

# Potrošnja visokih doza statina kod pacijenata starijih od 65 godina u Republici Hrvatskoj 2015. godine

---

**Grgurević, Dijana**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2019**

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:106126>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-11**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

**Dijana Grgurević**

**POTROŠNJA VISOKIH DOZA STATINA KOD PACIJENATA STARIJIH OD 65**

**GODINA U REPUBLICI HRVATSKOJ 2015. GODINE**

**Specijalistički rad**

**Zagreb, 2019**

Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

Mentor rada: prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca

Specijalistički rad obranjen je dana 04.12.2019. na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu

Sveučilišta u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Miranda Sertić
2. prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca
3. nasl.izv.prof.dr.sc. Srećko Marušić

Rad ima 72 stranice

Ovaj rad izrađen je na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagreb u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“ pod stručnim vodstvom prof.dr.sc. Vesne Bačić Vrca.

Zahvaljujem se prof.dr.sc. Vesni Bačić Vrca na stručnoj i nesebičnoj pomoći pri izradi ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem se i kolegici Ivani.Marinović mag. pharm. na nesebičnoj pomoći i potpori.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na strpljivosti i neizmjernoj potpori tijekom studija i izrade rada, bez njih ovo ne bi bilo moguće.

## SAŽETAK:

**Cilj istraživanja:** Pacijenti stariji od 65 godina koji uzimaju visoke doze statina su najosjetljivija populacija za nastanak i razvoj nuspojava. Ovim radom se odredio točan broj pacijenata koji su najosjetljiviji za razvoj nuspojava statina u periodu 01.01.2015 – 31.12. 2015. godini u Hrvatskoj.

**Metode:** Rađena je retrospektivna studija o potrošnji statina kod pacijenata starijih od 65 godina u razdoblju od 01.01.2015 – 31.12. 2015. Studija je rađena na podacima HZZO (Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje) koje je jedino zdravstveno osiguranje u RH i pokriva više od 96% ukupne populacije. Statini uključeni u ispitivanje: statini registrirani u Republici Hrvatskoj 2015. godine. U istraživanje su bili uključeni svi osiguranici HZZO-a stariji od 65 godina koji su na terapiji visokim dnevnim dozama statina: simvastatin 40mg, rosuvastatin 40mg, atorvastatin 40mg, 60mg i 80mg, fluvastatin 80mg.

**Rezultati:** U 2015 godini potrošnja svih statina je bila 106,52 DID. Od svih pacijenata koji su na terapiji statinima, na terapiji visokim dozama statina je bilo 8% pacijenata koji su stariji od 65 godina. 60% je žena. U tom razdoblju najčešće su propisivane visoke doze atorvastatina, rosuvastatina i simvastatina.

**Zaključak:** Pacijenti stariji od 65 godina koji uzimaju visoke doze statina su najosjetljivija populacija za nastanak i razvoj nuspojava statina. Oni čine 17% svih starijih pacijenata na terapiji statinima. Na toj terapiji većinom su žene. Najčešće su propisivane visoke doze atorvastatina, rosuvastatina i simvastatina

## SUMMARY:

**Objective:** Patients older than 65 who take high doses of statins are the most sensitive population group for the onset and development of adverse effects. The objective of this study is to analyze the consumption of high-dose statins in this high-risk group of patients in Croatia in the period 01.01.2015-31.12.2015.

**Methods:** A retrospective study was conducted on the consumption of statins in patients older than 65 in the period from 1 January, 2005 to 31 December, 2015. The study was based on the data obtained from the Croatian Institute for Health Insurance, which is the only health insurance in the Republic of Croatia, and covers over 96% of the total population. The statins included in the study were the statins registered in the Republic of Croatia from 1 January, 2005 to 31 December, 2015. The study included all the insured patients registered at HZZO aged over 65 who were receiving high daily doses of the statins.

**Results:** In the 2015 year the consumption of all statins was 106,52 DID.

Patients older than 65 who were receiving high doses of statins were 8% of the total number of patients receiving statin therapy. 60% of patients were women.

In the studied period the most commonly used high-dose statins were atorvastatin, rosuvastatin and simvastatin.

**Conclusion:** Patients older than 65 who receive high doses of statins are the most sensitive population group for the onset and development of adverse effects of statins. They were 17% of the total number of patients older than 65 receiving statin therapy.

Patients who received that therapy are predominantly women.

The most commonly used high-dose statins were atorvastatin, rosuvastatin and simvastatin.

# SADRŽAJ

1 UVOD .....	1
1.1 FARMAKOKINETIČKE I FARMAKODINAMIČKE PROMJENE KOD STARENJA .....	2
1.1.1 Farmakokinetičke promjene.....	2
1.1.2 Farmakodinamičke promjene.....	7
1.2 STATINI .....	8
1.2.1 Mehanizam djelovanja .....	8
1.2.2 Farmakološka svojstva statina.....	12
1.3 TERAPIJA STATINIMA.....	18
1.3.1 Strategija liječenja statinima .....	18
1.3.2 Strategija liječenja intenzivnim i visokodoziranim statinima .....	19
1.4 NUSPOJAVE STATINA.....	22
1.4.1 Mišićne nuspojave .....	22
1.4.2 Pojava novonastale šećerne bolesti tipa 2 .....	28
1.4.3 Neurološka i neurokognitivna stanja.....	30
1.4.4 Bubrežna toksičnost .....	31
1.4.5 Ostale nuspojave statina .....	32

2	CILJ.....	33
3	ISPITANICI I METODE.....	34
4	REZULTATI.....	36
4.1	Ukupna potrošnja statina .....	36
4.2	Potrošnja visokih doza statina .....	36
4.3	Potrošnja visokih doza statina kod starijih od 65 godina .....	38
4.3.1	Udio u ukupnoj potrošnji.....	38
4.3.2	Udio u potrošnji visokih doza statina .....	39
4.3.3	Udio u potrošnji kod starijih od 65 godina .....	41
4.4	Pacijenti na terapiji statinima .....	42
5	RASPRAVA.....	44
5.1	Potrošnja statina .....	44
5.2	Udio u potrošnji, propisivanje i nuspojave.....	44
5.3	Starija populacija .....	45
5.4	Starija populacija, visoke doze .....	54
5.5	Spol .....	59
6	ZAKLJUČCI:.....	61
7	REFERENCE: .....	63
8	ŽIVOTOPIS:.....	72



# 1 UVOD

---

Prema definiciji WHO-a, osobe starije životne dobi su osobe kronološke dobi iznad 65 godina. Posljednjih 40 godina udio populacije starije od 65 godina u stanovništvu kontinuirano raste te se u sljedećih nekoliko desetljeća očekuje porast udjela starijih. 2013. godine broj ljudi starijih od 60 godina u svijetu iznosio je 841 milijun te se predviđa da će do 2050. premašiti 2 milijarde. Dominacija starog stanovništva prisutna je i u Hrvatskoj u kojoj starije osobe, prema podacima Državnog zavoda za statistiku, čine 17,7% ukupnog stanovništva. Žene su bile zastupljenije u starijoj populaciji (60,96 %) u odnosu na muškarce (39,04 %). Na temelju popisa stanovništva od prije 60-ak godina bilo je tek 7% starijih od 65 godina, dok se 2011. godine uočava se porast koeficijenta starosti na 17,7%, odnosno udio starih više je nego udvostručen ([www.dzs.hr](http://www.dzs.hr)). Mrđen navodi projekcije za Hrvatsku u kojoj bi 2031. godine udio stanovništva starijeg od 65 godina mogao iznositi 21,8% do čak 25,4% (Mrđen 2004).

Rizik od nastanka nuspojava povećava se sa dobi. Osobe starije životne dobi, nakon 65. godine imaju čitav niz strukturnih i fizioloških promjena, poput smanjenja udjela mišićne mase, slabljenja funkcije bubrega i jetre, koje rezultiraju promjenama u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova. Dodatni rizični faktori osoba starije životne dobi su česta prisutnost komorbiditeta i politerapija.

Pacijenti stariji od 65 godina koji uzimaju više doze statina su najosjetljivija populacija za nastanak i razvoj nuspojava.

## 1.1 FARMAKOKINETIČKE I FARMAKODINAMIČKE PROMJENE KOD STARENJA

### 1.1.1 Farmakokinetičke promjene

Farmakokinetika podrazumijeva procese apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije lijeka. Promjene u farmakokinetici, koje su fiziološka posljedica starenja, povećavaju rizik od neželjenih djelovanja lijeka povezanih s dozom (tablica 1).

Tablica 1. Promjene koje su povezane sa starenjem, a utječu na farmakokinetiku lijekova

Svojstvo	Mladi odrasli (20–30 godina)	Starije osobe (60–80 godina)
tjelesna tekućina (% od tjelesne težine)	61	53
bezmasna masa (% od tjelesne težine)	19	12
masno tkivo (% od tjelesne težine)	26–33 (Ž) 18–20 (M)	38–45 36–38
serumski albumini (g/L)	47	38
težina bubrega (% u odnosu na mlade osobe)	(100)	80
prokrvljenost jetara (% u odnosu na mlade osobe)	(100)	55–60

Strukturne i funkcionalne promjene u gastrointestinalnom sustavu mogu utjecati na apsorpciju lijekova.

Starenjem se reducira broj stanica želuca te njegova sposobnost lučenje HCl i pepsina. Osim smanjenja sekrecije dolazi do porasta želučanog pH što utječe na stupanj disocijacije i topljivost lijekova. Pražnjenje sadržaja želuca se usporava, što može utjecati na vrijeme postizanja maksimalne koncentracije lijeka u serumu i tako odgoditi djelovanje lijeka (Čulig 2005). Nadalje, dolazi do smanjenja resorptivne površine probavnog sustava i usporenog motiliteta crijeva.

Na apsorpciju utječu i interakcije lijekova, vrijeme između uzimanja lijekova i obroka hrane te stanje nakon kirurškog zahvata u probavnom sustavu (Duraković, 2005). Iako apsorpcija može biti smanjena, ukupna bioraspodivnost za većinu lijekova najčešće nije promijenjena, posebice pri kroničnoj primjeni. Stoga, promjene u gastrointestinalnoj apsorpciji u starijih bolesnika uglavnom nisu od velikog kliničkog značaja.

Nakon apsorpcije u crijevima, peroralno primijenjeni lijekovi se portalnom venom prenose do jetre te tamo mogu proći metabolizam prije nego stignu do sustavne cirkulacije.

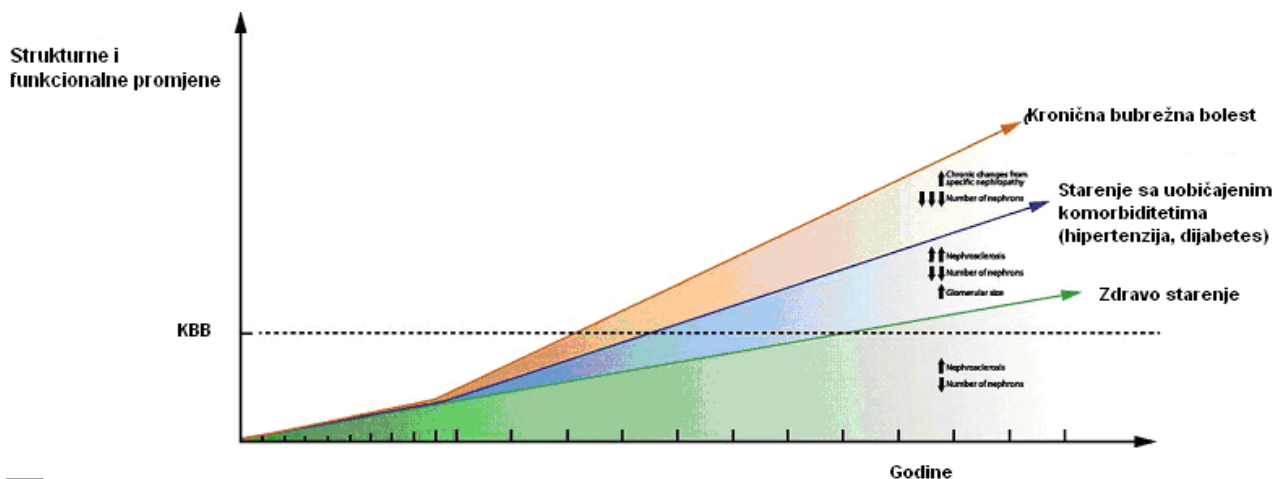
Smanjenje jetrenog krvotoka za 40 – 50 % u usporedbi s mlađim osobama, utječe na koncentraciju lijekova sa značajnim učinkom prvog prolaza kroz jetru. Zbog smanjenja jetrenog krvotoka, smanjen je metabolizam prvog prolaska ovih lijekova te se time povećava njihova sistemska bioraspoloživost. Stoga lijekovi s visokim omjerom ekstrakcije (tj. oni čije uklanjanje u velikoj mjeri ovisi o adekvatnom protoku krvi kroz jetru) mogu imati višu bioraspoloživost. Klinički ovo ukazuje na moguću potrebu za smanjenjem početne doze lijekova s visokim omjerom ekstrakcije, kao što su lidokain, morfij, nitroglicerina, propranolol, verapamil. Stoga je kod ovih lijekova potrebno smanjiti dozu za otprilike 30%. S druge strane, zbog smanjenog metabolizma prvog prolaska, aktivacija prolijekova je usporena ili smanjena što znači usporenu ili smanjenu sistemska bioraspoloživost prolijekova kao npr. simvastatina, lovastatina (Garcia i sur. 2003) kao i ACE inhibitora (Mangoni i Jackson, 2003). Enzimsko aktivnost sustava citokroma P-450 se smanjuje, međutim, da bi ovdje došlo do klinički važnih promjena, jetreni metabolizam lijekova treba biti smanjen najmanje za 30 – 40 % (Macolić Šarinić, 2002).

Starenjem se mijenja udio masnog i mišićnog tkiva te vode u organizmu. Udio masnog tkiva s godinama se povećava, dok se udio mišićnog tkiva smanjuje. Stariji pacijenti vrlo krhke tjelesne građe mogu izgubiti tjelesnu masnoću, što dovodi do smanjenja prividnog volumena distribucije i povećanja koncentracija lipofilnih lijekova u plazmi. Poluvrijeme eliminacije je proporcionalno s prividnim volumenom distribucije, stoga su povećanja poluvremena vidljiva kod lipofilnih lijekova poput atorvastatina, diazepam, lidokaina, valproične kiseline i fenitoina. Trajanje djelovanja ovih lijekova može biti dulje kod starijih osoba te bi možda trebalo produljiti početne intervale doziranja.

Kod starijih osoba koncentracije albumina u krvi mogu biti snižene do 10%, dok se koncentracije alfa-1-glikoproteina malo povišuju (Veering i sur. 1990, Gom i sur. 2007).

Prividni volumen distribucije (Vd), koji ovisi o sastavu tijela, obrnuto je proporcionalan koncentraciji lijeka u plazmi. Kako se starenjem ukupna količina vode u tijelu smanjuje, Vd hidrofilnih lijekova poput rosuvastatina, pravastatina, morfija, digoksina, litija i teofilina se smanjuje, što rezultira višim koncentracijama u plazmi u usporedbi s mlađim odraslim osobama. Početne doze ovih lijekova bi stoga trebalo smanjiti.

U fazi eliminacije lijekova bilježe se značajne promjene. Tijekom starenja mijenja se struktura parenhima i funkcija bubrega. Bubrezi starijih osoba su simetrično smanjeni. Gubitak bubrežne mase započinje u 5. desetljeću života te progresivno napreduje, a najveći gubitak oko 20-30% bubrežne mase događa se u 7. i 8. desetljeću života (Cameron i sur. 1987). Najizraženiji je gubitak kortikalnog bubrežnog parenhima što je najvjerojatnije posljedica vaskularnih promjena (Bax i sur. 2003). U oko 50% osoba starijih od 40 godina nalaze se jednostavne, okruglaste cistične tvorbe ispunjene žučkastim sadržajem (Tada i sur. 1983). Sa starenjem se mijenja histološka struktura bubrega. Promjene zahvaćaju sve bubrežne strukture, a histološka slika uključuje glomerulosklerozu, atrofiju tubula, intersticijsku fibrozu i fibrozu intime arterija. Glomeruli se tijekom procesa starenja značajno mijenjaju. Dolazi do progresivnog smanjenja broja normalnih glomerula, povećanja broja globalno skleroziranih glomerula, stvaranja abnormalnih glomerula (sa stvaranjem spoja između aferentne i eferentne arteriole), progresivnog povećanja, a zatim smanjenja normalnih glomerula. Opisane promjene se mogu naći i u drugim stanjima kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest i neke druge bubrežne bolesti (slika 1) (Zhou i sur. 2008).



Slika 1. Promjena strukture i funkcije bubrega tijekom starenja (Hommos i sur. 2017)

Svakim desetljećem volumen bubrega se smanjuje za  $16\text{cm}^3$  sa time da je smanjenje volumena jače izraženo iza 50. godine života i iznosi  $22\text{cm}^3$  svako desetljeće (Wang i sur. 2014).

Također dolazi do promjene histoloških obilježja tubulointersticijskog prostora poput smanjenja broja, duljine i volumena kanalića, povećanja broja divertikula kanalića, atrofije kanalića (stanjenje epitela i zadebljanje glomerularne bazalne membrane) i fibroze intersticija. Od promjena na krvnim žilama bubrega starijih osoba najvažnija je fibroplazija intime koja se nalazi bez iznimke u bubrezima svih starijih (Li i sur. 2002).

Nakon navršene tridesete godine života glomerularna filtracija (GF) se smanjuje u prosjeku oko  $1\text{ ml/godinu}$ , da bi u 9. desetljeću života dosegla vrijednost  $65\text{ ml/min}$  (Morrisey i sur. 2006.). Prema KDIGO smjernicama za definiciju KBB GF  $>90\text{ ml/min}/1,73\text{ m}^2$  smatra se normalnom ili optimalnom bez obzira na dob. GF  $60\text{--}89\text{ ml/min}/1,73\text{ m}^2$  smatra se blago smanjenom, a GF  $<60\text{ ml/min}/1,73\text{ m}^2$  je kriterij za kroničnu bubrežnu bolest - KBB (*National Kidney Foundation 2002.*). Važno je naglasiti da je dokazano da veliki udio osoba starije životne dobi ima GF  $<60\text{ ml/min}/1,73/\text{m}^2$  (Morrisey i sur. 2006).

S obzirom da se uz smanjenu glomerularnu filtraciju istovremeno smanjuje i količina mišićne mase tj. produkcija kreatinina, u osoba starije dobi za procjenu bubrežne funkcije nije dovoljno

analizirati koncentraciju kreatinina u serumu, koja je često unutar normalnih vrijednosti, već je prikladno koristiti analizu 24-satnog klirensa endogenog kreatinina.

Pokazalo se da je GF u starijih izračunata na temelju CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) formule viša od stvarne, no ipak u manjoj mjeri nego kada se primjenjuje MDRD (*Modification of Diet in Renal disease Study*) formula (Kilbride i sur. 2013). Stoga MDRD formula i CKD-EPI formula imaju ograničenu vrijednost u starijih osoba jer su vrijednosti GF dobivene njihovom primjenom značajno veće od stvarne GF, što predstavlja veliku opasnost kada je potrebno odrediti dozu lijeka. Metoda koja se najčešće koristi u kliničkoj praksi je procjena brzine glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) pomoću Cockcroft-Gaultove formule koja daje nešto nižu vrijednost eGFR-a od stvarne, što ima pozitivan učinak na smanjenje rizika za nepredviđenu toksičnost lijekova (Dowling i sur. 2010).

Cockcroft-Gaultova formula:

$$\text{GFR} = [(140 - \text{dob [u godinama]}) \times \text{tjelesna masa u kg}] / [\text{kreatinin(s) u umol/l}] \times (0.85 \text{ kod žena})$$

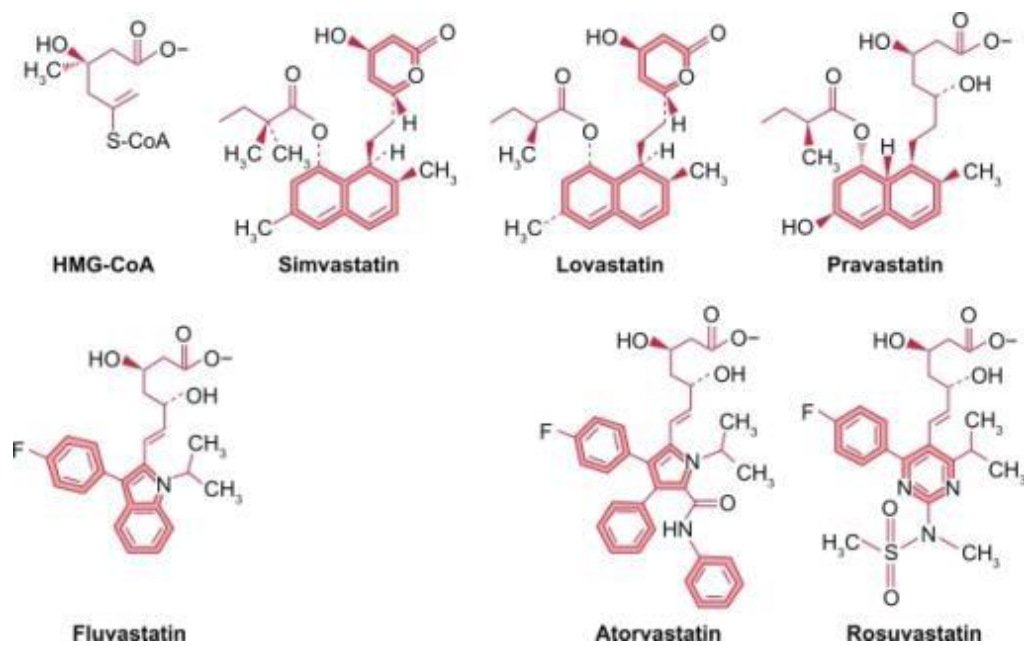
### 1.1.2 Farmakodinamičke promjene

Učinak lijeka može biti promijenjen u starijoj dobi zbog promjena u osjetljivosti receptora za lijek ili promjena mehanizma održavanja homeostaze (Macolić Šarinić 2002). Suprotno, osjetljivost nekih receptora u starosti je povećana. Kod starijih GABA (engl. *γ-aminobutyric acid*) receptori imaju povećan afinitet za benzodiazepine pa je djelovanje ovih lijekova jače nego kod mlađih osoba i uobičajene doze mogu rezultirati nuspojavama poput pojačane sedacije, konfuzije i nemira. Isto tako, zbog povećane osjetljivosti specifičnih receptora zabilježena je povećana sklonost krvarenju prilikom primjene varfarina u uobičajenim dozama. Bolesnici starije dobi posebno su osjetljivi na lijekove s antikolinergičkim djelovanjem, poput tricikličkih antidepresiva, neselektivnih antihistaminika, nekih antipsihotika i antiparkinsonika (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski 2011). Zbog toga, primjena ovih lijekova vrlo često uzrokuje sedaciju i konfuziju te ostale antikolinergičke nuspojave: konstipaciju, retenciju urina, ortostatsku hipotenziju, smetnje vida i suhoću usta. Promjena homeostatskih mehanizama uključuje oštećenje baroreceptorske funkcije zbog čega su stariji bolesnici osjetljiviji na djelovanje antihipertenziva, diuretika, antihistaminika i tricikličkih antidepresiva. Također, zbog smanjene sposobnosti termoregulacije primjena nekih lijekova poput benzodiazepina i narkotičkih analgetika može uzrokovati hipotermiju.

