

# Statini

---

**Nigović, Biljana; Fabijanić, Petra; Bačić-Vrca, Vesna**

*Source / Izvornik:* **Farmaceutski glasnik, 2007, 63, 315 - 331**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:948126>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-26**



*Repository / Repozitorij:*

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



## Statini

BILJANA NIGOVIĆ<sup>1</sup>, PETRA FABIJANIĆ<sup>1</sup>, VESNA BAČIĆ-VRCA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

<sup>2</sup>Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

### UVOD

Ateroskleroza i ishemijska bolest srca vodeći su uzroci obolijevanja i smrtnosti u razvijenim zemljama. S obzirom na to da je hiperlipidemija jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika za razvoj bolesti kardiovaskularnog sustava, prevencija i liječenje se temelje na sniženju serumske koncentracije aterogenih lipoproteina i triglicerida, kao i povišenju koncentracije antiaterogenog lipoproteina visoke gustoće.

Za prevenciju koronarnih srčanih bolesti preporučuju se promjene u prehrani i ako je potrebno, terapija antihiperlipemicima kako bi se snizila povišena koncentracija kolesterola, posebice LDLkolesterola. Dostupno je nekoliko skupina antihiperlipemika, uključujući adsorbense žučnih kiselina, nikotinsku kiselinu i njezine derivate, fibrate, statine i odnedavno inhibitore apsorpcije kolesterola (ezetimib).

Zbog svoje učinkovitosti u sniženju lipida statini su postali jedni od najčešće propisivanih i korištenih lijekova (1). Inhibicijom enzima 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduktaze smanjuju sintezu kolesterola u jetrenim stanicama. Osobe koje jednom počnu uzimati statine obično nastavljaju s terapijom do kraja života. Njihova potrošnja je danas u velikom porastu, a u nekim zemljama mogu se kupiti i bez recepta.

### POVIJESNI RAZVOJ

Japanci Endo i Kuroda započeli su 1971. potragu za spojevima koji bi smanjili sintezu endogenog kolesterola. Njihova su se istraživanja temeljila na izolaciji metabolita plijesni koji pokazuju sposobnost inhibicije enzima u svrhu blokade sinteze sterola i ostalih izoprenoida sprečavajući rast i razvoj drugih mikroorganizama. Do kraja 1973. iz gljivice *Penicillium citrinum* izoliran je i strukturno karakteriziran prvi spoj iz skupine statina, mevastatin (compactin) koji je inhibirao i enzim u ljudskoj jetri za sintezu kolesterola (2, 3).

Godine 1976. u razvoj statina uključila se i farmaceutska kuća Merck&Co. Iz gljivice *Aspergillus terreus* 1978. izoliran je lovastatin (mevinolin), prvi statin koji je prošao sva klinička istraživanja (4). Američka agencija za hranu i lijekove (Food and Drug Administration; FDA) izdaje 1987. odobrenje za stavljanje lijeka u promet.

Daljnji razvoj lijekova ove skupine temelji se na modifikaciji osnovne strukture statina kemijskim i mikrobiološkim metodama pri čemu je dobiven niz polusintetskih

(simvastatin, pravastatin) i sintetskih lijekova (fluvastatin, atorvastatin, cerivastatin te najnoviji rozuastatin i pitavastatin). Cerivastatin je 2001. povučen iz uporabe zbog nekoliko smrtnih slučajeva uslijed rhabdomiolize i zatajenja bubrega, kao posljedica interakcije s gemfibrozilom (5).

## HIPERLIPIDEMIJA

Serumski lipidi (trigliceridi, kolesterol i fosfolipidi) prenose se krvlju vezani na apoproteine. Takav kompleks lipida i apoproteina čini lipoproteinsku česticu. Apoprotein omogućuje ulazak lipoproteina u stanice vežući se za receptore na površini stanica. Lipoproteini se dijele po rastućoj gustoći na: hilomikrone, lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL), niske (LDL), srednje (IDL) i visoke gustoće (HDL). Razlike u gustoći uvjetovane su različitim udjelom pojedinih lipidnih komponenti.

Hilomikroni prenose lipide iz hrane u periferna tkiva. Lipaze hidroliziraju trigliceride iz hilomikrona, a ostatak, bogat kolesterolom, ulazi u jetru te se razgrađuje. HDL se uglavnom označava kao »dobar«, odnosno antiaterogeni lipoprotein, jer prenosi kolesterol iz perifernih tkiva u jetru. HDL ima veliku ulogu u održavanju normalnih koncentracija kolesterola u plazmi i zaštiti organizma od negativnih utjecaja ostalih lipoproteina. S druge strane, VLDL i LDL smatraju se »lošim« lipoproteinima, oni prenose lipide iz jetre u periferiju. LDL prenosi više kolesterola i najvažniji je lipoprotein uključen u proces aterogeneze.

