza

VaD – vaskularna demencija

VLDL – lipoproteini vrlo niske gustoće (engl. very low density lipoproteins)