## 1.2 STATINI

### 1.2.1 Mehanizam djelovanja

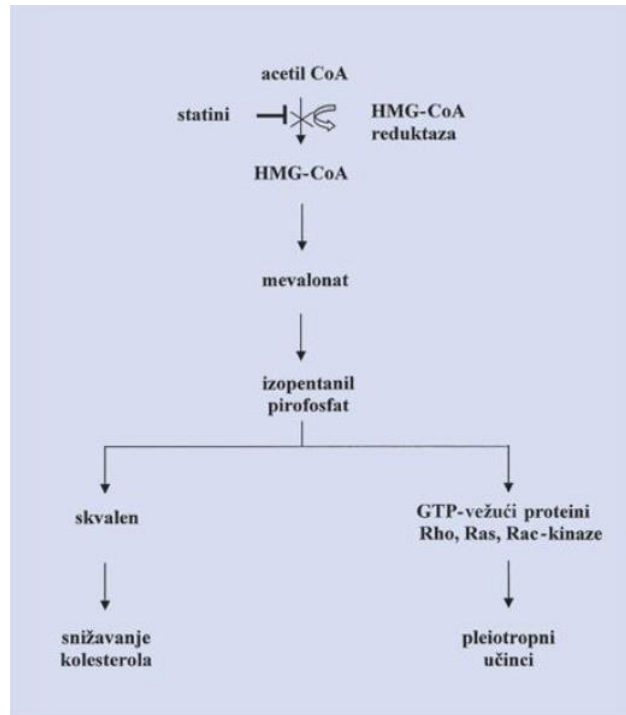
Kako su statini (inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A-reduktaze ili HMG-CoA-reduktaze) strukturni analozi HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A) oni onemogućavaju djelovanje HMG-CoA-reduktaze na prirodni supstrat HMG-CoA (slika 2).



Slika 2. Statini (inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A-reduktaze) kao strukturni analozi HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A)

Kompetitivnom inhibicijom HMG-CoA-reduktaze, enzima koji je ključan u sintezi mevalonske kiseline, prethodnika skvalena, a potom i kolesterola, statini u jetri ometaju stvaranje kolesterola (slika 3).

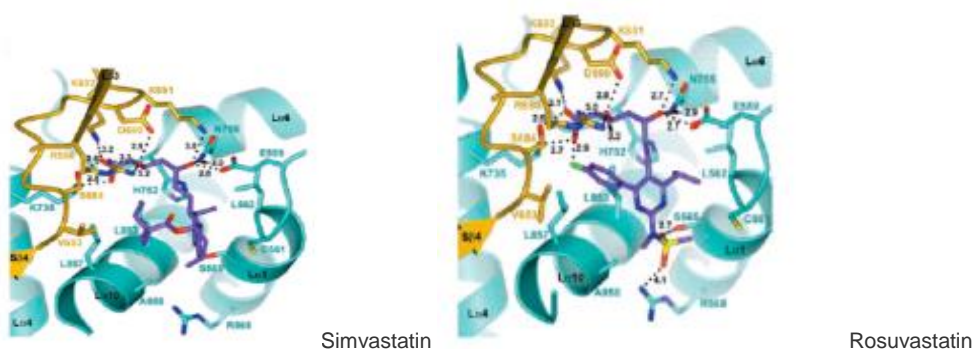




Slika 3. Shematski prikaz djelovanja statina

Kratice: HMG-CoA ( engl. *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A*)– 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A, GTP (engl. *guanosine-5'-triphosphate*)- gvanozin-5-trifosfat

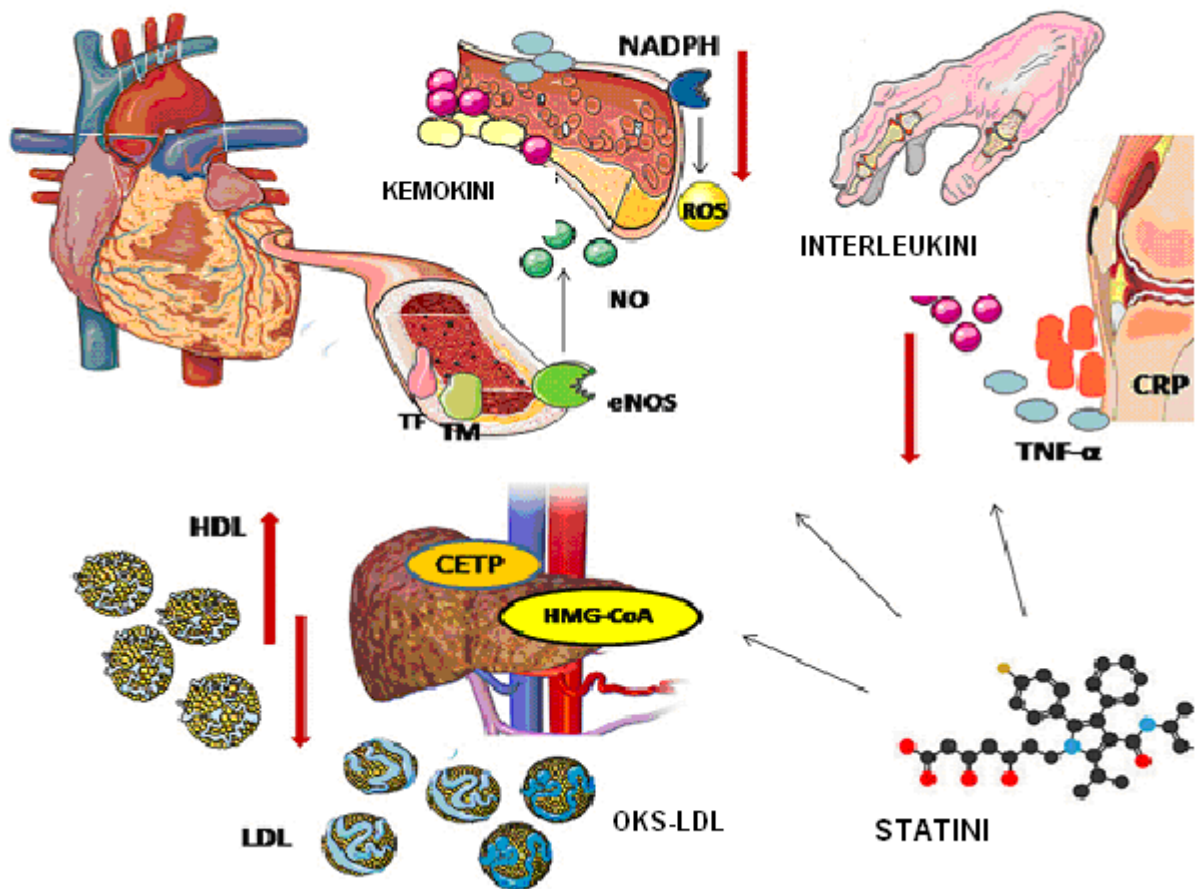
Enzim HMG-CoA reduktaza nalazi se unutar membrane u endoplazmatskom retikulumu. Statini imaju do 1000 puta veći afinitet vezanja za HMG-CoA-reduktazu u odnosu na endogeni supstrat HMG-CoA. Mjesto vezanja supstrata na enzimu je hidrofobni džep koji se modificira omogućujući pristup statinu i vezanje njegovog hidrofobnog prstena. Proučavanjem kristalnih struktura aktivnog mjesta enzima uočeno je da postoje određene razlike u načinu vezanja statina za enzim HMG-CoA reduktazu. Tako je kod vezanja rosuvastatina za enzim uočena dodatna vodikova veza te polarna interakcija s aktivnim mjestom (Istvan i sur. 2001).



Slika 4. Vežanje simvastatina i rosuvastatina za enzim (Istvan i sur. 2001)

Od svih statina, rosuvastatin tvori najviše veznih interakcija s enzimom, a s obzirom da je rosuvastatin najpotentniji statin, pretpostavlja se da jačina vežanja statina za enzim direktno utječe na potentnost lijeka (Božina i sur. 2010 i 2013 ).

Aktivnost enzima regulirana je količinom kolesterola putem negativne povratne sprege. Smanjenje nesteroidnih derivata mevalonske kiseline, dodatan je učinak inhibicije HMG-CoA-reduktaze te doprinosi dodatnim, „netipičnim“, pleiotrofnim učincima statina (Soulaïdopoulos i sur. 2018).



Slika 5. Pleiotropski učinci statina (Soulaidopoulo i sur. 2018).

Statini blokiraju put sinteze kolesterola u jetri kompetitivnom inhibicijom HMG-CoA reduktaze, enzima koji kontrolira brzinu mevalonskog puta, što dovodi do niže razine cirkulirajućeg lipoproteina niske gustoće (LDL). Smanjenje proteinskog prijenosa kolesteril estera (CETP) dovodi do umjerenog povećanja razine apolipoproteina A-I i lipoproteina visoke gustoće (HDL). Kroz regulaciju endotelne sintaze dušikovog oksida (eNOS) statini promiču proizvodnju dušikovog oksida i pojačavaju vazodilataciju koja ovisi o endotelu. Statini također moduliraju endotelnu ekspresiju citokina, kemokina i leukocitnih adhezijskih molekula, smanjujući vaskularnu upalu - važan čimbenik za vaskularni aterosogenetski proces. Statini stabiliziraju ateromatske plakove, utječući i na endotelnu proizvodnju upalnih faktora i na unos kolesterola. Njihova korist za vaskularnu funkciju također je povezana s regulacijom nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (NADPH), što rezultira nižim razinama reaktivnih kisikovih vrsta (ROS). Njihovi antioksidativni učinci odražavaju se i na smanjenje razine oksidiranog LDL (oks-LDL). Statini uzrokuju smanjenje regulacije tkivnog faktora (TF) i prekomjernu ekspresiju trombomodulina, pokazujući svojstva antitromboze. Potencijalni sustavni blagotvorni učinak statina na sistemske upalne bolesti može se pripisati njihovoj sposobnosti da smanje upalne citokine, kao što je faktor tumorske nekroze -a (TNF-a), interleukini i C-reaktivni protein (CRP).

Statini se razlikuje prema načinu na koji su dobiveni. Mogu se dobiti prirodnim postupkom (lovastatin, simvastatin, pravastatin) ili sintetskim postupcima (atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin). Također se razlikuju prema strukturnim fizikalno – kemijskim svojstvima te kliničkim učincima koji proizlaze iz navedenih svojstava.

Statini dobiveni prirodnim postupkom, dobiveni su izolacijom iz gljivica, imaju sličnosti u kemijskoj strukturi i zajednički hidrofobni prsten. U tu skupinu ulaze simvastatin i lovastatin koji se oralno primjenjuju kao inaktivni prolijek u formi laktona, dok je pravastatin u aktivnom kiselom obliku.

U novije vrijeme razvijeni statini dobiveni su sintetskim postupkom, razlikuju se u kemijskim strukturama i svi se primjenjuju u aktivnom (hidroksikiselinskom) obliku (tablica 2) (Chapman i sur. 2002).

Tablica 2. Kemijska svojstva statina (Chapman i sur. 2002, Schachter 2005)

	Lovastatin	Simvastatin	Pravastatin	Fluvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin
Podrijetlo	prirodno	polusintetsko	polusintetsko	sintetsko	sintetsko	sintetsko
Prolijek (lakton)	da	da	ne	ne	ne	ne
Lipofilnost (log P)	4.3	4.7	-0.2	3.2	4.1	1.5

## 1.2.2 Farmakološka svojstva statina

### 1.2.2.1 Farmakokinetika statina

#### 1.2.2.1.1 Apsorpcija

Apsorpcija statina nakon oralne primjene znatno se razlikuje za pojedine predstavnike skupine. Većina ih se iz crijeva resorbira relativno brzo i postižu vršnu koncentraciju u plazmi za manje od 4 sata. Nakon oralne primjena fluvastatina najviša koncentracija se postiže za oko 1 sat.

Kod atorvastatina nešto duže, nakon 1-2 sata. Lovastatin postiže najveću vršnu koncentraciju do 4 sata, a rosuvastatin do 5 sati.

Vrijeme potrebno do postizanja maksimalnog učinka statina kreće se od 4 do 6 tjedana.

S obzirom da je sinteza endogenog kolesterola najintenzivnija tijekom noći, optimalno vrijeme za uzimanje statina je uvečer prije spavanja. To posebno vrijedi za statine s kratkim poluvijekom (manje od 3 sata). Djelotvornost atorvastatina i rosuvastatina je neovisna o vremenu uzimanja s obzirom na dugi  $t_{1/2}$ .  $T_{1/2}$  atorvastatina je 14h, a rosuvastatina 20h.

Utjecaj hrane na apsorpciju statina je različit. Primjena atorvastatina i fluvastatina s hranom, smanjuje njihovu apsorpciju i biorasploživost, dok se taj učinak na apsorpciju rosuvastatina i simvastatina ne opaža (Božina i sur. 2013, Chapman i sur. 2002).

#### 1.2.2.1.2 Distribucija

Biorasploživost statina nakon oralne primjene je značajno različita. Statini su relativno hepatoselektivni, što je vrlo važno s obzirom da se glavina endogenog kolesterola sintetizira u jetrima, gdje statini djeluju kao inhibitori HMG-CoA reduktaze. Na mehanizam hepatoselektivnosti utječu lipofilne karakteristike statina. Lipofilni statini su atorvastatin, simvastatin i fluvastatin, dok je rosuvastatin hidrofilan. Lipofilni statini se metaboliziraju pasivnom difuzijom kroz membrane hepatocita, dok kod hidrofilnih statina značajnu ulogu ima aktivni transport putem proteinskih nosača.

U slučaju rosuvastatina, aktivni prijenos putem proteinskih nosača je uzrok njegovoj većoj hepatoselektivnosti i manjoj apsorpciji u perifernim tkivima (Chapman i sur. 2002.).

Svi statini su u velikoj mjeri vezani za proteine plazme pa su nevezane frakcije lijeka u krvi male. Mala količina slobodnog lijeka u plazmi je uzrok njihovoj maloj farmakološkoj aktivnosti.

#### 1.2.2.1.3 Metabolizam

Statini se metaboliziraju većim dijelom putem citokroma P450 (CYP450) smještenog u probavnom traktu i jetrima. Taj metabolički put je posebno važan za lipofilne statine koji podliježu oksidacijskim reakcijama na citokromu P450, gdje važnu ulogu u aktivaciji prolijekova ima izoenzim CYP3A4 na kojemu se odvija metabolizam laktonskog prstena (prevođenje u  $\beta$ -hidroksi kiselinu). Lovastatin i simvastatin su inaktivni laktonski prolijekovi koje hidrolitički enzimi u plazmi i jetri pretvaraju u aktivan kiseli oblik.

Lovastatin se najviše metabolizira putem CYP3A4 u aktivnu hidroksi kiselinu. Atorvastatin je supstrat enzima CYP3A4, P-glikoproteina, SLCO1B1 te inhibitor P-glikoproteina i slabi inhibitor CYP3A4. Simvastatin je supstrat CYP3A4. Glavni metaboliti simvastatina u ljudskoj plazmi su beta-hidroksi kiselina i još četiri druga aktivna metabolita. Simvastatin hidroksi kiselinu u humanim jetrenim mikrosomima više od 80 % kataliziraju enzimi CYP3A4 i CYP3A5, dok se tek nešto manje od 20 % katalizira preko enzima CYP2C8.

Fluvastatin se metabolizira u jetri najčešće preko CYP2C9 (oko 75 %) te 5 % preko CYP2C8 i 20 % preko CYP3A4. Fluvastatin ima dva enantiomera koja se metaboliziraju na sličan način. CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metabolizam rosuvastatina, dok su izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 uključeni u manjoj mjeri.

Pravastatin i rosuvastatin su hidrofилni lijekovi i ne podliježu u značajnijoj mjeri metabolizmu putem CYP-a te imaju nešto bolju bioraspodivnost.

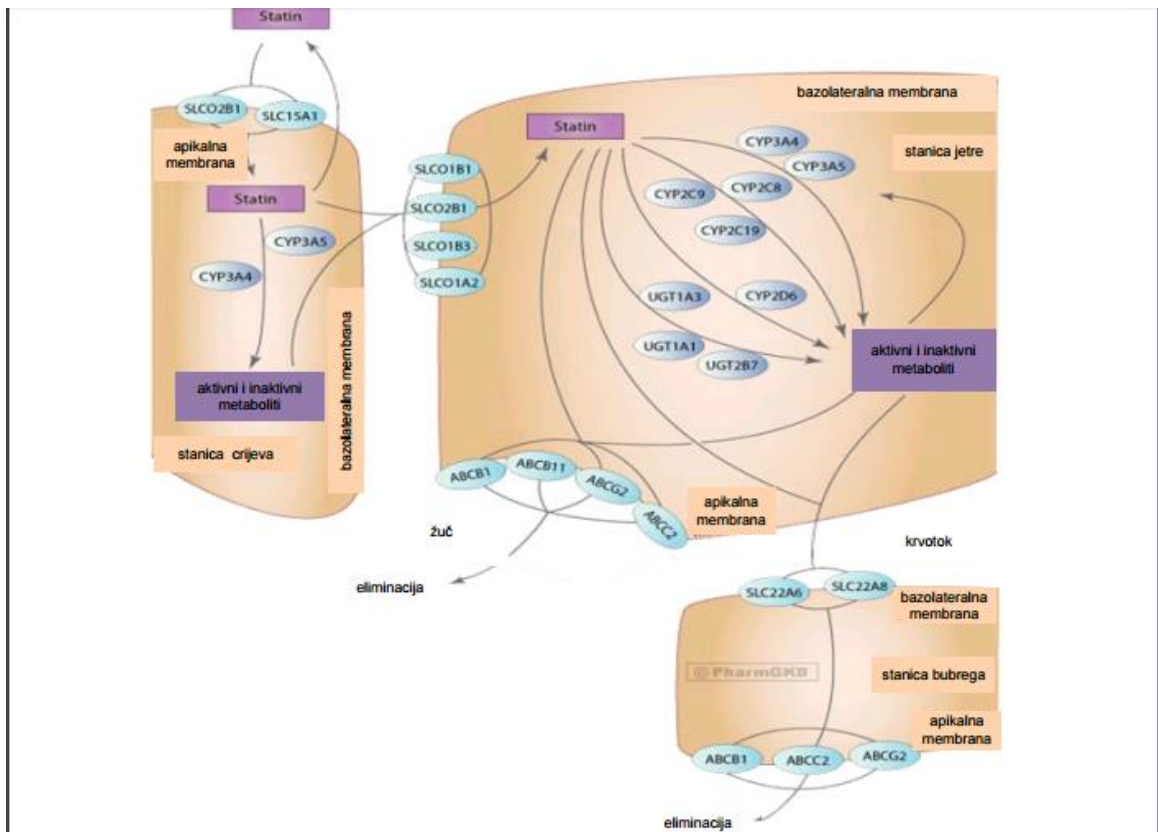
Za ulazak statina u jetrene stanice uključen je membranski prijenosnik OATP (OATP1B1).

Tablica 3. Farmakološke osobitosti statina (Charland i sur. 2013).

	atorvastatin	fluvastatin	lovastatin	pravastatin	rosuvastatin	simvastatin
doze (raspon u mg)	10-80	20-80	20-80	10-40	10-40	5-80
lipofilnost/hidrofilnost	lipofilan	lipofilan	lipofilan	hidrofilan	hidrofilan	lipofilan
apsorpcija (%)	30	98	30	35	50	60-85
bioraspoloživost (%)	12-14	19-29	5	18	20	5
vezanje za proteine plazme (%)	80-90	>99	>95	43-55	88	94-98
metaboliziranje preko CYP enzima	3A4	2C9	3A4	ne	2C9/2C19	3A4
inhibitor CYP3A4	da	da	da	ne	da	da
inhibitor CYP2C9	ne	da	ne	ne	da	ne
poluvrijeme eliminacije (sati)	15-30	0,5-2,3	2,9	1,3-2,8	20,8	2-3
ekstrakcija jetrom (%)	70	≥70	≥70	45	63	≥80
ekskrecija bubrezima (%)	2	6	10	20	10	13
ekskrecija fecesom (%)	70	90	83	71	90	58

#### 1.2.2.1.4 Eliminacija

Poluvijek eliminacije statina ( $t_{1/2}$ ), različit je za svaki pojedini statin te se kreće u rasponu od manje od 4 sata do više od 15 sati. Dugo poluvrijeme eliminacije omogućuje pojedinim statinima (atorvastatin, rosuvastatin) ujednačeni učinak u snižavanju kolesterola tijekom cijelog 24-satnog razdoblja doziranja. Nakon metabolizma u jetri, eliminacija se uglavnom odvija putem žuči (slika 7).