Hiperlipidemija je povišena koncentracija lipida u plazmi, a uključuje i termine hiperkolesterolemija (povišena koncentracija kolesterola), hiperlipoproteinemija (povišena koncentracija lipoproteina) i hipertrigliceridemija (povišena koncentracija triglicerida). Povišenom se smatra ona koncentracija lipidnih tvari koja izravno utječe na porast rizika od ateroskleroze i ishemijske bolesti srca (6) (tablica 1.).

**Tablica 1.** Optimalne koncentracije serumskih lipida

Serumski lipidi	Koncentracija (mmol/L)
Ukupni kolesterol	< 5,2
LDL kolesterol	< 3,5
Ukupni trigliceridi	< 2,3
HDL kolesterol	> 0,9

Hiperlipoproteinemija može biti uzrokovana genskim čimbenicima ili može biti posljedica nekih drugih poremećaja u organizmu (šećerna bolest, hipotireoza, nefrotski sindrom, pretilost i prekomjerno konzumiranje alkohola, uzimanje nekih lijekova). U prvom slučaju govorimo o primarnoj hiperlipoproteinemiji, a u drugom o sekundarnoj hiperlipoproteinemiji.

Liječenje hiperlipidemije, posebno one povezane s neodgovarajućim prehranbenim navikama, provodi se prvenstveno smanjenjem unosa namirnica bogatih trigliceridima i kolesterolom (7). Ukoliko se dijetno liječenje pokaže nedostatnim u snižavanju plazmat-  
skih lipida, tada se može pridodati jedan od antihiperlipemičkih lijekova.

## ATEROSKLEROZA

Aterosklerotske naslage (plakovi) nastaju na oštećenim mjestima stjenke krvnih žila i sastoje se uglavnom od kolesterola i njegovih estera. Na mjestu ozljede endotela dolazi do ulaska proteina plazme (u najvećoj mjeri apoprotein B iz LDL-kolesterola) i monocita, oni prolaze stjenku endotela te dolazi do njihovog gomilanja u subendotelnom prostoru. Apoprotein B oksidacijom stvara slobodne radikale koji uzrokuju peroksidaciju lipida i razaranje receptora potrebnih za odstranjivanje LDL-a. Monociti se diferenciraju u makrofage koji u sebi nakupljaju oksidirani LDL i pretvaraju se u pjenastu stanicu punu kolesterol-estera. Proliferacijom glatkih mišićnih stanica i vezivnog tkiva stvaraju se plakovi građeni od vezivnog omotača s lipidima i raspadnutih pjenastih stanica u sredini.

Pucanjem aterosklerotskog plaka dolazi do nakupljanja trombocita i aktivacije koagulacijskih mehanizama. To uzrokuje trombozu i ishemiju. Teže oštećenje plaka može izazvati začepljenje koje dovodi do infarkta miokarda, dok ateromi u krvnim žilama mozga uzrokuju moždani udar.

S obzirom na to da je LDL-kolesterol najvažniji lipoprotein uključen u proces aterogeneze, proces nastanka aterosklerotskog plaka može se usporiti ili zaustaviti snižavanjem serumske koncentracije LDL (i ukupnog) kolesterola. Smanjenjem lipidne jezgre aterosklerotskog plaka sprječava se njegovo puknuće, unutarnje krvarenje i tromboza (8).