**CYP geni**  
 (3A4, 3A5, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6)  
**SLCO geni**  
 (1A2, 1B1, 1B3, 2B1)  
**UGT geni**  
 (1A1, 1A3, 2B7)  
**SCL geni**  
 (15A1, 22A6, 22A8)  
**ABCB1 gen**  
**ABCC2 gen**  
**ABCG2 gen**

kodiraju različite enzime iz porodice citokrom 1  
 kodiraju različite organske anionske transportne polipeptide (OATP)  
 kodiraju različite enzime UDP-glukuronoziltransferaze  
 kodiraju različite SCL transportere  
 kodira P-glikoprotein  
 kodira MRP2  
 kodira BCRP

Slika 6 Prikaz skupina svih gena uključenih u transport, metabolizam i eliminaciju statina (Whirl-Carrillo i sur. 2012)

Kratice: SLC 22A6/22A8/15A1(engl. *solute carrier*) -SLC 22A6/22A8/15A1 transporter; SLCO 2B1/1B1/1B3 (engl. *solute carrier organic anion*) –SLCO 2B1/1B1/1B3 transporter organskih aniona; UGT 1A3/1A1/2B7 (engl. *UDP-glucuronosyltransferase*) –UDP-glukuronoziltransferaza 1A3/1A1/2B7; CYP 3A4/3A5/2C9/2C8/2C19/2D6 (engl. *cytochrome P450*)– citokrom P450 3A4/3A5/2C9/2C8/2C19/2D6; ABCB1/ABCB11/ABCG2/ABCC2 (engl. *ATP-binding cassette*) ABCB1/ABCB11/ABCG2/ABCC2 transporter koji veže ATP.



Jetrena disfunkcija predstavlja rizičan faktor za nastanak miopatije inducirane statinima (Božina i sur. 2013, Chapman i sur. 2002).

Kod rosuvastatina koji se eliminira iz jetre posredovanjem transportnih proteinskih nosača, nisu očekivane interakcije na razini citokroma P450, već na razini proteinskih transportnih nosača (Chapman i sur. 2002).

Djelotvornost statina značajno ovisi o djelotvornosti enzimskog sustava citokroma P450, koji je pod jakim utjecajem potencijalnih induktora i inhibitora. Indukcija ili inhibicija ovog enzimskog sustava uzrokovana istodobnom primjenom hrane ili lijekova može značajno promijeniti serumsku razinu statina, a time i njihov klinički učinak. Istodobna primjena hrane (npr. sok od grejpfruta) ili lijekova (npr. amiodaron, ciklosporin, eritromicin, verapamil, itrakonazol) koji kompetitivno inhibiraju CYP3A4 značajno može povisiti serumsku koncentraciju statina, dok istodobna primjena s induktorima CYP3A4 (rifampicin, fenitoin) značajno može smanjiti serumsku koncentraciju statina (Charland i sur. 2013).

## 1.3 TERAPIJA STATINIMA

### 1.3.1 Strategija liječenja statinima

Najveći prioritet u smanjenju kardiovaskularnog rizika usmjeren je na bolesnike s poznatom aterosklerotskom bolesti (koronarna bolest srca (KBS), cerebrovaskularna bolest, periferna arteriopatija). Kod takvih bolesnika sekundarna prevencija statinima je obavezna, učinkovita i ekonomski opravdana. Primjena statina kod bolesnika bez klinički manifestne aterosklerotske bolesti (primarna prevencija) značajno ovisi o procjeni individualnog kardiovaskularnog rizika.

Europsko kardiološko društvo i srodna stručna društva izradila su dijagrame za brzu procjenu ukupnoga kardiovaskularnog rizika poznate kao sustav SCORE (*Systemic Coronary Risk Evaluation System*). Važnost sustava je u procjeni desetogodišnjeg rizika od smrti od kardiovaskularnog događaja s obzirom na prisutnost i povećanje čimbenika kardiovaskularnog rizika (razina kolesterola, arterijski tlak, pušenje, životna dob, spol).

Pacijenti se mogu podijeliti u četiri skupine: pacijenti s vrlo visokim rizikom, visokim rizikom, umjerenim rizikom i niskim rizikom. Za pacijente koji imaju vrlo visok rizik, ciljne razine LDL-c bi trebale biti čak i niže od ranijih preporuka. Smjernice za primarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti nalažu da se u bolesnika sa SCORE vrijednosti  $\leq 5\%$  (projekcija čimbenika rizika na dob od 60 godina), vrijednosti ukupnog kolesterola moraju održavati ispod 5mmol/L, a LDL-kolesterola ispod 3mmol/L uz primjenu nefarmakoloških mjera liječenja (prestanak pušenja, smanjenje tjelesne mase, smanjen unos soli, povećana tjelesna aktivnost).

Kod bolesnika čiji je kardiovaskularni rizik prema SCORE sustavu  $\geq 5\%$  (projekcija čimbenika rizika na dob od 60 godina), potrebno je tijekom najmanje 3 mjeseca provoditi stroge nefarmakološke mjere, a ako nakon ponovne procjene rizik ostane  $\geq 5\%$ , treba uključiti statine u liječenje s ciljem smanjenja ukupnog kolesterola na  $<4.5\text{mmol/L}$ , a LDL-kolesterola na  $<2.5\text{mmol/L}$ .

Treba napomenuti da svaki 1% smanjenja LDL-kolesterola donosi 1%-tno smanjenje relativnog kardiovaskularnog rizika (Stone i sur. 2014).

Bolesnici s obiteljskom hiperkolesterolemijom (UK>8mmol/L, LDL-kolesterol >6mmol/L) nalaze se u grupi visokog rizika te zahtijevaju neodgodivu primjenu statina u visokoj dozi. Bolesnicima s AKS-om (akutni koronarni sindrom) visoke doze statina (npr. 80mg atorvastatina, 80mg simvastatina, 40mg rosuvastatina) potrebno je uvesti već na početku liječenja te ih primjenjivati još tijekom najmanje 4 mjeseca nakon otpusta iz bolnice. Potom je liječenje moguće nastaviti primjenom doza statina umjerene učinkovitosti.

Unatoč varijabilnom, dijelom genetički predodređenom odgovoru, primjena statina rezultira smanjenjem ishodišnih vrijednosti ukupnog kolesterola za 20-30%, a LDL-kolesterola za 20-60% (Gadarla i sur. 2008).

### 1.3.2 Strategija liječenja intenzivnim i visokodoziranima statinima

Rezultati EUROASPIRE (*European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events*) istraživanja pokazali su da oko 50% bolesnika s dokazanom koronarnom bolesti srca (KBS) koji su na terapiji statinima ne postiže ciljne vrijednosti LDL kolesterola (u EUROASPIRE III je prosječno oko 80% bolesnika u Europi uzimalo statine, u Hrvatskoj 83,1%). To istraživanje je pokazalo da pacijenti ne uzimaju statine u odgovarajućoj dozi (Nissen i sur. 2004). Upravo to naglašava važnost onih statina koji snažnije smanjuju LDL kolesterol i time omogućuju intenzivniju terapiju dislipidemija, jer svako smanjenje vrijednosti LDL-c za 1,0 mmol/l (40mg/dl) se povezuje s odgovarajućim smanjenjem KV mortaliteta i morbiditeta za 22% (*Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* 2010).

Redukcija vrijednosti LDL-kolesterola s maksimalno odobrenim dozama lijekova iznosi 63% za rosuvastatin (40mg), 57% za atorvastatin (80mg), 46% za simvastatin (80mg), 40% za lovastatin (80mg) ili 31% za fluvastatin (80mg) (Egan i sur. 2011).

Tablica 4 . Podjela statina na temelju terapijske učinkovitosti doza pojedinih lijekova

Osobina	Atorvastatin	Fluvastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
najčešća doza: • primarna prevencija • sekundarna prevencija	10-20 mg 40-80 mg	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

Studije TNT (*The Treating to New Targets*) i IDEAL (*The Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering*) (Larosa i sur. 2005, Pedersen i sur. 2005) pokazale su da primjena visokih doza statina (80mg atorvastatina) rezultira značajnim dodatnim smanjenjem vrijednosti LDL-kolesterola i pojave velikih kardiovaskularnih događaja u odnosu na primjenu umjerenih doza (10mg atorvastatina u TNT te 20 do 40mg simvastatina u studiji IDEAL).

Rezultati studija naknadno su protumačeni primjenom intravaskularnog ultrazvuka koji je u bolesnika liječenih visokodjelotvornim dozama statina zabilježio hemodinamski značajnu regresiju i stabilizaciju aterosklerotskih promjena (studija REVERSAL (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*) - atorvastatin 80mg u odnosu na pravastatin 40mg, studija ASTEROID (*A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden*) rosuvastatin 40mg u odnosu na placebo) (Nissen i sur. 2004, 2005, 2006). Kod pacijenata liječenih visokim dozama statina zabilježeno je značajnije smanjenje vrijednosti upalnih biljega, najviše visokoosjetljivog hs-CRP što potvrđuje značenje pleiotropnih učinaka statina u prevenciji kardiovaskularnih incidenata.

Statinske studije provedene u grupi pacijenata s akutnim koronarnim sindromom (AKS) pokazale su da rana primjena visokih doza statina značajno smanjuje pojavu ranih i kasnih neželjenih kliničkih ishoda u odnosu na primjenu standardnih doza ovih lijekova (PROVE-IT, MIRACL, A do Z). Pacijenti koji su u studiji PROVE-IT (*Pravastatin Or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*) tijekom 10 dana od nastanka AKS-a bili liječeni s 80mg atorvastatina imali su 16%-tno smanjenje

neželjenih primarnih kliničkih ishoda (ukupna smrtnost, reinfarkt miokarda, nestabilna angina pectoris, potreba za revaskularizacijom, cerebrovaskularni incident) u odnosu na bolesnike liječene standardnom, 40mg dozom pravastatina (De Lemos i sur. 2004). U MIRACL (*The Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*) studiji pokazalo se da primjena atorvastatina u dozi od 80mg, započeta do 96 sati od nastanka AKS-a (infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta, nestabilna angina pectoris) tijekom 4 mjeseca, značajno smanjuje pojavu smrti, reinfarkta miokarda, srčanog aresta i simptomatske ishemije miokarda u odnosu na primjenu placeba (Waters i sur. 2001).

Postoji i KV rizik koji je posljedica niske razine zaštitnog HDL-kolesterola. Naime svako povećanje HDL kolesterola za 1 % smanjuje relativni rizik od pojave KBS-a za 1-3 %. Ciljne vrijednosti HDL-kolesterola za muškarce su  $>1.0\text{mmol/L}$ , a za žene  $>1.2\text{mmol/L}$ . Najveći učinak na povećanje HDL-kolesterola pokazuju visoke doze simvastatina i rosuvastatina. Dodatno smanjenje ostatnog KV rizika omogućeno je smanjenjem vrijednosti serumskih triglicerida, na koje statini djeluju proporcionalno dozi. U bolesnika koji imaju uz hiperkolesterolemiju i hipertrigliceridemiju, statini (osobito atorvastatin i rosuvastatin) snižavaju vrijednosti triglicerida za 20 – 30 % (Brown i sur. 2002).

Stoga se zaključuje se da samo rana primjena intenzivne – visokodozirane – statinske terapije postiže značajnu dobit u bolesnika s AKS-om.

ESC/EAS (engl. *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* - ESC/ EAS) smjernice preporučuju statin u najvišoj dozi ili najvećoj dozi koju bolesnik podnosi kako bi postigli ciljane vrijednosti. Ima stupanj preporuke 1A što predstavlja apsolutnu indikaciju. Kako se bolesnici s obiteljskom hiperkolesterolemijom ( $\text{UK}>8\text{mmol/L}$ ,  $\text{LDL-kolesterol } >6\text{mmol/L}$ ) svrstavaju u grupu visokog rizika, smjernice preporučuju visoke doze statina i kada je potrebna kombinacija statin/inhibitor apsorpcije kolesterola i/ili sequestranti žučnih kiselina.

S druge strane nove smjernice Europskog kardiološkog društva za akutni infarkt miokarda sa STElevacijom (STEMI) preporučuju da od prvog dana bolesnike u koronarnoj jedinici treba liječiti beta-blokatorom, ACE inhibitorom i visokom dozom statina (stupanj preporuke IA).

Statine je potrebno primjenjivati još tijekom najmanje 4 mjeseca nakon otpusta iz bolnice. Potom je liječenje moguće nastaviti primjenom doza statina umjerene učinkovitosti.

## 1.4 NUSPOJAVE STATINA

### 1.4.1 Mišićne nuspojave

Mišićne nuspojave-miopatije, heterogena su skupina nuspojava koje uključuju pojavu simptoma od blage slabosti i bolnosti mišića bez porasta kreatin-kinaze (CK), do teškog oštećenja mišića sa značajnim porastom kreatin-kinaze i potencijalnim ugrožavanjem funkcije bubrega (rabdomioliza). Enzim kreatin kinaza (CK) ili kreatin fosfokinaza (CPK) je enzim koji katalizira reverzibilnu reakciju fosforilacije adenozin difosfata. Time nastaje adenozin trifosfat bitan u unutarstaničnoj proizvodnji energije. Nalazi se pretežno u miokardu, poprečnoprugastom odnosno skeletnome mišićju te u mozgu i plućima. Povišene koncentracije CK biljeg su oštećenja mišića različitih etiologija.

Četiri su glavne kliničke prezentacije SAM (*Statin associated myopathy*) ili SIM (*Statin induced myopathy*, SIM) (Pasternak i sur. 2002). Može se javiti asimptomatski porast razine kreatin kinaze (CK) u serumu, obično ne više od pet puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti, koji se povlači nakon prestanka terapije statinima. Smatra se da je uzrokovan indukcijom enzima u hepatocitima. Važno je napomenuti da se u ovu kategoriju ubraja i pretjerani porast razine CK u serumu nakon tjelesne aktivnosti u osoba koje nisu na terapiji statinima. Stoga profesionalni sportaši ili fizički aktivni pojedinci koji su izloženi rigoroznim programima vježbanja, mogu biti pod povećanim rizikom za razvoj SAM (Argov 2014). Miopatija je pojava bilo kojeg mišićnog simptoma uz moguće povišenje razine serumske CK (deset puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti) (Argov 2014). Mialgija je karakterizirana mišićnom slabošću, bolovima, grčevima, ukočenošću ili pojačanim mišićnim zamorom, koja obično nije praćena porastom razine serumske CK (Moßhammer i sur.

2014). Rabdomioliza, kao najrjeđa, ali i najopasnija klinička prezentacija SIM (SAM), sindrom je karakteriziran povišenom serumskom koncentracijom CK i mioglobinurijom koja vodi u renalnu disfunkciju te se javlja kao posljedica oštećenja mišića (Argov 2014). Simptomi rabdomiolize mogu biti vrlo različiti i varirati od boli u mišićima i pojačanog zamora, febriliteta, povraćanja, abdominalne boli, respiratorne acidoze pa do kvantitativnog poremećaja svijesti s višestrukim metaboličkim poremećajima i kardijalnim arestom. Mišići bolesnika mogu biti napeti, bolni i otečeni, a najčešće su zahvaćeni posturalni mišići, posebice paravertebralni mišići slabinskog dijela. U laboratorijskim nalazima zapaža se porast serumskih vrijednosti CK (pet puta veće vrijednosti od normalne), aspartat transaminaze (AST), alanin transaminaze (ALT) i laktat dehidrogenaze (LD) kao i porast serumske i urinarne koncentracije mioglobina (Bilić i Žagar 2015).

Bolesnicima s visokim rizikom za razvoj miopatije prije početka liječenja treba odrediti razinu CK-a. U tu skupinu spadaju osobe starije životne dobi s komorbiditetom, pacijenti s ranijim mišićnim simptomima ili oni koji su na terapiji lijekovima koji mogu dovesti do interakcije. Ako su početne vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene odnosno  $>5$  x gornje granice normale (GGN), potrebno ih je ponovno izmjeriti unutar 5 do 7 dana radi potvrđivanja rezultata. Ako su početne razine kreatin kinaze značajno povišene ( $>5$  x GGN), liječenje statinom se ne smije započeti. U slučaju da je kod pacijenta na terapiji statinom vrijednost CK-a 5 puta viša od GGN, liječenje statinom treba prekinuti, treba provjeriti razinu bubrežne funkcije, a vrijednost CK-a pratiti svaka dva tjedna (ESC/EAS smjernice).

Ako dođe do povećanja transaminaza u krvi, većeg od četverostruke gornje granice normale, liječenje se prekida, a nakon normalizacije enzima u krvi ponovno se počinje nižom dozom istoga statina ili nekim drugim statinom. Transaminaze treba provjeriti kod svakog pacijenta nakon prvih 6 i 12 mjeseci uzimanja statina, a ako su razine normalne, kontroliraju se tek jedanput na godinu.

Podaci iz epidemioloških istraživanja ili registara poput *US Managed Care Organizations* pokazuju da se mijalgija pojavljuje u 10 – 15 % bolesnika liječenih statinima, a rabdmioliza u 0,003 % (u prosjeku 3 slučaja na 100 000 bolesnika)

Miopatija se može pojaviti već nakon desetak dana od početka primjene statina ili tek nakon nekoliko godina kontinuirane primjene statina. Isto tako, može nestati u roku nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon prekida primjene statina. Bilo koja varijabla koja može uzrokovati povećanje koncentracije statina u serumu može povećati rizik od mioptije. Ključne varijable su doza statina koja predstavlja i najvažniji čimbenik, karakteristike pacijenta (starija dob, ženski spol, niža tjelesna masa, konzumiranje alkohola) te istodobna primjena lijekova koji zbog istog metaboličkog puta preko CYP mogu utjecati na farmakokinetiku statina.

Brojne studije su nakon izlaganja statinu prijavile pojavu autoimune nekrotizirajuće miopatije (SIM 6), sa simptomima koji su se nastavili nakon ukidanja terapije (Needham i sur. 2007). Kod bolesnika s statinom induciranom autoimunom miopatijom zabilježena su serumska autoantitijela protiv 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaze (tablica 5) (Mammen i sur. 2010).

Tablica 5. Glavne kliničke prezentacije SAM (Alfirevic i sur. 2014)

Klasifikacija	Fenotip	Prevalencija
<b>SIM 0</b>	CK povišen < 4xULN <b>bez mijalgije</b>	1,5-26%
<b>SIM 1</b>	CK nije povišen <b>blaga mijalgija</b>	0,3-33%
<b>SIM 2</b>	CK povišen < 4xULN <b>jaka mijalgija</b>	0,02-2%
<b>SIM 3</b>	CK > 4xULN < 10xULN <b>miopatija</b>	5/ 100 000 pacijenata godišnje
<b>SIM 4</b>	CK > 10xULN < 50xULN <b>jaka miopatija</b>	0,11%
<b>SIM 5</b>	CK > 10xULN <b>rabdmioliza</b>	0,1-8,4/ 100 000 pacijenata godišnje
<b>SIM 6</b>	HMG-CoAR antitijela <b>autoimuni nekrotizirajući miozitis</b>	oko 2/1 000 000 pacijenata godišnje

#### 1.4.1.1 Predloženi mehanizmi za pojavu miotoksičnosti izazvane statinima

Točan mehanizam nastanka SAM (SIM) još uvijek nije poznat i smatra se kako se u podlozi nalazi više mogućih uzroka. Poznato je da je SAM (SIM) vjerojatno dijelom uzrokovana slijedećim čimbenicima:



#### 1.4.1.1.1 Podražljivost membrane

Statini su selektivni inhibitori HMG-CoA reduktaze i obično nemaju afinitet prema drugim enzimima ili receptorskim sustavima. HMG-CoA reduktaza je ključni enzim u procesu sinteze kolesterola i katalizira pretvorbu HMG-CoA u mevalonat. Mevalonat nije samo prekursor kolesterola, nego i niza izoprenoidnih posrednih metabolita. Izoprenoidi imaju važnu ulogu u posttranskripcijskoj lipidnoj modifikaciji proteina, poput prenilacije. Manjak izoprenoida može oštetiti sintezu transportne RNK, glikoproteina, protein hema A za prijenos elektrona, koenzim Q10 te malih G-proteina koji su uključeni u staničnu signalizaciju i slabljenje procesa apoptoze (Baer i sur. 2007). Membranski kolesterol regulira fluidnost membrane u raznim tkivima uključujući i skeletno mišićna vlakna. Promjena fluidnosti membrane može utjecati na ionske kanale poput natrijskih, kalijevih i kloridnih kanala, koji modificiraju ekscitabilnost mišićne membrane. Kloridni kanali u skeletnim mišićima kontroliraju membranski potencijal mirovanja i repolarizaciju membrane. Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenje vodljivosti membranskog klorida kod štakora na simvastatinu, dok membranski potencijal mirovanja nije bio narušen. Kronično liječenje simvastatinom kod zečeva dovelo je do hiperekscitabilnosti membrane slične onoj koja je uočena kod mišićne mionotonije povezane s oslabljenom provodljivošću klorida (Sirvent i sur. 2008).

#### 1.4.1.1.2 Mitohondrijska funkcija i nedostatak ubikinona

Mitohondrijska teorija temelji se na činjenici da statini inhibiraju sintezu mevalonata, koji je prekursor kolesterola i koenzima Q (CoQ10). CoQ10 je ključni kofaktor u lancu prijenosa elektrona i važan je antioksidans u mitohondrijima i lipidnim membranama. Nedostatak CoQ10 u mitohondrijima miocita može narušiti stanično disanje i posljedično izazvati miotoksičnost, uključujući i rabdomiolizu (Sirvent i sur. 2008). Naime, pacijenti koja su primali 80mg simvastatina na dan imali su smanjenje intramuskularnih koncentracija CoQ10. Suplementacijom CoQ10 mogu se povećati cirkulirajuće razine koenzima Q10 i na taj način smanjiti miotoksičnost statina (Sirvent i sur. 2008).

#### 1.4.1.1.3 Smanjene homeostaze kalcija

Za dokazivanje ove teorije korišteni su životinjski modeli. Oni su pokazali da statini povećavaju koncentraciju citoplazmatskog kalcija na način da povećavaju propusnost membrane mitohondrija za kalcij, zatim povećavaju otpuštanje kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma (SR) i smanjuju aktivnost kalcij-ATP-aze u sarkoplazmatskom retikulumu. Lorkowska i sur. su otkrili da izoprenoidi inhibiraju kalcijske kanale L-tipa u vaskularnim glatkim mišićnim stanicama, što bi moglo objasniti porast razine kalcija izazvan statinima u endotelu (Lorkowska i sur. 2004). U in vitro ispitivanjima, simvastatin je u terapijskim koncentracijama izazvao veliko oslobađanje kalcija iz međustaničnih zaliha u citoplazmu u mišićnim stanicama uz slabo otjecanje kalcija. Ova narušena homeostaza kalcija dovodi do depolarizacije mitohondrijske membrane.

#### 1.4.1.1.4 Indukcija apoptoze

Apoptoza je proces programirane smrti stanice, koji je reguliran i izvršava se aktivacijom određenih signalnih puteva. I u in vivo i u in vitro ispitivanjima pokazano je da statini mogu izazvati apoptozu skeletnih mišića i miopatiju zbog svojih pleiotropnih svojstava (Sirvent i sur. 2008). Ovaj process koji ovisi o dozi opažen je u glatkim mišićnim stanicama u vaskularnom tkivu (VSMCs), endotelnim stanicama, reumatoidnim sinovijskim stanicama, pericitima, srčanim miocitima i nekoliko vrsta stanica raka. Apoptoza izazvana statinima povezana je sa smanjenjem translokacije Rac1 i RhoA (Dirks i sur. 2006). To su mali signalizirajući G-proteini koji spadaju u Rho porodicu GTP-aza. Ras porodicu čine Rac1, RhoA i Cdc 42 potporodice. Rac1 protein je prisutan u svim stanicama. Djeluje na kontrolu staničnog ciklusa tako što se nakuplja u stanici tijekom G2 faze staničnog ciklusa i promovira dijeljenje stanice. Njegova aktivacija regulira staničnu morfologiju, stanični ciklus, gensku ekspresiju, preživljenje i apoptozu. RhoA pretežno sudjeluje u regulaciji oblika same stanice, polimerizaciji aktina, smanjivanju kontraktilnosti aktomiozina i adheziji stanica.

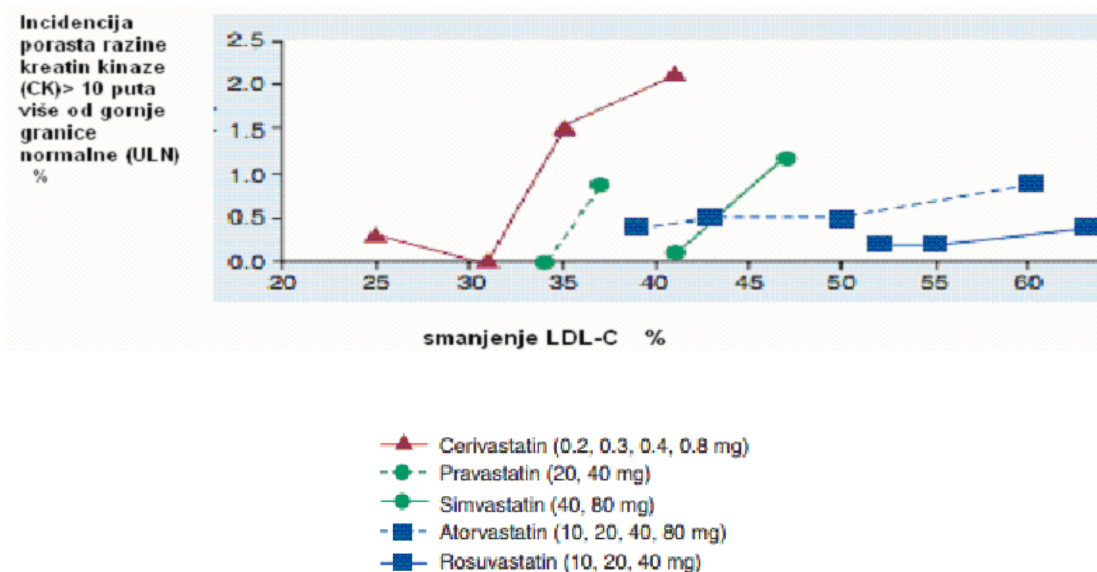
Statini dokazano smanjuju sintezu proteina te rast, fuziju i diferencijaciju mioblasta, što može sugerirati da možda na taj način oslabljuju regenerativnu sposobnost. Međutim, u in vitro

ispitivanjima, apoptoza izazvana statinima bila je inhibirana koenzimom CoQ ili bikarbonatom (Kobayashi i sur. 2007). Apoptoza izazvana statinima u skeletnim mioblastima i miotubima (nezrelim mišićnim vlaknima) povezuje se s povišenim razinama citoplazmatskog kalcija (Meador i sur. 2010). S druge strane, pretpostavlja se da je oštećenje izazvano statinima povezano s porastom razina kaspaze-3 kao ranog pokazatelja apoptoze. Apoptotske kaspaze su zaslužne za uništenje stanice u procesu programirane stanične smrti. Kaspaze-3 cijepaju stanične proteine i tako uzrokuju smrt stanice. Ipak još uvijek nije utvrđeno da li statini in vivo induciraju aktivnost kaspaze-3 (Meador i sur. 2010).

Danas su poznati brojni rizični čimbenici i prateći komorbiditeti koji mogu stvoriti predispoziciju za razvoj SAM poput npr. ženski spol, niski indeks tjelesne mase, istovremeno liječenje određenim inhibitorima citokroma P450, slabljenje funkcije bubrega i jetre, promjene u koncentraciji albumina i -1 glikoproteina uz kasnije promjene ne vezanih slobodnih koncentracija statina u krvi ili plazmi.

Važno je naglasiti da statinska miopatija ovisi o doziranju. Povećanje doze statina i sistemske izloženosti povećava rizik od povišenja CK i miotoksičnosti. Međutim, rizik od rabdomiolize uzrokovane statinima nije povezan s razmjerom snižavanja LDL kolesterola. Niža doza jačeg statina može imati manji rizik od izazivanja miopatije nego viša doza slabijeg statina (slika 7).

Također se pretpostavlja da lipofilni statini imaju veći rizik od miopatije zbog njihove sposobnosti ulaska u mišićne stanice i mijenjanja strukture membrane. Lipofilni statini se transportiraju pasivnom difuzijom. Međutim, hidrofilnom inhibitoru HMG-CoA reduktaze (pravastatinu) potreban je protein otpornosti na višestruke lijekove 2 (MPR2). Štoviše, sposobnost izazivanja nuspojava može se povezati s duljim poluvremenom eliminacije atorvastatina (15–30 h) u odnosu na fluvastatin (0,5–2,3h) (Kunci i sur. 2009).



Slika 7.

Incidencija porasta razine kreatin kinaze (CK) > 10 puta više od gornje granice normalne (ULN) nasuprot smanjenju lipoproteinskog kolesterola niske gustoće (LDL-C) ovisno o dozi statina (Brewer i sur. 2003).

## 1.4.2 Pojava novonastale šećerne bolesti tipa 2

Incidencija novonastale šećerne bolesti tipa 2 uz statinsku terapiju češća je kod pacijenata s već otprije postojećim rizičnim čimbenicima, kao na primjer indeks tjelesne mase te HbA1c (glikirani hemoglobin) ili povišenu razinu glukoze natašte. Incidencija je uočena kod pacijenata na terapiji i hidrofилnim i lipofilnim statinima, a češće se javlja kod starijih pacijenata te onih na terapiji visokim dozama statina (Banach i sur. 2015).

### 1.4.2.1 Predloženi mehanizmi za pojavu novonastale šećerne bolesti tipa 2 izazvane statinima

#### 1.4.2.1.1 Kalcijevi kanali u beta stanicama

U gušterači izlučivanje inzulina započinje povećanjem razine intracelularnog kalcija, kojim se upravlja putem naponskih kalcijevih kanala, pri čemu promjene u tim kanalima značajno utječu na homeostazu glukoze (Brault i sur. 2014). In vitro studije su pokazale da simvastatin inhibira

signalizaciju kalcija izazvanu glukozom u  $\beta$ -stanicama Langerhansovih otoka gušterače štakora, putem izravne blokade kalcijevih kanala L-tipa. Međutim, to nije uočeno kod pravastatina, što ukazuje na povezanost učinaka s lipofilnošću (Yada i sur. 1999). Osim toga, pretpostavlja se da snižena razina endogenog kolesterola gušterače također utječe na oslabljenu funkciju kalcijevih kanala, bilo zbog neispravnog sortiranja membranskih proteina lipidnih nakupina ili zbog promjena konformacije u podjedinicama kanala (Xia i sur. 2008). Nedavna in vitro studija također upućuje da su mitohondriji izolirani iz gušterače štakora koji su liječeni statinima imali reduciranu aktivnost kompleksa II, popraćenu oksidacijskim stresom, mitohondrijskim oticanjem i smanjenim membranskim potencijalom (Sadighara i sur. 2017).

#### 1.4.2.1.2 Glukozni transporter 4

U adipoznom tkivu i skeletnom mišiću unos glukoze pospješuje transporter glukoze (GLUT4 ili SCL2A4), koji aktivira inzulinski receptor tirozin kinazu (Brault i sur. 2014).

Pokazalo se da atorvastatin i lovastatin induciraju otpornost na inzulinsku otpornost smanjenjem translokacije GLUT4 u membrani stanice (Robinson 2015).

#### 1.4.2.1.3 Kaveolin

Kaveolin je integralni membranski protein koji se povezuje s unutrašnjim slojem plazmatske membrane te joj omogućava da se savija kako bi nastala kaveola, iz koje će nastati vezikula koja je potrebna za transport. In vitro studije su kod terapije atorvastatinom pokazale slabljenje sazrijevanja adipocita te je uočeno je smanjenje koncentracije kaveolina (Abel i sur. 2001, Nakata i sur. 2006) što dovodi do smanjene translokacije GLUT4 i indukcije hiperglikemije i hiperinzulinemije.

#### 1.4.2.1.4 Slabljenje procesa diferencijacije adipocita

Također je važno slabljenje procesa diferencijacije adipocita, budući da preadipociti ne izlučuju hormone osjetljive na inzulinsku, što je preduvjet za pokretanje signalne kaskade. Smatra se da je ta

inhibicija uzrokovana smanjenjem ekspresije dvaju važnih transkripcijskih faktora – PPAR- $\gamma$  (peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptor  $\gamma$ ) i C/EBP (protein koji se vezuje na aktivator CCAAT) (Brault i sur. 2014).

#### 1.4.2.1.5 Supstrat-1 inzulinskog receptora

Supstrat-1 inzulinskog receptora (IRS-1) također je od ključne važnosti za inzulinsku signalizaciju, budući da svojom fosforilacijom aktivira put PI3K, akt fosforilaciju, a zatim i translokaciju GLUT4 (Brault i sur. 2014).

In vitro studije su pokazale smanjenje signalne kaskade putem IRS-1 i unosa glukoze nakon terapije atorvastatinom. Ovaj je učinak ovisio o dozi zbog inhibirane lipidne modifikacije različitih proteina uključenih u signalnu kaskadu, ali i izmijenjenje stanične raspodjele nekih malih G-proteina (Takaguri 2008).

### 1.4.3 Neurološka i neurokognitivna stanja

Neurološka i neurokognitivna stanja koja se povezuju sa terapijom statinima uključuju hemoragijski moždani udar, slabljenje kognitivnih funkcija, perifernu neuropatiju, depresiju, zbunjenost, gubitak pamćenja, agresivnost te promjene osobnosti (Bitzur i sur. 2013). Nije jasno jesu li ta stanja izravno povezana s djelovanjem statina s obzirom na selektivnu propusnost supstrata kroz krvno-moždanu barijeru (Mach i sur. 2018). Smatra se da lipofilni statini predstavljaju viši rizik zbog svoje povećane sposobnosti prolaska kroz krvno-moždanu barijeru. To nam potvrđuju i podaci ispitivanja na životinjama (Wood i sur. 2010).

Važno je napomenuti da ovi učinci možda nisu specifični za terapiju statinima i njihovu nuspojavu već možda mogu biti rezultat niske razine kolesterola (Fong i sur. 2014). Naime, mijelinski omotač je građen od proteinsko (25-30%) - lipidne (70-75%) strukture netopive u vodenim medijima. Lipidna komponenta u obliku sfingolipida, derivata glicerola, sudjeluje u oko 75% građe mijelina.

Jednu četvrtinu lipidnog sastava čini kolesterol, a gotovo polovicu fosfolipid. Ostatak lipidne građe pripada galaktolipidima (GalC) koji su glavni mijelinski glikolipidi. Pokazano je da snižavanje razine kolesterola statinima može uzrokovati nekoliko promjena u serotonergičkom sustavu (Asellus i sur. 2010, De Berardis i sur. 2009, Shrivastava i sur. 2010 ).

Posebno su osjetljivi pacijenti na visokim dozama statina. U ispitivanju Posvar i suradnika pokazano je da kognitivno oštećenje ovisi o dozi statina (Posvar i sur. 1998). Pretpostavlja se da zbog povećane koncentracije statina u krvi dolazi do povećane difuzije statina u moždane stanice (Pardridge, 2012).

Nedavna retrospektivna studija zabilježila je povećani rizik od Alzheimerove bolesti kod pacijenata koji su primali statine dobivene iz gljivica u odnosu na one koji su primali sintetske statine. Lipofilni statini su također bili povezani s povećanim rizikom u usporedbi s hidrofilnim statinima, dok potentnost statina nije imala utjecaj (Sinyavskaya i sur. 2018).

#### **1.4.3.1 *Predloženi mehanizmi u slučaju pojave neuroloških i neurokognitivnih stanja***

Predloženo je nekoliko mehanizama za neurološke nuspojave statina, od kojih se većina usredotočuje na važnu ulogu lipida u funkciji mozga. Pretpostavlja se da snižavanje razine lipida u serumu negativno utječe na formiranje membrana neurona, mijelinskih ovojnica i živčanih sinapsi. Smanjena dostupnost kolesterola za neurone može pridonijeti slabijoj aktivnosti serotonina kroz smanjenu ekspresiju receptora, što može rezultirati promjenama u kontroli ponašanja i nepovoljnim psihijatrijskim nuspojavama (Leppien i sur. 2018).

#### **1.4.4 Bubrežna toksičnost**

Izuzev hidrofilnih statina (pravastatina i rosuvastatina), drugi se statini metaboliziraju kroz jetru te se minimalno izlučuju putem bubrega. Kod terapije visokim dozama može se javiti blaga prolazna proteinurija.

#### **1.4.4.1 *Predloženi mehanizmi u slučaju pojave bubrežne toksičnosti izazvane statinima***

Mehanički gledano, smatra se da su ti učinci povezani s inhibicijom HMG-CoA reduktaze. Stanice proksimalnih tubula u bubrezima odgovorne su za ponovnu apsorpciju proteina, a taj proces uključuje endocitozu posredovanu receptorima i određene G-proteine. Inhibicija HMG-CoA reduktaze pomoću statina rezultira snižavanjem razine izoprenoidnih pirofosfata, potrebnih za prenilaciju i normalnu funkciju G-vezujućih proteina. In vitro studije su pokazale da statini inhibiraju unos albumina putem receptorske endocitoze koja ovisi o dozi, ali bez utjecaja na staničnu toksičnost. Učinci na unos povezani su sa stupnjem inhibicije HMG-CoA reduktaze kao i sa iscrpljivanjem mevalonatnih metabolita izuzev kolesterola (Robles i sur. 2015).

#### **1.4.5 *Ostale nuspojave statina***

Kao ostale nuspojave treba spomenuti gastrointestinalne, urogenitalne, kataraktu, od kojih je većina vjerojatno bila rezultat smanjene proizvodnje intermedijera i krajnjih proizvoda mevalonatnog puta. Zbog inhibicije sinteze kolesterola može doći do nedostatka proliferacije epitelnih stanica u kristalnoj leći i razvitka katarakte (Leuchen i sur. 2013).

Statini također mogu biti povezani sa smanjenjem androgena, jer inhibiraju proizvodnju supstrata nužnog za sintezu testosterona (Schooling i sur. 2013).



## 2 CILJ

---

Cilj ovog retrospektivnog ispitivanja je utvrditi udio pacijenata starije životne dobi na terapiji višim dozama statina u Hrvatskoj, kao skupine s najvišim rizikom za nastanak nuspojava. Uzorak čine svi osiguranici Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje u 2015. godini. Utvrdit će se i udjeli pojedinih statina propisivanih u visokim dozama: simvastatin 40mg, rosuvastatin 40mg, atorvastatin 40mg, 60mg i 80mg te fluvastatin 80mg.

### 3 ISPITANICI I METODE

---

Rađena je retrospektivna studija o potrošnji statina kod pacijenata starijih od 65 godina u razdoblju od 01.01.2015 – 31.12. 2015.

Studija je rađena na podacima HZZO (Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje) koje je jedino zdravstveno osiguranje u RH i pokriva više od 96% ukupne populacije.

Statini uključeni u ispitivanje: statini registrirani u Republici Hrvatskoj 2015. godine

-Simvastatin (C10AA01)

-Atorvastatin (C10AA05)

-Fluvastatin (C10AA04)

-Rosuvastatin (C10AA07)

U istraživanje su bili uključeni svi osiguranici HZZO-a stariji od 65 godina koji su na terapiji visokim dnevnim dozama statina: simvastatin 40mg, rosuvastatin 40mg, atorvastatin 40mg, 60mg i 80mg, fluvastatin 80mg.

Od Odjela za informatiku HZZO-a dobiveni su podaci podjeljeni po spolu o:

-ukupnom broju svih osiguranika HZZO-a u razdoblju 01.01.2015 – 31.12.2015.

-ukupnom broju svih osiguranika kojima je propisana terapija statinima u razdoblju 01.01.2015 – 31.12.2015.

-ukupnom broju svih osiguranika na visokim dozama statina u razdoblju 01.01.2015 – 31.12.2015.

-ukupnom broju svih osiguranika starijih od 65 godina na visokim dozama statina u razdoblju 01.01.2015 – 31.12.2015.

-ukupnom broju svih pakiranja statina izdanih u svim javnim ljekarnama u periodu 01.01.2015 – 31.12.2015. izražena u broju pakiranja za svaki oblik svakog lijeka svakog proizvođača.

Iz Statističkog ljetopisa Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske izvađeni su podaci o broju stanovnika u Republici Hrvatskoj za 2015 godinu.

Iz liste lijekova HZZOa uzimani su podaci o količini lijeka i DDD (definirana dnevna doza) za svaki analizirani oblik lijeka.

Iz dobivenih podataka izračunata je ukupna godišnja potrošnja statina u gramima za svaki postojeći oblik statina na hrvatskom tržištu prema ATK šifri.

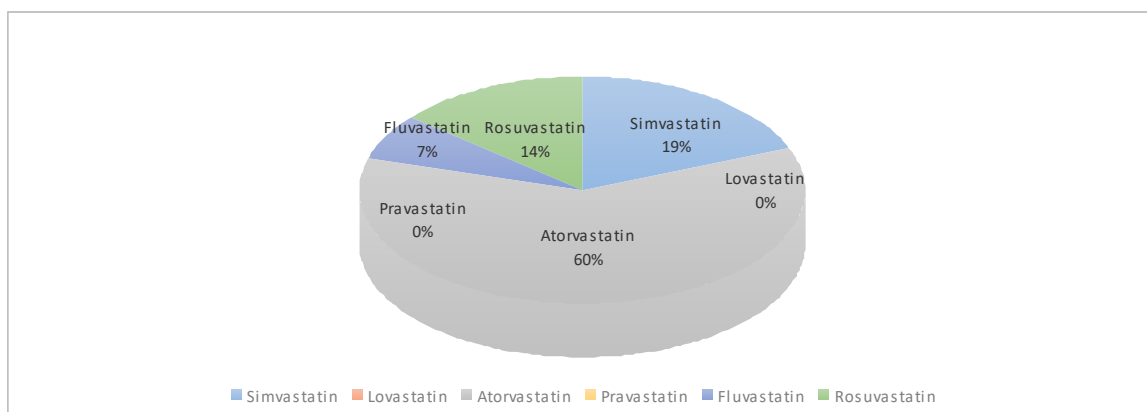
Iz tih podataka te iz podataka o definiranoj dnevnoj dozi i o broju stanovnika izračunata je godišnja potrošnja svake jačine statina prema internacionalnom nezaštićenom nazivu gotovih lijekova (WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology) prikazane brojem definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan (DID) (Lunde i sur.).

Dobiveni podaci obrađeni su statistički i prikazani grafički.

## 4 REZULTATI

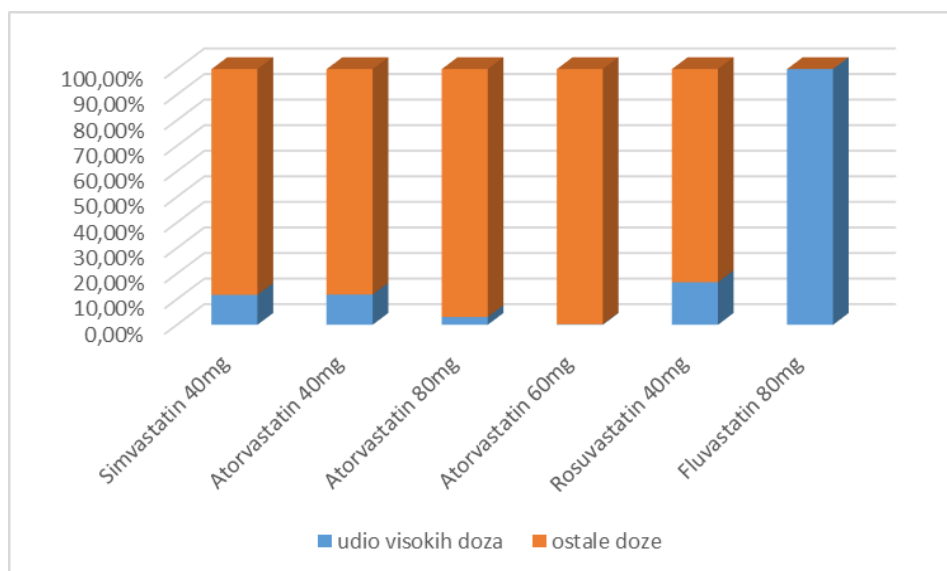
### 4.1 UKUPNA POTROŠNJA STATINA

2015. godine ukupna potrošnja statina je bila 106,52 DID. Najpropisivaniji statin je bio atorvastatin sa udjelom od 61%. Na drugom mjestu je simvastatin sa udjelom od 19%.



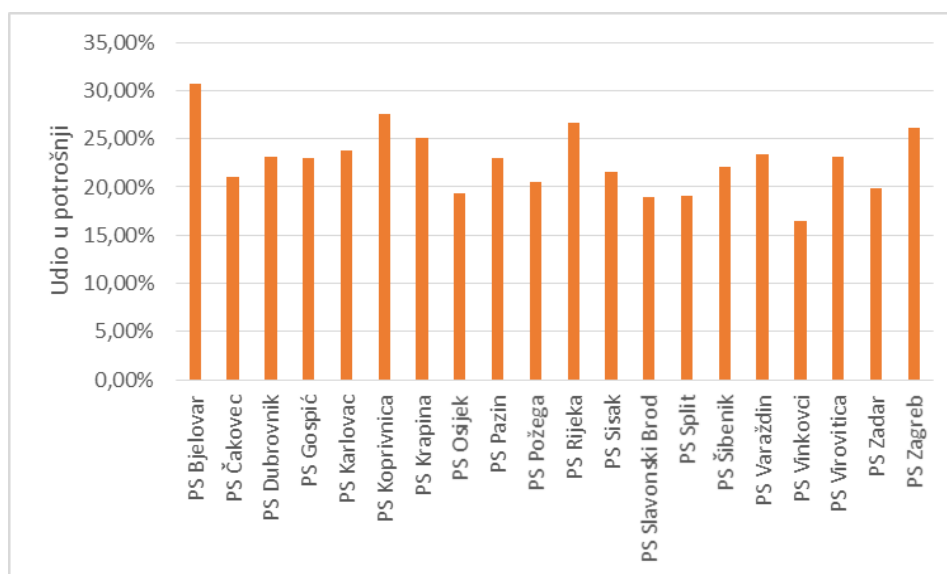
Slika 8. Udio pojedinih statina u ukupnoj potrošnji

### 4.2 POTROŠNJA VISOKIH DOZA STATINA



Slika 9. Udio potrošnje visokih doza statina u ukupnoj potrošnji

Potrošnja fluvastatina 80mg u ukupnoj potrošnji fluvastatina iznosi 100% jer je to jedina jačina registrirana na hrvatskom tržištu. Od ukupne potrošnje atorvastatina 11,83% čini potrošnja atorvastatina 40mg, 3,02% atorvastatina 80mg i 0,18% atorvastatina 60mg. Potrošnja simvastatina 40mg čini skoro 12% ukupne potrošnje simvastatina, dok rosuvastatin 40mg čini skoro 17% ukupne potrošnje rosuvastatina.



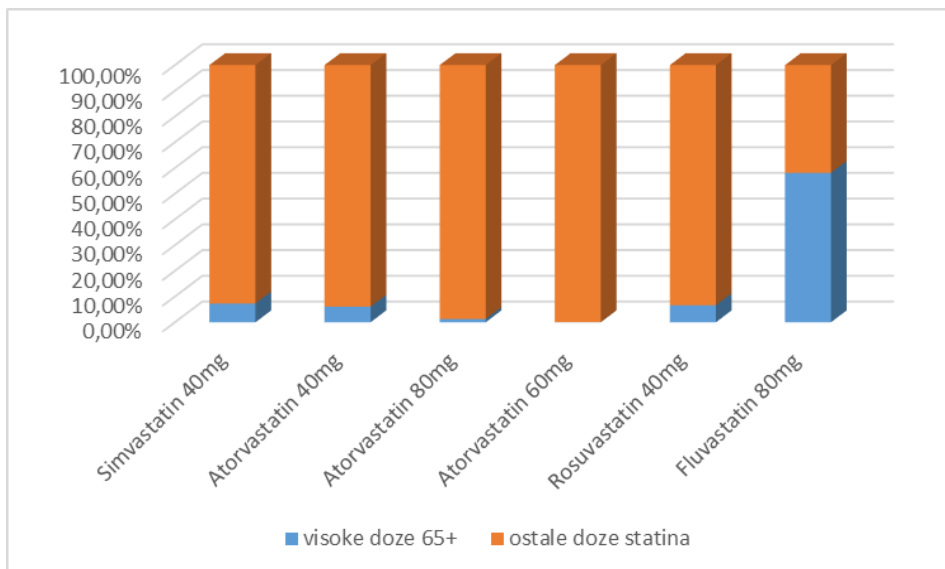
Slika 10. Udio potrošnje visokih doza statina u ukupnoj potrošnji po područnim službama HZZOa

Najveća potrošnja visokih doza statina je u PS Bjelovar i iznosi oko 30% ukupne godišnje potrošnje statina u tom područnom uredu.

Najmanja potrošnja statina visokih doza je u PS Vinkovci i iznosi oko 16% ukupne godišnje potrošnje statina u tom područnom uredu.

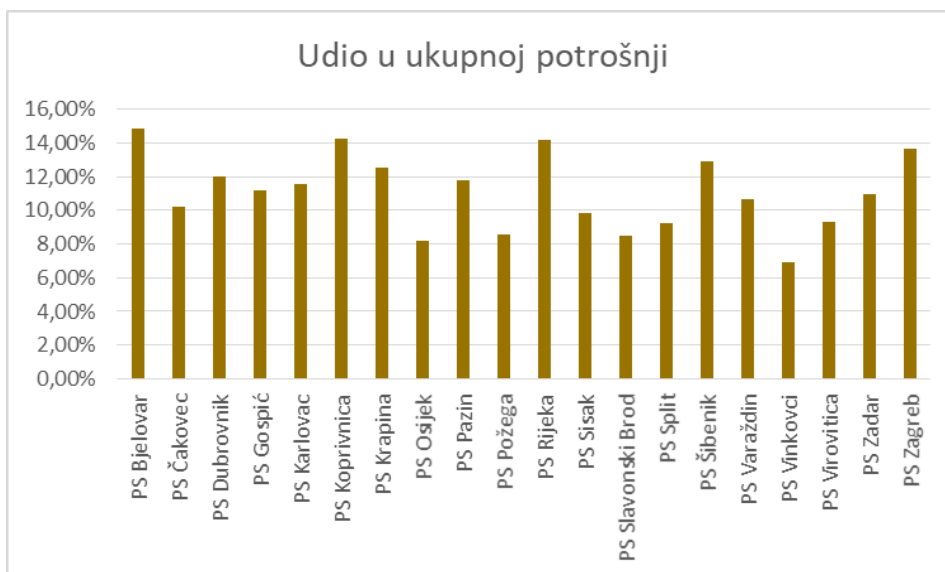
## 4.3 POTROŠNJA VISOKIH DOZA STATINA KOD STARIJIH OD 65 GODINA

### 4.3.1 Udio u ukupnoj potrošnji



Slika 11. Udio potrošnje visokih doza statina kod starijih od 65 godina u ukupnoj potrošnji

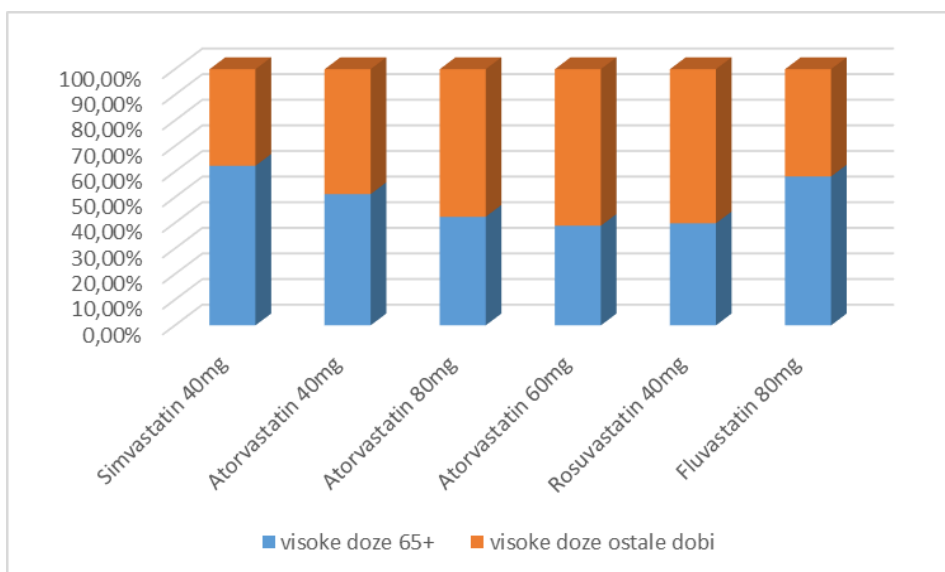
Od ukupne potrošnje fluvastatina 58,11% čini potrošnja fluvastatina 80mg pacijenata starijih od 65 godina. Od ukupne potrošnje atorvastatina 7,41% potrošnje čini potrošnja visokih doza atorvastatina (40mg, 60mg i 80mg) kod starijih od 65 godina. Potrošnja simvastatina 40mg kod starijih od 65 godina čini 7,30% ukupne potrošnje simvastatina, dok potrošnja rosuvastatina 40mg kod starijih od 65 godina čini 6,63% ukupne potrošnje rosuvastatina.



Slika 12. Udio potrošnje visokih doza statna kod starijih od 65 godina u ukupnoj potrošnji po područnim službama HZZOa

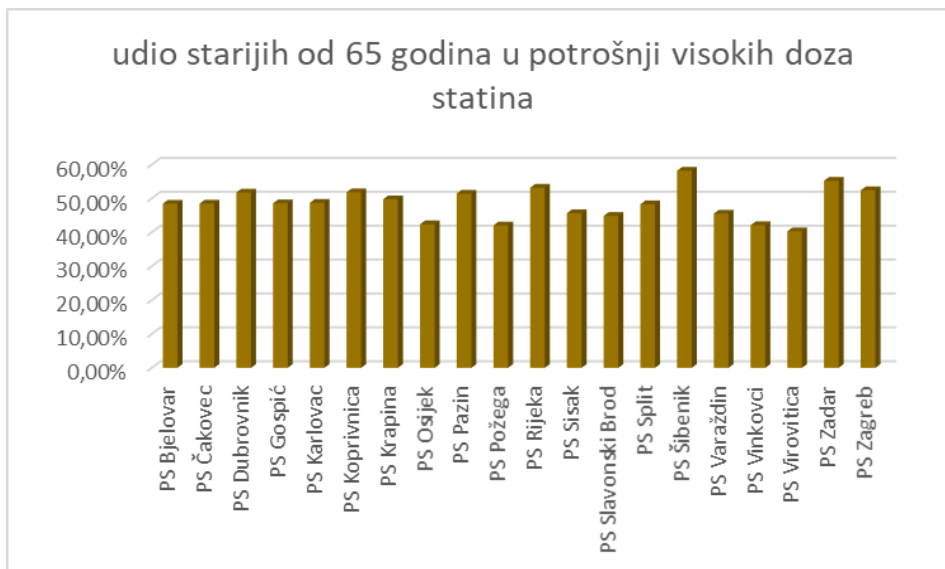
PS Bjelovar ima najveći udio potrošnje visokih doza kod starijih od 65 godina u ukupnoj potrošnji i iznosi oko 15%, dok PS Vinkovci ima najmanji udio oko 7%.

#### 4.3.2 Udio u potrošnji visokih doza statina



Slika 13. Udio potrošnje visokih doza statna kod starijih od 65 godina u ukupnoj potrošnji visokih doza statina

Od ukupne potrošnje fluvastatina 80mg 58,11% čini potrošnja pacijenata starijih od 65 godina. Od ukupne potrošnje atorvastatina 40mg 51,23% potrošnje je potrošnja kod starijih od 65 godina. Od ukupne potrošnje atorvastatina 60mg 38,89% potrošnje je potrošnja kod starijih od 65 godina, a kod ukupne potrošnje atorvastatina 80mg 42,38%. Potrošnja simvastatina 40mg kod starijih od 65 godina čini 62,29% ukupne potrošnje simvastatina 40mg, dok potrošnja rosuvastatina 40mg kod starijih od 65 godina čini 39,84%% ukupne potrošnje rosuvastatina 40mg.

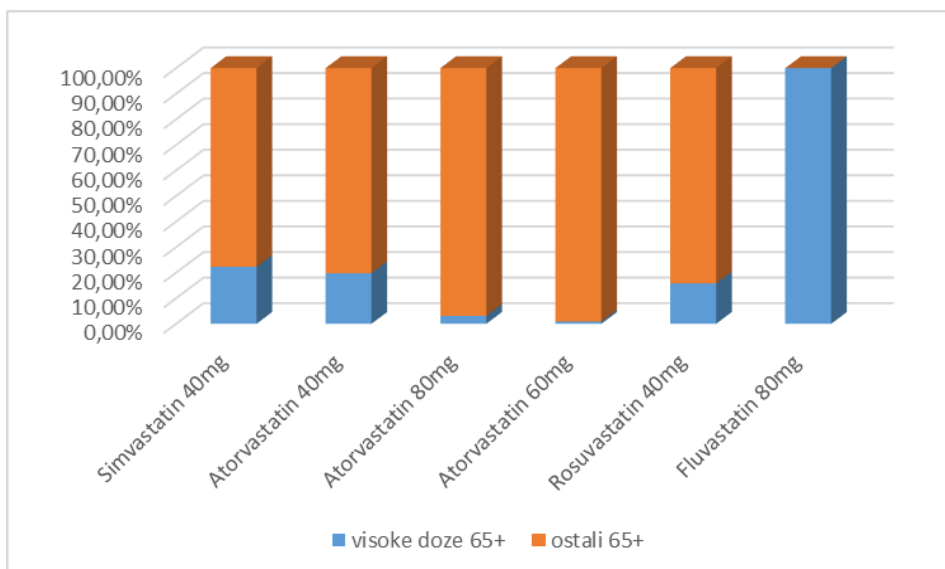


Slika 14. Udio potrošnje visokih doza statina kod starijih od 65 godina u ukupnoj potrošnji visokih doza statina po područnim službama HZZOa

PS Šibenik ima najveći udio potrošnje visokih doza kod starijih od 65 godina u ukupnoj potrošnji visokih doza statina i iznosi oko 58,17%, dok PS Virovitica ima najmanji udio, 40,28%.

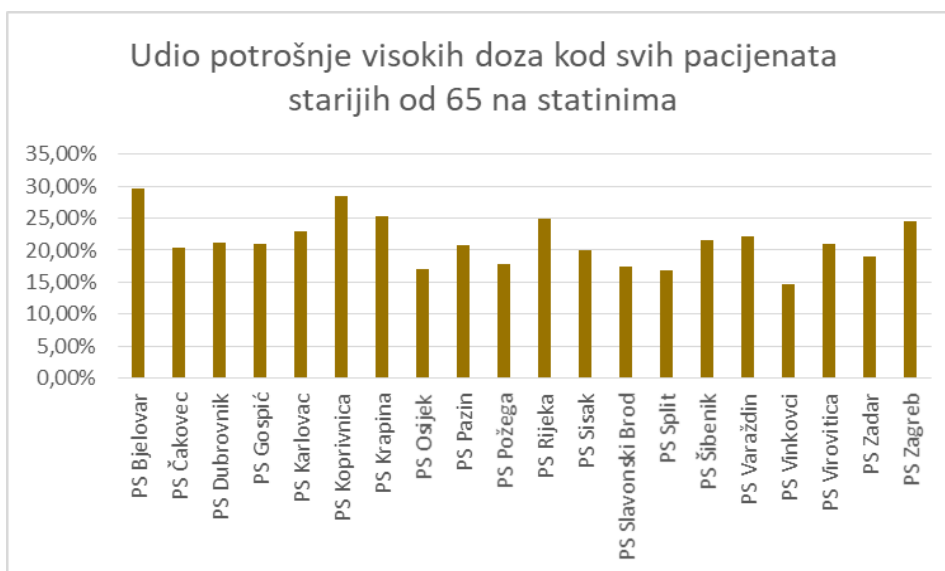


### 4.3.3 Udio u potrošnji kod starijih od 65 godina



Slika 15 Udio potrošnje visokih doza statna kod svih pacijenata starijih od 65 godina na statinima.

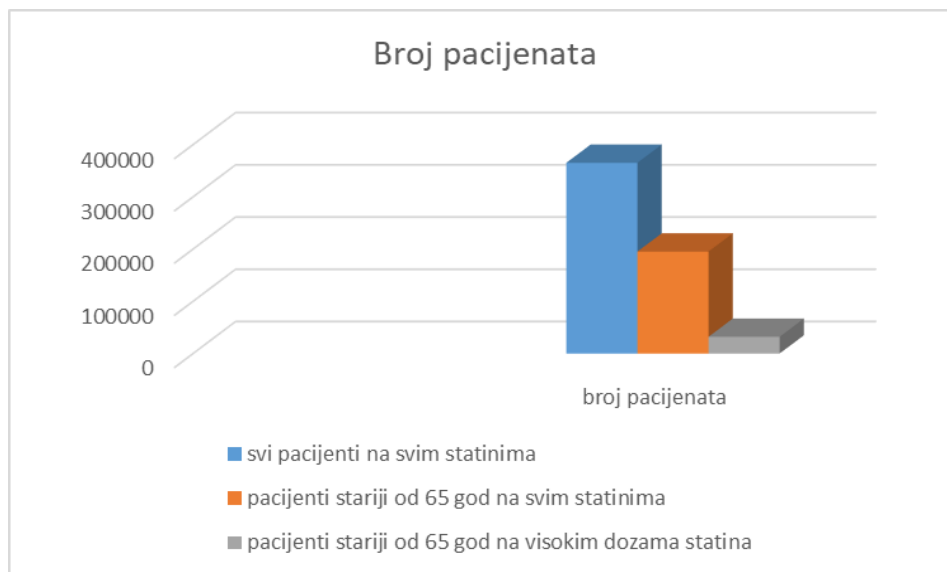
Udio u potrošnji visokih doza statina kod populacije starije od 65 godina je 23,51% za atorvastatin, 22,30% za simvastatin, 15,81% za rosuvastatin. Za fluvastatin udio iznosi 100%.



Slika 16. Udio potrošnje visokih doza statna kod svih pacijenata starijih od 65 godina po područnim službama HZZOa

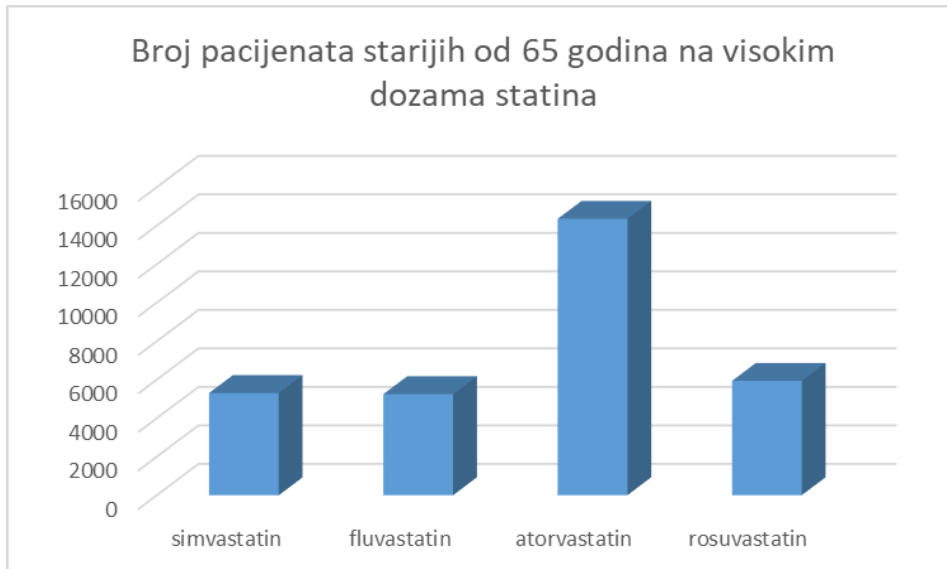
Najveći udio u potrošnji visokih doza statina kod populacije starije od 65 godina je u PS Bjelovar gdje iznosi 29,55% ukupne potrošnje statina kod starije populacije. Najmanji udio u potrošnji visokih doza statina kod populacije starije od 65 godina je u PS Vinkovci gdje iznosi 14,63% ukupne potrošnje statina kod starije populacije.

#### 4.4 PACIJENTI NA TERAPIJI STATINIMA



Slika 17. Ukupan broj pacijenata na statinima

2015. godine 8,34% svih osiguranika bilo na terapiji statinom. Od svih pacijenata na terapiji statinima je bilo 53% pacijenata starijih od 65 godina. Od svih pacijenata na terapiji visokim dozama statina je bilo 17% pacijenata starijih od 65 godina. 46% ih je bilo na terapiji atorvastatinom, 19% na rosuvastatinu, a po 17% na simvastatinu i fluvastatinu. Na terapiji visokim dozama statina je bilo 60% žena i 40% muškaraca starijih od 65 godina.



Slika 18. Ukupan broj pacijenata starijih od 65 godina na visokim dozama statina

## 5 RASPRAVA

---

### 5.1 POTROŠNJA STATINA

Zbog svoje učinkovitosti, statini se koriste u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Potrošnja statina u Hrvatskoj i svijetu intenzivno raste te u mnogim državama zauzimaju vodeće mjesto po potrošnji (Mortenssen i sur. 2017). Razlozi su višestruki. Osim svakodnevnog porasta broja bolesnika terapija statinima je najčešće doživotna, uvode se novi statini na tržište. Zamjetni porast potrošnje uočen je uvođenjem novih ACC/AHA smjernica 2013. godine (Harrison i sur. 2018). Prema podacima Agencije za lijekove i medicinske proizvode RH (HALMED) hipolipemici su u Hrvatskoj bili na 6. mjestu po potrošnji lijekova (Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED). Od 2004. do 2012. potrošnja statina u Hrvatskoj je porasla 196,7 % (Vojvodić i sur. 2014).

### 5.2 UDIO U POTROŠNJI, PROPISIVANJE I NUSPOJAVE

Atorvastatin je bio najzastupljeniji hipolipemik kao potentniji statin i statin sa manje interakcija i nuspojava od simvastatina koji je do 2007 bio najpropisivaniji. Treće mjesto po potrošnji zauzima rosuvastatin, slika 8.

Do lipnja 2018. Europskoj Agenciji za lijekove je prijavljeno 98 411 nuspojava statina. Pojavnost nuspojava je proporcionalna udjelu pojedinog statina u potrošnji: 46% prijavljenih nuspojava se odnosi na atorvastatin, 23,5% na simvastatin te 18% na rosuvastatin. 40% nuspojava se javilo kod osoba starijih od 65 godina ([www.adrreports.eu/en/search\\_subst.html](http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html) pristupljeno 31.05.2018).

Bjornsson i sur. su u razdoblju 1988-2010 analizirali pojavnost hepatotoksičnosti vezanu uz primjenu statina. Kod pacijenata najpropisivaniji statini su bili atorvastatin i simvastatin, što je i slučaj u našem radu te su oni u toj studiji imali najviše nuspojava (Bjornson i sur. 2012).

U radu koji je analizirao prijavljene nuspojave statina u Hrvatskoj, prijavljeno je 136 slučajeva sa 154 nuspojave povezane s primjenom statina od kojih je ozbiljnih bilo u 25,7% slučajeva. Nuspojave su prijavljene za tada najčešće propisivane statine: simvastatin, atorvastatin i fluvastatin, čije su prosječne doze bile puno niže od visokih doza odnosno simvastatin 22,4mg, atorvastatin 18,6mg. Prosječna doza fluvastatina je bila 79,5mg (Mirošević-Skvrce i sur. 2010).

### 5.3 STARIJA POPULACIJA

Kako u svijetu tako i u Hrvatskoj posljednjih 40 godina udio starije populacije u stanovništvu kontinuirano raste. Prema podacima Državnog zavoda za statistiku u Hrvatskoj starije osobe od 65 godina čine oko 18% ukupnog stanovništva Hrvatske. U istraživanju Hartza i suradnika koje je rađeno na podacima iz *Norwegian Prescription Database* kod starijih pacijenata potrošnja svih statina raste (Hartz i sur. 2007).

Usljed povećanja starije populacije, uvođenja novih smjernica koje preporučuju primjenu statina u najvećoj dozi koju bolesnik podnosi, kako bi se postigle ciljne vrijednosti LDL-a, broj pacijenata starijih od 65 godina na terapiji statinima raste (Okerson i sur. 2017, Tran i sur. 2016). Ti su pacijenti najosjetljivija populacija za nastanak i razvoj nuspojava. U Hrvatskoj u 2015 godini više od polovice pacijenata na statinima je starije od 65 godina (slika 17).

U desetogodišnjem istraživanju Evans i sur. su pokazali da komorbiditet od tri ili više bolesti značajno povećava rizik pojave neželjenog djelovanja lijeka za čak 2.9 do 12.6 puta (Evans i sur. 2005)

Incidencija odraslih bolesnika sa kroničnim zatajenjem bubrega (stadiji 1 do 4) i posebno uremijom (stadij 5) do 10 puta je veća u 75 godini nego između 15 i 45 godine života (Grimes i Mallick 1990). Prosječna dob bolesnika u gotovo svim razvijenim zemljama se kreće između 60 i 65 godina.

Bolesti krvnih žila, osobito bubrežnih arterija su prisutne u 15% do 20% bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega (KZB), osobito starijih od 60 godina (Safian i Textor 2001). Proširena ateroskleroza je uobičajena pojava u starijih. Bolest bubrežnih arterija se može smatrati uzrokom zatajenja ili čimbenikom koji pridonosi njegovom nastanku u svih bolesnika u kojih su nađeni bubrezi nejednake veličine, bolest perifernih arterija ili ateroskleroza aorte.

Slijedeći problem kojeg treba istaknuti u starijih ljudi je amiloidoza. Pojavnost primarne amiloidoze raste s dobi. Primarna amiloidoza je jedan od tri najčešća uzroka nefrotskog sindroma u starijih osoba. Osim starije životne dobi, klinički znaci koji bi trebali potaknuti sumnju na amiloidozu su povišeni arterijski tlak i potkožna krvarenja koja su najčešće su izražena oko očiju. Za ovu skupinu bolesnika karakteristične su i bolesti srca, a uobičajena je i iznenadna smrt zbog srčanog zatajenja prije nego se stigne razviti završni stadij bubrežnog zatajenja (Cameron 1998).

Također treba napomenuti da je starija životna dob je sama po sebi čimbenik rizika za razvoj akutne ozlijede bubrega (AOB). Prvi razlog je smanjeni funkcionalni kapacitet bubrega u osoba starije životne dobi. Drugi su razlog osobitosti koje su obilježje starije životne dobi kao što je smanjena sposobnost za metaboliziranje lijekova, povećana sklonost infekcijama, sklonost dehidraciji, kronične bolesti, smanjene kognitivne sposobnosti itd (Lameire i sur. 1999). Posebno ugroženu skupinu čine osobe starije životne dobi u jedinicama intenzivnog liječenja. Jedan od najčešćih uzroka AOB među starijima je primjena nefrotoksičnih lijekova, prvenstveno antibiotika, a može se izbjeći odgovarajućom procjenom bubrežne funkcije i sukladno tome prilagodbom doze lijeka uz odgovarajuću hidraciju (Mizokami i Mizuno 2014). Drugi česti razlog AOB u starijih je kontrastom uzrokovana AOB. Danas još nema jasnih smjernica o sprečavanju kontrastne nefropatije, a preporuke su odgovarajuća hidracija prije i nakon primjene kontrasta te u nekim centrima hemodijaliza nakon kontrastne pretrage (Song i sur. 2014, Hallan i sur. 2012).

U početnim stadijima kronične bubrežne bolesti (KBB) specifično je povećanje razina triglicerida u krvi kao i smanjenje razina lipoproteina velike gustoće. Dodatno, kod bolesnika s KBB

dolazi do određenih strukturalnih i funkcionalnih promjena u HDL kolesterolu što doprinosi razvoju ateroskleroze (Epstein i sur. 2012). Kod bolesnika s KBB, osim smanjene hepatičke lipaze i lipoprotein lipaze, prisutni su i disfunkcionalni receptori za lipoproteine vrlo male gustoće (engl. *very low density lipoprotein* - VLDL) i lipoproteine male gustoće (engl. *low density lipoprotein* - LDL). To vodi akumulaciji VLDL-a, lipoproteina srednje gustoće (engl. *intermediate density lipoprotein* - IDL) i hilomikrona koji su osjetljivi na oksidaciju. Oni imaju ulogu u patogenezi kardiovaskularnih bolesti (Epstein i sur. 2012).

Tablica 6. promjene u lipidnom statusu kod bolesnika koji boluju od KBB (Kwan i sur. 2007)

	KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST, STADIJI 1-5. NEOVISNO O DIJALIZI	HEMODI-JALIZA	PERI-TONEJSKA DIJALIZA	TRANS-PLANTIRAN BUBREG
UKUPNI KOLESTEROL	normalan ili povećan	normalan ili smanjen	povećan	povećan
TRIGLICERIDI	povećani	povećani	povećani	povećani
LDL KOLESTEROL	normalan, povećan ili smanjen	normalan ili smanjen	povećan	povećani
HDL KOLESTEROL	smanjen	smanjen	smanjen	normalan

Kod bolesnika na hemodijalizi česte su proaterogene promjene LDL kolesterola, dok je kod bolesnika na peritonejskoj dijalizi prisutna teža dislipidemija, dijelom i zbog same dijalizne otopine (Shurraw i sur. 2006.).

Važno je naglasiti da statini također mogu dovesti do akutne ozljede bubrega (AOB). Studija koja je provedena na 316 449 pacijenata iz Lombardije koji su bili liječeni statinima između 2007. i 2010. pokazala je da je 458 pacijenata razvilo akutnu ozljedu bubrega unutar šest mjeseci od početka primjene statina. Pokazalo se da pacijenti koji su bili na visokopotentnim statinima (10mg

rosuvastatin, 20mg atorvastatin, 40mg simvastatin) su imali 54% veći rizik od hospitalizacije zbog akutne ozljede bubrega u usporedbi sa pacijentima koji su bili na niskopotentnim statinima. Pacijenti koji primaju visokopotentne statine imaju ozbiljne vaskularne bolesti, a time i veći rizik od nastanka AOB u usporedbi sa pacijentima koji primaju niskopotentne statine. Studija je zaključila da se akutna ozljeda bubrega javlja rijetko i to obično nedugo nakon početka primjene terapije (Corrao i sur. 2014). Kohortna studija koja je uključivala 2 004 692 pacijenata, pokazala je povećan rizik od akutne bubrežne ozljede u pacijenata koji su primali statine (Hippisley-Cox i sur. 2010).

Prilikom starenja volumen jetre se smanjuje za 20-40%, s tim da su ta smanjenja izraženija kod žena (do 44%) nego u muškaraca (Schmucker 2005). Mikroskopski, kod starijih pacijenata dolazi do povećanog broj hepatocita. Hepatociti imaju smanjeni broj mitohondrija te sadrže više sekundarnih lizosoma i lipofuscina, nego hepatociti kod mlađih ljudi (Schmucker i Sachs, 2002). Akumulacija lipofuscina povezana je s kroničnim oksidativnim stresom te nemogućnošću da se oštećeni i denaturirani proteini razgrađuju [Jung i sur. 2007]. Vakuolacija jezgre hepatocita povezana je sa šećernom bolešću i bezalkoholnom masnom bolešću jetre. Starost stanica još je povezana s aberantnom aktivacijom onkogeni. Pronađeno je da stariji pre-maligni hepatociti izlučuju citokine i kemokine, što rezultira imunološkim klirensom tih stanica. Oštećenje imunološkog nadzora povezano je s razvojem hepatocelularnog karcinoma (HCC) (Kang i sur. 2011).

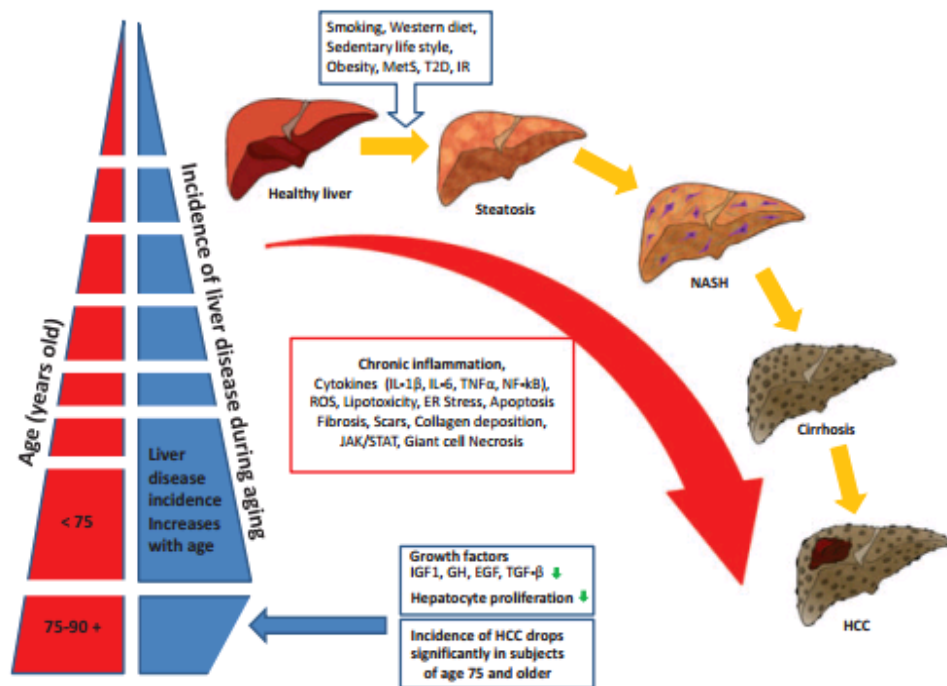
Procjenjuje se da je protok krvi u jetri kod starijih osoba smanjen za 35% -50% (Wynne i sur. 1989).

Funkcije jetre su relativno dobro očuvane kod starijih osoba. Hepatski enzimi i lipoproteinski kolesterol visoke gustoće dobro su održavani, dok se razine bilirubina mogu smanjivati s godinama zbog smanjenja koncentracije mišića i hemoglobina (Tietz i sur. 1992). Koncentracije alanin aminotransferaze (ALT) smanjuju se s dobi i kod muškaraca i kod žena (Dong i sur. 2010).

Metabolizam lijekova može se smanjiti do 30% nakon 70 godina i kod muškaraca i kod žena. Faza I metabolizma je smanjena zbog smanjenog volumena jetre i protoka krvi u jetri..



Aktivnost citokroma P450 pokazala se očuvanom (Parkinson i sur. 2004). Međutim bolesti poput bolesti jetre, malignih bolesti, traume, sepse, oštećenja bubrega dovode do smanjenja aktivnosti enzima (Wynne i sur. 2005).



Slika 19. dob kao čimbenika rizika za pojavu jetrene steatoze i masne jetre (Sheedfar i sur. 2013)

preuzeto sa [onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/accel.12128](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/accel.12128). 23.06.2019.

Dob pacijenta je često razmatrana kao jedan od čimbenika rizika za pojavu jetrene steatoze i masne jetre (slika 19).

Prema jednoj studiji 12,2% pacijenata u trećem desetljeću života imalo je NAFLD naspram 25,5% u šestom, a s godinama raste i progresija prema fibrozi te mortalitet (Chalasan i sur. 2012) .

Mast se nakuplja u jetri kao rezultat višestrukih abnormalnosti metabolizma lipida u jetri. Nakupljanje masnih kiselina i poremećaj njihova metabolizma dovodi do steatoze. Steatoza je

praćena staničnom prilagodbom hepatocita i promjenama signalnih putova, a to ih čini podložnima narušavanjem strukture hepatocita, upali i fibrozi (Rombouts i Marra, 2010) .

Termin nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) opisuje stanje akumulacije masti u jetri bez prisustva prekomjerne konzumacije alkohola i ostalih specifičnih uzročnika jetrene steatoze.

O njenoj pojavi možemo govoriti kad infiltracija masnoćom pogađa preko 5% hepatocita, a unos alkohola je manji od 20 g dnevno i nema dokaza o prisutnosti drugih karakterističnih uzročnika bolesti jetre.

NASH (engl. Non-Alcoholic Steatohepatitis) pokazuje sklonost prema progresiji fibroze s visokom stopom rizika za progresivnu i fibrozu i cirozu jetre. Oko 8-26% pacijenata sa NASH razvije cirozu jetre koja je visok faktor rizika za razvitak hepatocelularnog karcinoma (HCC) (Podrini i sur. 2013).

Kod akutne bolesti jetre nije preporučeno uvođenje hipolipemika i potrebno je pričekati da dođe do faze kompenzacije, a nadalje uputno je koristiti lijek koji se ne akumulira npr. pravastatin ili rosuvastatin. Kod većine pacijenata masna jetra je udružena s bolestima koje značajno povećavaju ukupan kardiovaskularni rizik (šećerna bolest tipa 2, metabolički sindrom, hiperlipidemija) pa značajan broj pacijenata s masnom jetrom čini ciljnu skupinu za primjenu statina. Pacijenti s masnim oštećenjem jetre često se otkrivaju povećanjem vrijednosti jetrenih enzima bez drugih simptoma.

Kod ciroze jetre učinak prvog prolaza je znatno smanjen i može dovesti do povećanih koncentracija lijekova u sistemske cirkulaciji.

Prilikom početka terapije statinom kod pacijenata s oštećenom funkcijom jetre treba uzeti u obzir:

- da su statini kontraindicirani kod progresivne bolesti jetre te u pacijenata s dekompenziranom cirozom i akutnim zatajenjem jetre

- da je potreban oprez kod pacijenata s poremećajem izlučivanja žuči (npr. kod primarne bilijarne ciroze) zbog smanjenog metabolizma statina i slučajeva rhabdomiolize kod uzimanja lovastatina

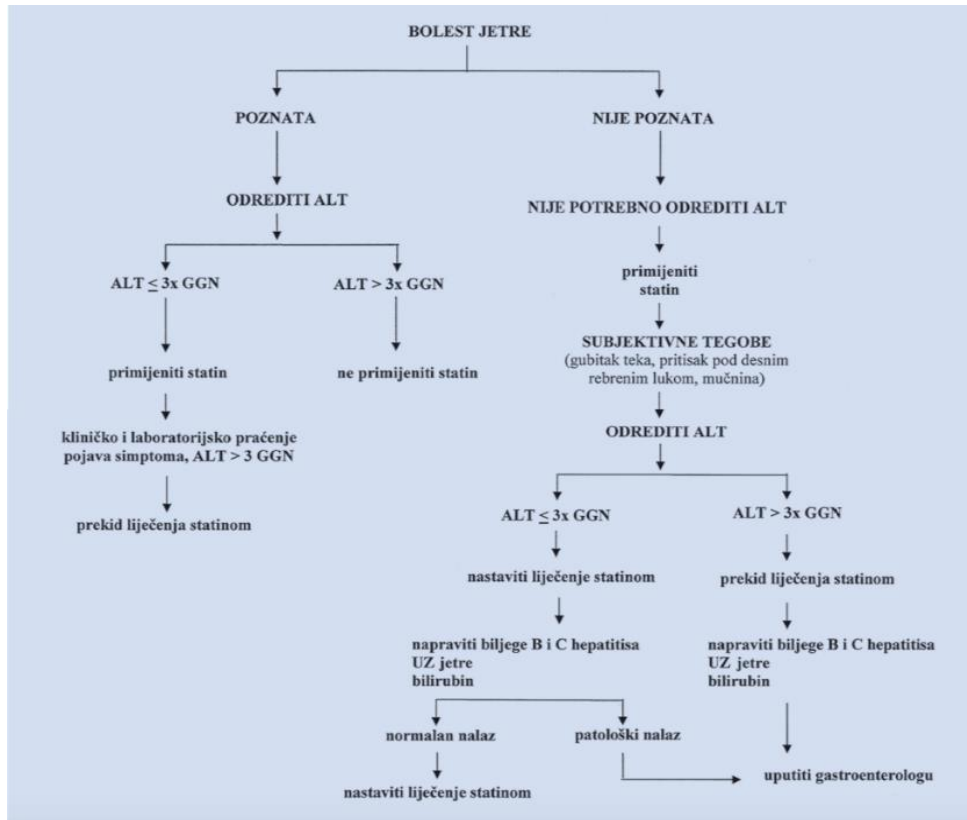
- početak terapije nižom dozom statina te dozu povećavati ovisno o vrijednostima transaminaza

- izbor statina koji se ne metabolizira opsežno u jetri (npr. pravastatin, rosuvastatin)

- provjeru učinkovitosti i utjecaj na vrijednosti transaminaza unutar 4-12 tjedana. Doza može biti povećana ako LDL-C ostaje povišen i ako se vrijednosti transaminaza ne povisuju. Za pacijente koji ne dosegnu ciljne vrijednosti LDL-C i kod kojih je daljnje snižavanje LDL-C opravdano oprezno uvodimo potentniji statin

- ako LDL-C ostaje i dalje povišen, preporučuje se dodavanje sekvestranata žučnih kiselina

- apstinenciju od alkohola ili NASH (UpToDate [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) pristupljeno 29.03.2019.)



Slika 20. Prijedlog postupanja u slučaju sumnje na statinsku hepatopatiju (UpToDate)

Kratice: GGN-gornja granica normalnih vrijednosti transaminaza (ALT,AST)

Važno je napomenuti da su mnoge studije pokazale da statini ne uzrokuju povišenje jetrenih enzima poput aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), and  $\gamma$ -glutamil transferaze (GGT) kod bolesnika koji boluju od nealkoholne masne bolesti jetre. Međutim treba naglasiti da su te studije rađene prije nego što je 2013. godine *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* izdao smjernice (*American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) lipid guidelines*) za terapiju visokim dozama statina.

Osim komorbiditeta politerapija je glavni čimbenik rizika za pojavu neželjenih djelovanja lijekova u starijih osoba (Petrović i Palčevski, 2011). Prema ranijem istraživanju Vlahović-Palčevski provedenom u Hrvatskoj, 26 % lijekova propisanih receptom bilo je propisano osobama starijim od

70 godina i svakoj je prosječno bilo propisano 7 recepata (Vlahović-Palčevski, 2004). U istraživanju Fialová i suradnika starijim pacijentima je prosječno bilo istovremeno propisano od 3 -12 različitih lijekova (Fialová i sur. 2009). U istraživanju Agostinija i suradnika na starijoj populaciji čiji je prosjek godina bio 74,5 godina zabilježeno je da su pacijenti na terapiji statinom u prosjeku na istovremenoj terapiji većim brojem lijekova nego pacijenti koji nisu na statinskoj terapiji (6.6 lijekova nasuprot 4,6 lijekova) (Agostini i sur. 2007). U istraživanju kod pacijenata na monoterapiji statinom incidencija miotoksičnosti je bila 0.1–0.5% , dok kod pacijenata na politerapiji 0.5–2.5% (Sirvent i sur. 2008).

Starost je također čimbenik rizika za oštećenje jetre izazvanog lijekovima (engl. *Drug-Induced Liver Injury – DILI*) jer su starije osobe osjetljivije na nuspojave lijekova (Danan i sur. 1993). Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima može biti blago ili čak klinički nevidljivo. Može se manifestirati po tipu hepatotoksičnog (celularnog) ili po tipu kolestatskog ili pak miješanog oštećenja. 15 – 25% fulminantnog zatajenja jetre povezuje se s hepatotoksičnim tvarima te sa smrtnim ishodom u 15 – 50% slučajeva, ako se ne primijeni transplantacija jetre. Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima može se javiti bez obzira na stanje jetre u trenutku primjene lijeka, ali postojanje oštećenja u trenutku primjene vrlo često dovodi do daljnjeg oštećenja jetre (Milić i sur. 2010). Björnsson i sur. su 2012. godine analizirali prijavljene nuspojave statina Švedskoj agenciji za nuspojave lijekova (*Swedish Adverse Reactions Advisory Committee*). U razdoblju od 1988-2010 prijavljeno je 217 različitih nuspojava statina s time da su 73 pacijenta na terapiji statinima imala oštećenje jetre. 71% posto pacijenata su imala oštećenja koja su vjerojatno bila povezana sa terapijom statinima, 19% vrlo vjerojatno, a 10% sigurno (Björnsson i sur. 2012). Prema tom istraživanju statini mogu izazvati oštećenje jetre, ali vrlo rijetko. Njihova pojavnost je 1,6 slučajeva na 100,000 pacijenata godišnje (Leise i sur. 2014).

## 5.4 STARIJA POPULACIJA, VISOKE DOZE

U našem istraživanju najpropisivaniji statini visokih doza u Hrvatskoj kod pacijenata starijih od 65. godina su: atorvastatin, rosuvastatin i simvastatin.

Nekoliko studija je analiziralo pojavnost nuspojava kod primjene visokih doza statina. U studiji Chalsanija dokazano je da su pacijenti koji su uzimali dnevnu dozu veću od 50mg statina najosjetljivija populacija za nastanak nuspojava (Chalasanani 2005).

U istraživanju Agrawala i suradnika koje je pratilo mišićne nuspojave pacijenata na terapiji atorvastatinom od 40 i 80mg pokazana je veća učestalost mijalgije kod pacijenata na terapiji atorvastatinom 80mg (Agrawal i sur. 2018).

U SPARCL studiji (engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) uočena je povećana incidencija hemoragijskog moždanog udara u bolesnika koji su uzimali 80mg atorvastatina u odnosu na placebo (Huisa i sur. 2010).

IDEAL studija je pokazala da ima više prekida terapije zbog nuspojava kod pacijenata na atorvastatinu od 80mg, nego kod pacijenata na simvastatinu od 20mg. Incidencija mijalgije je bila rijetka u obje skupine, ali ipak viša kod pacijenata na atorvastatinu od 80mg (Pedersen i sur. 2005).

U meta analizi Naci i suradnika rezultati su pokazali da su visoke doze simvastatina, atorvastatina, fluvastatina i lovastatina povezane sa povišenjem transaminaza. Simvastatin u visokim dozama je pak povezan i sa povećanjem koncentracije kreatinin kinaza. Dale i suradnici su obrađivali podatke iz randomiziranih studija na sveukupno 21 765 ispitanika. Pokazali su da su visoke doze statina (atorvastatin 80mg, simvastatin 40–80mg, lovastatin 76mg) značajnije povisivale razinu transaminaza. Također su pokazali da studije koje su pratile utjecaj visokih doza hidrofilnih i lipofilnih statina pokazuju veći utjecaj visokih doza hidrofilnih statina na povišenje razine transaminaza (Dale i sur. 2007). Najmanja učestalost povišenih transaminaza bila je u skupini bolesnika koji su primali pravastatin (Naci i sur. 2013).

Američka Food and Drug Administration (FDA) u ljeto 2011. godine analizirajući rezultate studije SEARCH (*Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*) te drugih istraživanja s intenzivnom statinskom terapijom zbog povećanja prijavljenih mišićnih nuspojava objavila je preporuku (*FDA Drug Safety Communication*), čiju poveznicu donosi i web-portal Europskog kardiološkog društva (*ESC Guidelines Dyslipidaemias*) da se doza od 80mg simvastatina više ne uključuje novim pacijentima, pa niti onima koji su ranije uzimali manju dozu.

Jedan od razloga veće potrošnje rosuvastatina je da snizuje vrijednosti LDL kolesterola (LDL-a) i ukupnoga kolesterola te povećava u krvi koncentraciju HDL kolesterola (HDL-a) za 6-12% (Brewer 2004). Samo se 10 % rosuvastatina metabolizira preko jetre te stupa u interakciju s malim brojem drugih lijekova što ga čini prikladnom terapijom za bolesnike koji uzimaju više lijekova (McTaggart 2001).

Rosuvastatin se izlučuje dominantno nepromijenjen bubrezima (2/3), stoga je potreban oprez u bolesnika s umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom te je u takvih bolesnika potrebno maksimalnu dnevnu dozu rosuvastatina reducirati na 20mg.

Već je prije spomenuto da gubitak bubrežne mase fiziološki započinje već u 5. desetljeću života i progresivno napreduje, a najveći gubitak (oko 20-30% bubrežne mase) događa se u 7. i 8. desetljeću života (Weinstein i sur. 2010). Stoga se kod starijih pacijenata treba voditi računa o dozama statina. Bolesnici s KBB ne trebaju prilagođavati dozu lijeka kod liječenja atorvastatinom i fluvastatinom (Chong i sur. 2001). Prilagodba doze je obvezna kod liječenja drugim statinima u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 mL/min (Sarnak i sur. 2015). Ako se liječenje provodi drugim statinima osim atorvastatina i fluvastatina, najsigurniji izbor je pravastatin (Tonneli i sur. 2014).

Tablica 7 prilagodba doze statina kod KBB (Chong i sur. 2001, Sarnak i sur. 2015)

LJEK	PRILAGODBA DOZE
ATORVASTATIN	- nije potrebna prilagodba - oprez kod bolesnicima koji imaju čimbenike za razvoj rabdomiolize koja je karakterizirana značajno povišenom koncentracijom kreatin kinaze (> 10x od gornje granice normale), mioglobinemijom i mioglobinurijom koje mogu dovesti do bubrežnog zatajenja
ROSUVASTATIN	- blago do umjereno oštećena funkcija bubrega: nije potrebna prilagodba - CrCl < 60 ml/min: početna doza 5 mg, doza od 40 mg kontraindicirana - teško oštećenje bubrega: primjena rosuvastatina kontraindicirana
SIMVASTATIN	- umjereno oštećenje: nije potrebna prilagodba doze - teško oštećenje (CrCl < 30 ml/min) : primjenu doza viših od 10 mg treba pozorno razmotriti te primjeniti uz oprez.
FLUVASTATIN	- Blago do teško oštećenje: nije potrebna prilagodba - CrCl < 30 ml/min: ograničena iskustva u primjeni doza > 40mg/dan ☐ potreban oprez

Iako su nuspojave prilikom liječenja statinima puno rjeđe nego kod ostalih lijekova za snižavanje kolesterola (Sarnak i sur. 2015) liječenje statinima može uzrokovati proteinuriju tubularnom inhibicijom aktivnog transporta proteina male molekularne težine. Alsheikh-Ali i suradnici te Ward i suradnici su dokazali da je rosuvastatin u višim dozama povezan sa povećanjem proteinurije i hematurije (Alsheikh-Ali i sur 2005, Ward i sur 2017), što ukazuje na povećanu mogućnost nastanka nuspojava rosuvastatina kod terapije visokim dozama. Treba naglasiti da je ta proteinurija benigno stanje (Grundy i sur. 2005). Meta analiza koja je uspoređivala statine sa placeboom pokazala je da je rizik od renalne disfunkcije veći prilikom primjene statina u usporedbi sa placeboom pri čemu je učinak rosuvastatina na renalnu disfunkciju statistički značajan (Yebyo i sur. 2018). Studija Collinsa i suradnika također ukazuje na neželjene učinke na bubrežnu funkciju tijekom liječenja statinima (Collins i sur. 2003). Zbog toga postoji velik broj prijava američkom Uredu za hranu i lijekove, posebno kod liječenja rosuvastatinom i simvastatinom.

Fibrati se ne bi smjeli uzimati zajedno sa statinima u liječenju bolesnika s KBB zbog češćih nuspojava te mogućnosti pogoršavanja prilikom liječenja već narušene bubrežne funkcije (Palmer i sur. 2014, Sarnak i sur. 2015, Harper i sur. 2008).



Smjernice Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za aterosklerozu (ESC/EAS) sugeriraju da je sama dijagnoza KBB (definirana kao GFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) indikacija za liječenje statinima, budući da se radi o skupini vrlo visokog rizika za razvoj bolesti srca i krvnih žila (Catapano i sur. 2016.). Smjernice Američkog kardiološkog koledža i Američkog udruženja za srce (engl. *American College of Cardiology / American Heart Association - ACC/ AHA*) ne izdaju takvu preporuku (Stone i sur. 2014). Smjernice Američke Nacionalne udruge za lipide (engl. *National Lipid Association - NLA*) iz 2015. godine preporučuju procjenu kategorije kardiovaskularnog rizika, a zatim liječenje do željenih ciljnih vrijednosti non-HDL (ukupni kolesterol – HDL kolesterol) i LDL kolesterola. Prema NLA smjernicama svi bolesnici sa stadijem bolesti 3B i 4 se smatraju bolesnicima visokog rizika i trebaju biti liječeni statinima do ciljnih vrijednosti non-HDL kolesterola (Stone i sur. 2015). Australске smjernice o utjecaju sniženja lipida na oštećene bubrege (engl. *Kidney Health Australia – Caring for Australians with Renal Impairment - KHA-CARI*) preporučuju liječenje svih bolesnika s blagim i umjerenim KBB sa statinom i kombinacijom statin/ezetimib bez obzira na kardiovaskularni rizik (Palmer i sur. 2014).

Prema studiji Lipid lowering in liver and chronic kidney disease (Herrick i sur. 2014) primjena statina u pacijenata koji su na dijalizi se ne preporučuje.

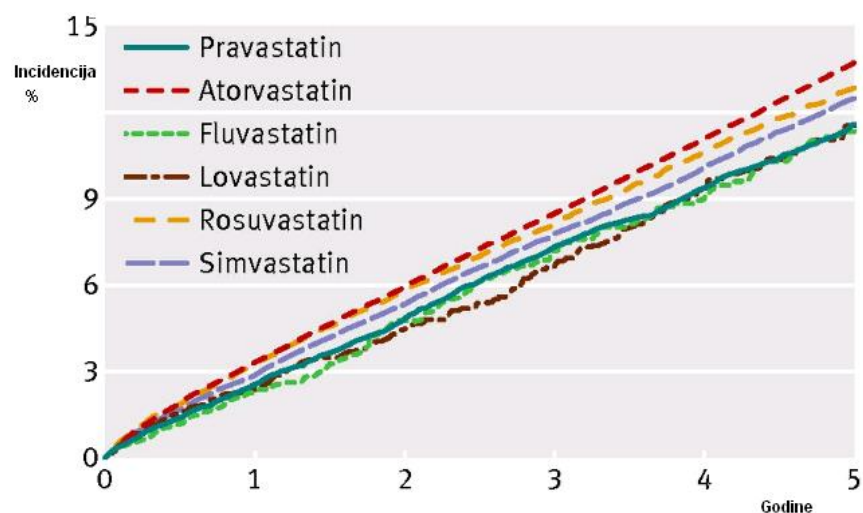
Kod bolesnika s KBB koji su na dijalizi, KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) smjernice ne preporučuju započinjanje liječenja statinima ili statin/ezetimibom. Međutim, kod bolesnika koji su već na terapiji statinima ili statin/ezetimibom ne postoji preporuka o prestanku liječenja (Wanner i sur. 2014).

Jedine smjernice koje se odnose na bolesnike s transplantiranim bubregom su KDIGO smjernice i one preporučuju liječenje statinima svih bolesnika s transplantiranim bubregom, bez obzira na dob jer liječenje statinom smanjuje velike štetne kardiovaskularne događaje i kardiovaskularnu smrtnost. Kod bolesnika s transplantiranim bubregom treba obratiti pažnju na interakcije lijekova, posebno statina i imunosupresivnih lijekova (ciklosporin, takrolimus).

Istovremena terapija ciklosporina sa atorvastatinom, simvastatinom ili lovastatinom je kontraindicirana, dok doze rosuvastatina ne smiju biti veće od 5mg, a fluvastatina 20mg.

Bolesnicima s transplantiranim bubregom koji ne podnose statine predlaže se liječenje ezetimibom kao drugi izbor (Abbud-Filho i sur. 2007). Kombinacija statin/ezetimib je također moguća opcija u liječenju, ako ciljna vrijednost nije dostignuta visokim dozama statina zbog nuspojava (Tonelli i sur. 2003, Sarnak i sur. 2015, Holdaas i sur. 2003).

Kod pacijenata na statinima zabilježen je i povećani rizik od dijabetesa, također češće kod starijih pacijenata te kod onih pacijenata koji uzimaju veće doze ili potentnije statine (Sattar i sur. 2010). U meta analizi Albertona i suradnika zabilježeno je da je upotreba rosuvastatina povezana sa povećanom pojavom dijabetesa (Alberton i sur. 2012).



Slika 21. Incidencija (broj novih slučajeva) dijabetesa

Najveća incidencija je bila za atorvastatin (30.70 slučajeva /1000 pacijenata/godišnje) i rosuvastatin (34.21 slučajeva /1000 pacijenata/godišnje) u usporedbi sa pravastatinom (22.64 slučajeva /1000 pacijenata/godišnje). Simvastatin (26.22 slučajeva /1000 pacijenata/godišnje), fluvastatin (21.52 slučajeva /1000 pacijenata/godišnje) i lovastatin (21.80 slučajeva /1000 pacijenata/godišnje) (Aleesa i sur. 2013)

Aleesa i sur. su pratili pacijente starije od 66 godina koji nikad nisu bolovali od dijabetesa. Pratili su uvođenje nove terapije za dijabetes, propisivanje test traka za glukozu u krvi ili dijagnozu u

bazi podataka dijabetesa u Ontariju (Ontario Diabetes Database). Oni su zabilježili statističko značajno povećanje incidencije dijabetesa melitusa 2 kod pacijenata na atorvastatinu, rosuvastatinu i simvastatinu u odnosu na pravastatin. S druge strane terapija fluvastatinom ili lovastatinom nije bila povezana sa povećanim rizikom (Aleesa i sur. 2013).

U istraživanju Garcia i suradnika broj pacijenata na visokim dozama statina se povećao 1,2X (Garcia i sur. 2015) dok se u istraživanju Ofori – Asenso i suradnika povećao nešto više odnosno 1,7x (Ofori – Asenso i sur. 2018). U studiji Gadzova i suradnika broj pacijenata se povećao 4x (Gadzhanova i sur. 2014).

## 5.5 SPOL

U našem istraživanju dokazano je da kod svih grupa pacijenta na statinskoj terapiji prevladavaju žene.

U mnogim istraživanjima je dokazan utjecaj spola na nuspojave. U meta-analizi Hsu i suradnika koja je uključila 6 velikih studija o terapiji statinima pokazala je da je pojava mijalgije (6,8-11,3%) i prekid terapije uslijed nuspojava je bio veći kod žena (3,2-15,1%) (Hsue i sur. 2015).

U ranije spomenutoj studiji SPARCL, incidencija pojave mijalgije viša je kod žena (6,7 vs 4,6%) isto kao i incidencija povišenih jetrenih enzima (1,39 vs 0,56%) (Silleesen i sur. 2008. godina).

U studiji Sinzingerta i suradnika te studijama Golomba i suradnika miopatija kao najčešća nuspojava statina najviše je zabilježena kod žena te starijih pacijenata na statinima (Golomb i sur. 2012 i 2014, Sinzinger i sur. 2002.).

U studiji Schecha i suradnika 2006. godine učestalost pojave rabdomiolize bila 2x veća kod žena nego kod muškaraca (Schech i sur 2007).

Većina metaanaliza je pokazala da žene imaju veću incidenciju pojave dijabetesa koji je pak glavna kategorija za uvođenje terapije statinima (Culver i sur 2012).

U PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) studiji čak kod 25% žena starijih od 70 godina na terapiji statinima prijavljen je značajniji porast pojave novih onkoloških bolesti (Shepherd i sur. 2002).

Budući da je u našem istraživanju dokazan veći broj žena na terapiji visokim dozama statina uslijed toga postoji povišeni rizik od nuspojava.

## 6 ZAKLJUČCI:

---

2015. godine potrošnja svih statina je 106,52 DID. Najpropisivaniji statini su atorvastatin (61% ukupne potrošnje), simvastatin (19%) i rosuvastatin (14%).

Od svih pacijenata koji su na terapiji statinima, na terapiji visokim dozama statina je bilo 8% pacijenata koji su stariji od 65 godina. Ti su pacijenti najosjetljivija populacija za nastanak i razvoj nuspojava. 46% ih je bilo na terapiji atorvastatinom, 19% na rosuvastatinu, a po 17% na simvastatinu i fluvastatinu.

U Hrvatskoj u 2015 godini 53% pacijenata na statinima je starije od 65 godina te i u toj populaciji postoji viši rizik od nuspojava.

Kod svih grupa pacijenta na statinskoj terapiji prevladavaju žene.

Najveći udio u potrošnji visokih doza ima fluvastatin.

Rosuvastatin ima najmanji udio u potrošnji visokih doza statina kod starijih od 65 godina u ukupnoj potrošnji i u potrošnji starijih od 65 godina.

PS Bjelovar ima najveći udio, dok PS Vinkovci ima najmanji udio u potrošnji visokih doza statina i visokih doza statina kod starijih od 65 godina u ukupnoj potrošnji te visokih doza statina kod starijih od 65 godina u potrošnji starijih od 65 godina.

PS Šibenik ima najveći udio, dok PS Virovitica ima najmanji udio u potrošnji visokih doza statina kod starijih od 65 godina u ukupnoj potrošnji visokih doza statina.

Ovim radom se pokazao veliki udio rizične starije populacije na terapiji statinima i visokorizične skupine pacijenata na terapiji visokim dozama statina. Zbog stalnog porasta potrošnje statina i povećanja starije populacije važno je retrospektivno popratiti kroz duži vremenski period trend propisivanja statina toj najrizičnijoj skupini pacijenata te utvrditi povezanost propisivanja

visokih doza sa prevalencijom nuspojava. S druge strane treba obratiti pozornost na potrebu dodatnog praćenja te skupine pacijenata i faktora rizika nuspojava statina. Na taj način bi se još dodatno poboljšala skrb pacijenata na statinskoj terapiji.

## 7 REFERENCE:

---

1. www.dzs.hr. pristupljeno 23.01.2019.
2. Mrđen S. Projekcije stanovništva Republike Hrvatske do 2031. godine: mogu li migracije ublažiti buduće negativne demografske trendove?. *Migracijske i etničke teme*, 2004, (1), 63–78..
3. Čulig J. Farmakoterapija u starijih bolesnika. *Medicus*, 2005; 14(2), 257–260
4. Garcia MJ, Reinoso RF, Sanchez Navarro A, Prous JR. Clinical pharmacokinetics of statins. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*.2003;25:457–481.
5. Mangoni A, Jackson H. Age related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol*, 2003; 57, 6–14.
6. Macolić Šarinić V. Primjena lijekova u starijoj dobi. *Medicus*, 2002; 11(1), 93–99
7. Duraković Z. Hipersaturacija i otrovanje lijekovima u starijoj dobi. *Medicus*, 2005; 14(2), 261–272.
8. Veering BT, Burm AG, Souverijn JH, Serree JM, Spierdijk J. The effect of age on serum concentrations of albumin and alpha 1-acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;29(2):201–206.
9. Gom I, Fukushima H, Shiraki M, Miwa Y, Ando T, Takai K, Moriwaki H. Relationship between serum albumin level and aging in community-dwelling self-supported elderly population. *Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*.2007;;53(1):37-42.
10. Cameron JS, Macias Núñez JF eds. *Renal Function and Disease in Elderly*. Butterworth-Heinemann, New York 1987; 3-26.
11. Bax L, van der Fraaf Y, Rabelink AJ, Algra A, Beutler JJ, Mali WP; SMART Study Group. Influence of atherosclerosis on age-related changes in renal size and function. *Eur J Clin Invest* 2003; 22:34-40.
12. Tada S, Yamagashi J, Kobayashi H, Hata Y, Kobari T. The incidence of simple renal cysts by computed tomography, *Clin Radiol*. 1983; 34:437-439.
13. Zhou YJ, Laszik ZG, Silva FG, anatomical changes in the aging kidney.U: MacíasNúñez JF, Cameron JS, Oreopulos DG. *The aging kidney in health and disease*. New York: Springer; 2008, str. 39-54.
14. Hommos MS, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging.*J Am Soc Nephrol*. 2017;28(10):2838–2844.
15. Wang X, Vrtiska TJ, Avula RT, Walters LR, Chakkera HA, Kremers WK, Lerman LO, Rule AD. Age, kidney function, and risk factors associate differently with cortical and medullary volumes of the kidney. *Kidney Int* 85; 2014.677–685.
16. Li M, Nicholls KM, Becker GJ. Glomerular size and global glomerulosclerosis in normal Caucasian donor kidneys:effect of aging and gender. *J Nephrol* 2002; 15:614- 19.
17. Morrisey PE, Yango AF, Renal transplantation:older recipients and donors. *Clin Geriatr Med* 2006; 22:687-707.
18. National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, clasiffication, and stratification. *Am J Kidney* 2002;39:266.
19. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2013, 61:57-66.
20. Dowling TC, Matzke GR, Murphy JE, Burckart GJ Evaluation of renal drug dosing: prescribing information and clinical pharmacist approaches. *Pharmacotherapy* 2010; 30:776-86.
21. Germin Petrović D, Vlahović-Palčevski V. Propisivanje lijekova starijim osobama. *Medicina flumensis*, 2011; 47(1), 15–28.

22. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Sci* 2001; 292.
23. Božina N. Farmakogenetika varfarina u kliničkoj praksi. *Biochemia Medica* 20. 2010; 33-44
24. Božina N Farmakogenetika u kliničkoj praksi. *Liječničke novine* 120. 2013; 76-81
25. Soulaïdopoulos, Stergios, Nikiphorou, Dimitroulas, Theodoros, Kitas. *The Role of Statins in Disease Modification and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis* 2018.
26. Chapman MJ, McTaggart F. Optimizing the pharmacology of statins: characteristics of rosuvastatin. *Atheroscler.* 2002; 2: 33-37
27. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update, *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2005; 19,117–125.
28. Charland SL, Agatep BC, Herera V, Schrader B, Frueh FW, Ryvkin M, et al. Providing patients with pharmacogenetic test results affects adherence to statin therapy: results of the Additional KIF6 Risk Offers Better Adherence to Statins (AKROBATS) trial. 2013.
29. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Therapeut* 2012;92: 414-17.
30. Gadarla M, Kearns AK, Thompson PD. Efficacy of Rosuvastatin (5mg and 10mg) Twice a Week in Patients Intolerant to Daily Statins. *Am J Cardiol* 101. 2008 ;1747-1748.
31. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P i sur. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
32. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-81.
33. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med* 2011;365(4):285-7.
34. Larosa JC, Grundy SM, Waters DD i sur. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
35. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP i sur. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
36. Nissen SE. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Cardiol* 2005;96(5A):61F-68F.
37. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I i sur. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
38. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
39. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
40. Waters D, Schwartz GG, Olsson AG. The myocardial ischemia reduction with acute cholesterol lowering (MIRACL) trial: a new frontier for statins? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:111-4.
41. Brown Wv, Bays HE, Hassman DR, McKenney J, Chitra R, Hutchinson H, Miller E. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double blind, 52-week trial. *Am Heart J.* 2002; 144 2002;1036-1043
42. Pasternak Pasternak RC, Smith SC, Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Stroke.* 2002; 33:2337–41.



43. Argov Z. Statins and the neuromuscular system: a neurologist's perspective. *Eur J Neurol.* 2014; 22:31–36.
44. Moßhammer D, Schaeffeler E, Schwab M, Mörike K. Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 78:454–466.
45. Bilić E, Žagar M. Slabost zdjelične muskulature u odrasloj dobi. Od miozitisa do Pompeove bolesti. U: Bilić E, Žagar M (Ur.) *Autoimune neuromuskularne bolesti.* Zagreb: Medicinska naklada, 2015; str. 31–58.
46. ESC/EAS Guidelines for the Management of dyslipidemias.
47. Needham M, Fabian V, Knezevic W, et al. Progressive myopathy with up-regulation of MHCI associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord.* 2007;17:194–200.
48. Mammen AL, Amato AA: Statin myopathy: a review of recent progress. *Curr Opin Rheumatol,* 2010, 22, 644–650.
49. Alfirevic A, Neely D, Armitage J, et al. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(4):470–476.
50. Baer AN, Wortmann RL: Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. *Curr Opin Rheumatol,* 2007, 19, 67–73.
51. Sirvent P, Mercier J, Lacampagne A: New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity. *Curr Opin Pharmacol,* 2008, 8, 333–338.
52. Lorkowska B, Ch<sup>3</sup>opicki S, Marcinkiewicz E, Gryglewski RJ: Statins rise cytoplasmic calcium level [Ca<sup>2+</sup>] in cultured endothelial cells. *Pol J Pharmacol,* 2004, 56, 313–318.
53. Sirvent P, Mercier J, Lacampagne A: New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity. *Curr Opin Pharmacol,* 2008, 8, 333–338.
54. Dirks AJ, Jones KM: Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. *Am J Physiol Cell Physiol,* 2006, 291, C1208–C1212.
55. Kobayashi M, Kaido F, Kagawa T, Itagaki S, Hirano T, Iseki K: Preventive effects of bicarbonate on cerivastatin-induced apoptosis. *Int J Pharm,* 2007, 341, 181–188.
56. Meador BM, Huey K: Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise. *Muscle Nerve,* 2010, 42, 469–476.
57. Brewer HB Jr, Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol.* 2003;92:23K–29K.
58. Kuncel RW: Agents and mechanisms of toxic myopathy. *Curr Opin Neurol,* 2009, 22, 506–515.
59. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;11:1–23.
60. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca<sup>2+</sup> signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol.* 1999;126:1205–1213.
61. Xia F, Xie L, Mihic A, Gao X, Chen Y, Gaisano HY, Tsushima RG. Inhibition of cholesterol biosynthesis impairs insulin secretion and voltage-gated calcium channel function in pancreatic beta-cells. *Endocrinology.* 2008;149:5136–5145.
62. Sadighara M, Amirshardost Z, Minaiyan M, Hajhashemi V, Naserzade P, Salimi A, Seydi E, Pourahmad J. Toxicity of atorvastatin on pancreas mitochondria: a justification for increased risk of diabetes mellitus. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017;120:131–137.
63. Brault M, Ray J, Gomez YH, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism.* 2014;63:735–745.
64. Robinson JG. Statins and diabetes risk: How real is it and what are the mechanisms? *Current Opinion in Lipidology.* 2015; 26(3), 228–235.
65. Abel ED, Peroni O, Kim, JK, Kim Y, Boss O, Hadro E, Kahn B. Adipose selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature.* 2001; 409(6821), 729–733.
66. Nakata M., Nagasaka S., Kusaka I., Matsuoka H., Ishibashi S., Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): Implications in glycaemic control. *Diabetologia.* 2006; 49(8), 1881–1892.

67. Takaguri A, Satoh K, Itagaki M, Tokumitsu Y, Ichihara K. Effects of atorvastatin and pravastatin on signal transduction related to glucose uptake in 3T3L1 adipocytes. *J Pharmacol Sci.* 2008;107:80–89.
68. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Harats D. Intolerance to statins: mechanisms and management. *Diabetes Care.* 2013;36(suppl 2):S325–S330.
69. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J.* 2018;39:2526–2539.
70. Wood WG, Eckert GP, Igbavboa U, Muller WE. Statins and neuroprotection: a prescription to move the field forward. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1199:69–76.
71. Fong CW. Statins in therapy: understanding their hydrophilicity, lipophilicity, binding to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, ability to cross the blood brain barrier and metabolic stability based on electrostatic molecular orbital studies. *Eur J Med Chem.* 2014;85:661–674.
72. Asellus P, Nordstrom P, Jokinen J. Cholesterol and CSF 5-HIAA in attempted suicide. *J Affect Disord.* (2010) 125:388–92.
73. De Berardis D, Conti CM, Serroni N, Moschetta FS, Carano A, Salerno RM, et al. The role of cholesterol levels in mood disorders and suicide. *J Biol Regul Homeost Agents.* (2009) 23:133–40
74. Shrivastava S, Pucadyil TJ, Paila YD, Ganguly S, Chattopadhyay A. Chronic cholesterol depletion using statin impairs the function and dynamics of human serotonin(1A) receptors. *Biochemistry.* (2010) 49:5426–35.
75. Posvar EL, Radulovic LL, Cilla DD, Whitfield LR, Sedman AJ. Tolerance and pharmacokinetics of single-dose atorvastatin, a potent inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 1996;36:728–731
76. Pardridge WM. Drug transport across the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:1959–72.
77. Posvar EL, Radulovic LL, Cilla DD, Whitfield LR, Sedman AJ. Tolerance and pharmacokinetics of single-dose atorvastatin, a potent inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 1996;36:728–31.
78. Leppien E, Mulcahy K, Demler TL, Trigoboff E, Opler L. Effects of statins and cholesterol on patient aggression: is there a connection? *Innov Clin Neurosci.* 2018;15:24–27.
79. Dave CV, Winterstein AG, Park H, Cook RL, Hartzema AG. Comparative risk of lipophilic and hydrophilic statins on incident depression: a retrospective cohort study. *J Affect Disord.* 2018;238:542–546.
80. Brewer HB Jr, Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003, 92:23K–29K.
81. Robles NR, Velasco J, Mena C, Polo J, Angulo E, Espinosa J: Increased Frequency of Microalbuminuria in Patients Receiving Statins. *Clin Lipidology.* 2013;8(2):257-262.
82. Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, mansi EA, Panday V, Mansi I. Association of statin use with cataracts: a propensity score – matched analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(11):1427-1434.
83. Schooling CM, Au Yeung SL, Freeman G, Cowling BJ. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med.* 2013;11:57.
84. Mortensen MB, Falk E, Schmidt M. Twenty-Year Nationwide Trends in Statin Utilization and Expenditure in Denmark. *Circ cardiovasc Qual Outcomes.* 2017; 10(7).
85. Harrison TN, Scott RD, Cheetham TC, Chang SC, Hsu JY, Wei R, Ling Grant DS, Boklage SH, Romo-LeTourneau V, Reynolds K. Trends in statin use 2009-2015 in a large integrated health system: pre- and post-2013 ACC/AHA guideline on treatment of blood cholesterol. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018; 32:397–404.
86. www.halmed.hr pristupljeno 15.05.2019.

87. Vojvodić Ž, Štimac D. Trends in Statin Consumption and Cardiovascular Mortality in Croatia 2004–2012. *Coll Antropol.* 2014; 38-2: 73–78.
88. EudraVigilance- European database of suspected adverse drug reaction reports [www.adrreports.eu/en/search\\_subst.html](http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html) pristupljeno 31.05.2018.
89. Bjornsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol.* 2012;56(2):374–380.
90. Mirošević Skvrce N, et al. Nuspojave inhibitora 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktaze. *Lije Vje.* 2010; 132: 277-282.
91. Hartz I, Sakshaug S, Furu K, Engeland A, Eggen AE, Njřlstad I, Skurtveit S. Aspects of statin prescribing in Norwegian counties with high, average and low statin consumption – an individual-level prescription database study. *BMC Clin Pharmacology.* 2007; 7: 7-14
92. Okerson T, Patel J, DiMario S, Burton T, Seare J, Harrison DJ. Effect of 2013 ACC/AHA blood cholesterol guidelines on statin treatment patterns and low density lipoprotein cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;
93. Tran JN, Kao TC, Caglar T, et al. Impact of the 2013 Cholesterol Guideline on Patterns of Lipid-Lowering Treatment in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease or Diabetes After 1 Year. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(8):901-08
94. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard J. Risk factors for adverse drug events: a 10 year analysis. *Ann Pharmacother* 2005;39:1161-8.
95. Grimes DS, Mallick NP. Incidence of advanced chronic renal failure and the need for end-stage renal replacement treatment. *Br Med J* 1990; 301: 897–903.
96. Safian RD, textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431–42. 21.
97. Cameron JS. Nephrotic syndrome in the elderly. *semin Nephrol* 1998; 16: 319–29.
98. Lameire N, Nelde A, Hoeben H, Vanholder R. Acute renal failure in the elderly. *Geriatr Nephrol Urol* 1999;93:153-65.
99. Mizokami F, Mizuno T. Acute Kidney Injury Induced by Antimicrobial Agents in the Elderly: Awareness and Mitigation Strategies. *Drugs Aging* 2014
100. Song W, Zhang T, Pu J, Shen L, He B. Incidence and risk of developing contrast-induced acute kidney injury following intravascular contrast administration in elderly patients. *Clin Interv Aging* 2014;9:85-93.
101. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA* 2012; 308:2349-60.
102. Epstein M, Vaziri ND. Statins in the management of dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 214-23.
103. Kwan BCH, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein Metabolism and Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 1246 –1261
104. Shurraw S, Tonelli M. Statins for treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. *Perit Dial Int* 2006; 26: 523-39.
105. Corrao G, Soranna D, Casula M, Merlini L, Porcellini M, Catapano AL. High-potency statins increase the risk of acute kidney injury: Evidence from a large population-based study. *Atherosclerosis* 2014;234:224-229.
106. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the Qresearch database. *BMJ* 2010;340, 2197
107. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? *Exp Gerontol.* 2005;40:650–659.
108. Schmucker DL, Sachs H. Quantifying dense bodies and lipofuscin during aging: a morphologist’s perspective. *Arch Gerontol Geriatr.* 2002;34:249–261.
109. Jung T, Bader N, Grune T. Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1119:97–111.

110. Kang TW, Yevsa T, Woller N, Hoenicke L, Wuestefeld T, Dauch D, Hohmeyer A, Gereke M, Rudalska R, Potapova A, et al. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature*. 2011;479:547–551.
111. Wynne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OF. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology*. 1989;9:297–301.
112. Tietz NW, Shuey DF, Wekstein DR. Laboratory values in fit aging individuals--sexagenarians through centenarians. *Clin Chem*. 1992;38:1167-1185.
113. Dong MH, Bettencourt R, Barrett-Connor E, Loomba R. Alanine aminotransferase decreases with age: the Rancho Bernardo Study. *PLoS One*. 2010;5:e14254.
114. Parkinson, A.; Mudra, D.R.; Johnson, C.; Dwyer, A.; Carroll, K.M. The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2004, 199(3), 193-209.
115. Wynne, H. Drug metabolism and ageing. *J. Br. Menopause. Soc.*, 2005, 11(2), 51-56.
116. Sheedfar F, Di Biase S, Koonen D, Vinciguerra M. Liver diseases and aging: friends or foes? *Aging Cell*, 2013, (12), 950–954
117. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*, 2012, 142, 1592-1609.
118. Rombouts K, Marra F. Molecular Mechanisms of Hepatic Fibrosis in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Digest Dis*, 2010, 28, 229-235.
119. Podrini C, Borghesan M, Greco A, Paziienza V, Mazzoccoli G, Vinciguerra M. Redox homeostasis and epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19, 2737–2746.
120. UpToDate: Rosenson RS. Statins: Actions, side effects, and administration. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/statins-actions-side-effects-and-administration?search=statins%20safety&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H11](https://www.uptodate.com/contents/statins-actions-side-effects-and-administration?search=statins%20safety&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H11). Pristupljeno 29.03..2019..
121. Germin Petrović D, Vlahović-Palčevski V. Propisivanje lijekova starijim osobama. *Medicina flumensis*, 2011, 47(1), 15–28.
122. Vlahović-Palčevski V, Bergman U. Quality of prescribing for the elderly in Croatia-computerized pharmacy data can be used to screen for potentially inappropriate prescribing. *Eu J Clin Pharmacol* 2004;60:217-20.
123. Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:641– 45.
124. Agostini JV1, Tinetti ME, Han L, McAvay G, Foody JM, Concato J. Effects of statin use on muscle strength, cognition, and depressive symptoms in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2007;Mar;55(3):420-5
125. Sirvent P, Mercier J, Lacampagne A: New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity. *Curr Opin Pharmacol*. 2008; 8, 333–338.
126. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1323–1330.
127. Milić S, Mikolašević I, Marijić B, Jurinčić I, Štimac D. Pristup bolesniku sa sumnjom na jetrenu bolest. *Med fluminensis* 2010, Vol. 46, No. 2, p. 124-134
128. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol*. 2012;56:374-80.
129. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014;89:95-106.

130. Sinyavskaya L, Gauthier S, Renoux C, Dell’Aniello S, Suissa S, Brassard P. Comparative effect of statins on the risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2018; 90, e179–e187.
131. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepat* 2005; 41: 690-695.
132. Agrawal D, Manchanda SC, Sawhney JPS, Bhuwanesh KRJ, Ashwani M, Aman M, Manish K, Sharma T. To study the effect of high dose Atorvastatin 40mg versus 80mg in patients with dyslipidemia. *Ind Heart J*. 2018; 70(3): S8-S12.
133. Huisa BN, Stemer AB, Zivin JA. Atorvastatin in stroke: a review of SPARCL and subgroup analysis. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6: 229-236.
134. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005; 294(19): 2437–2445.
135. Dale KM, White CM, Henyan NN, et al. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. *Am J Med*. 2007;120: 706-712
136. Naci H, Brughts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246,955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6: 390–399.
137. Brewer HB Jr. High-density lipoproteins: a new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 387-91.
138. McTaggart F, Buckett L, Davidson R, Holdaget G, McCornick A, Schneck D, Smith G, Warwick. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol*. 2001; 87: 28B-32B.
139. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010; 17(4): 302-307.
140. Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med* 2001; 111: 390-400
141. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P i sur. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am J Kidney Dis Of J Natl Kidney Found* 2015; 65: 354-66.
142. Tonelli M, Wanner C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014; 160: 182.
143. Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, Karas RH. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis. *Circulation*. 2005; 111(23): 3051-3057.
144. Ward FL, John R, Bargman JM, McQuillan RF. Renal tubular toxicity associated with rosuvastatin therapy. *Am J of Kid Dis*. 2017; 69 (3): 473-476.
145. Grundy SM. The issue of statin safety: where do we stand? *Circulation* 2005; 111: 3016-9.
146. Yebyo HG, Aschmann HE, Yu T, Puhan MA. Should statin guidelines consider patient preferences? Eliciting preferences of benefit and harm outcomes of statins for primary prevention of cardiovascular disease in the sub-Saharan African and European contexts *BMC Cardiovasc Dis*. 2018; 18:97
147. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
148. Palmer SC, Strippoli GFM, Craig JC. KHA-CARI commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Nephrol Carlton Vic* 2014; 19: 663-6.
149. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2375-84.

150. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;
151. Catapano AL, Graham I, De Backer G i sur. 2016 ESC/ EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 Aug 27;
152. Herrick C, Litvin M, Goldberg AC. Lipid lowering in liver and chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28:339–52
153. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014; 85: 1303-9.
154. Abbud-Filho M, Adams PL, Alberú J et al. A report of the Lisbon Conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007; 83: S1-22.
155. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G, Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 98-104.
156. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P i sur. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am J Kidney Dis Of J Natl Kidney Found* 2015; 65: 354-66.
157. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG i sur. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2003; 361: 2024-31.
158. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010; 375: 735–742.
159. Alberton M, Wu P, Druyts E, Briel M, Mills EJ. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. *QJM*. 2012; 105(2): 145–157.
160. Aleesa CA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Baiju SR, Mamdani MM et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study *BMJ* 2013; 346 :f2610
161. Garcia-Gil M, Blanch J, Comas-Cufi M, Daunis-i-Estadella J, Bolibar B, Martí R, Ponjoan A, Alves-Cabreros L, Ramos R. Patterns of statin use and cholesterol goal attainment in a high-risk cardiovascular population: A retrospective study of primary care electronic medical records. *J of Clin Lipidology*. 2015; 10(1): 134-142.
162. Ofori-Asenso R, Ilomäki J, Zomer E, Curtis AJ, Zoungas S, Libela D. 10-Year Trend in Statin Use Among Older Adults in Australia: an Analysis Using National Pharmacy Claims Data *Cardiovascular Drugs and Therapy Cardiovascular Drugs and Therapy*. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018; 32(3): 265-272.
163. Gadzhanova S, Roughead E, Ilomäki J. Use of Statins in an Australian Elderly Population. *Int J Clin Cardiol*. 2014; 1(2).
164. Hsue PY, Bittner VA, Betteridge J, Fayyad R, Laskey R, Wenger NK, et al. Impact of female sex on lipid lowering, clinical outcomes and adverse effects in atorvastatin trials. *Am J Cardiol* 2015; 115(4): 447-453.
165. Sillesen H, Amarenco P, Hennericim, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke. Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008; 39: 3297-3302.

166. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, et al. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 1180-1182.
167. Golomb BA. Statins and activity: proceed with caution. *JAMA Intern Med.* 2014; 174: 1270-1272.
168. Sinzinger H, Wolfram R, Peskar BA. Muscular side effects of statins. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002; 40: 163-171.
169. Schech S, Graham D, Staffa J, Andrade, SE, La Grenade L, Burgess M, Blough, D, Stergachis A, Chan, KA, Platt, R, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 352–358.
170. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao Y, Liu S, Merriam PA, Rahilly-Tierny C, Thomas F, Berger JS, Ockene JK, Curb JD, Ma Y. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2012; 172(2) :144-52.
171. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 1623–1630.

## 8 ŽIVOTOPIS:

---

**2015. →**

poslijediplomski specijalistički studij klinička farmacija na FBF

**2001. →**

poslijediplomski doktorski studij farmaceutске znanosti na FBF

**KB Dubrava**

01.03.2018. →

specijalizant kliničke farmacije

**ZU Ljekarne Šćuric**

01.09.2015. - 25.02.2018.

farmaceut u ljekarni na pola radnog vremena

**Stomatološka poliklinika Grgurević**

18.05.2015. – 31.08.2015.

pomoćnik direktora

**ZU Vaše Zdravlje**

20.10.2014-16.05.2015

Voditelj ljekarne Branimirova

**ZU Ljekarne Lipa**

01.03.2013. - 19.10.2014.

Pomoćnik ravnatelja ZU Ljekarne Lipa

**ZU Ljekarne Lipa**

01.08.2011. – 28.02.2013.

Voditelj ljekarne Malešnica

**ZU Ljekarne Joukhadar, Ljekarna Malešnica**

01.10.2008. - 31.07.2011.

Voditelj smjene

**Ljekarna Broz-Malić (sada Ljekarna Joukhadar)**

01.11.2001. - 30.09.2008.

Voditelj smjene



**Ljekarna Filipčić**

06.11.2000. - 28.08.2001.

Farmaceut u ljekarni

**2001.**

položila stručni ispit za magistra farmacije

**1994. – 1999.**

Farmaceutsko-biokemijski fakultet u Zagrebu, smjer farmacija

**1990. – 1994.**

Škola za zdravstvene tehničare, smjer farmaceutski tehničar