## KEMIJSKE ZNAČAJKE STATINA

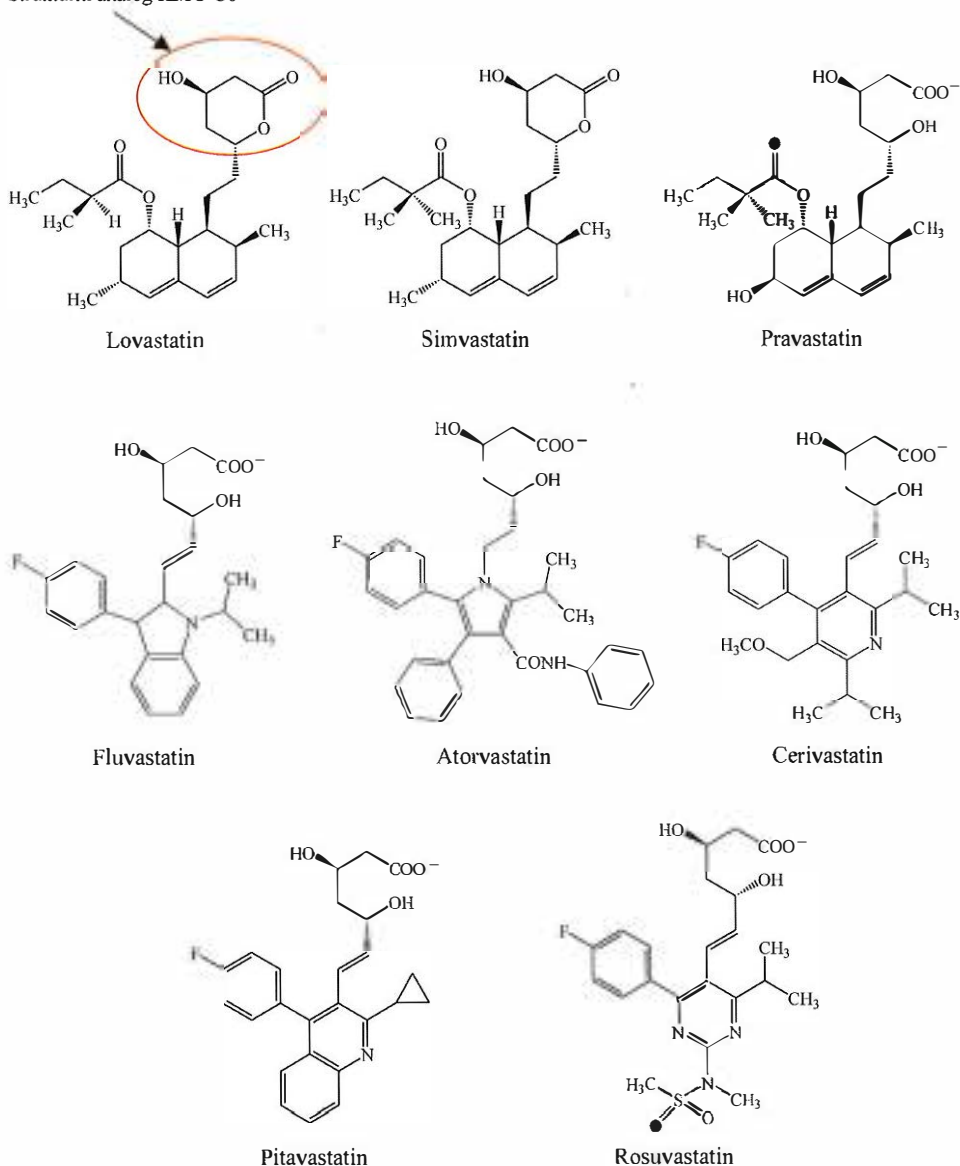
Podjela statina izvorno se temeljila na njihovom podrijetlu, pa su prema tome postojala dva tipa, statini dobiveni fermentacijom iz mikroorganizama i statini dobiveni kemijskom sintezom (9). Lovastatin je jedini prirodni statin koji se koristi u terapiji. Metaboliti drugih gljivica ne koriste se zbog slabog djelovanja i mnogobrojnih nuspojava. Svoju primjenu nalazi samo mevastatin, ali ne u terapijske svrhe već kao prirodni izvor za dobivanje pravastatina. Pravastatin je polusintetski derivat dobiven mikrobiološkom hidrosilacijom mevastatina pomoću bakterija *Streptomyces carbophyllus*. Simvastatin je polusintetski derivat lovastatina dobiven njegovom kemijskom modifikacijom (metilacijom butiril esterskog postranog lanca). Fluvastatin, atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin i pitavastatin su u potpunosti dobiveni kemijskom sintezom. Temeljna strukturna razlika između prirodnih i sintetskih statina je u promjeni hidrofobnog prstena (slika 1.).

Struktura statina može se podijeliti na tri dijela:

- strukturni analog supstrata ciljnog enzima HMG-CoA reduktaze;
- složena struktura hidrofobnog prstena (utječe na vezanje statina za enzim reduktazu);
- funkcionalne grupe vezane na prsten (određuju lipofilna svojstva lijeka, a time i mnoga farmakokinetička svojstva).

Simvastatin i lovastatin sadrže laktonski prsten koji zahtijeva metaboličku aktivaciju pa se primjenjuju kao prolijekovi. Laktonski prsten se u organizmu hidrolizira karboksijesterazama u aktivni oblik  $\beta$ -hidroksi-kiseline (10). Svi ostali statini primjenjuju se u aktivnom (hidroksikiselinskom) obliku.

Strukturni analog HMG-Co



Slika 1. Kemijske strukture statina

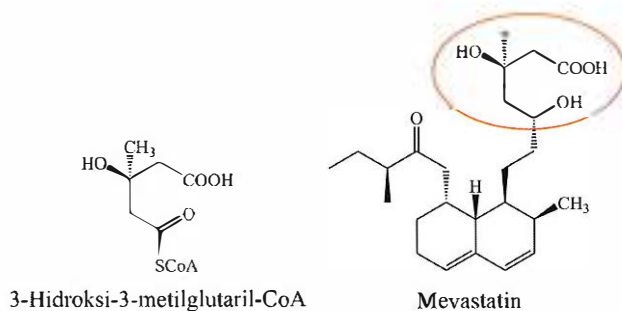
Novija podjela statina temelji se na njihovoj lipofilnosti koja izravno utječe na farma kokinetička svojstva (11) (tablica 2.). Razlika u lipofilnosti uvjetovana je strukturnim značajkama statina. Pravastatin i rosuvastatin se smatraju hidrofilnima, dok su svi ostali statini lipofilni. Simvastatin u strukturi sadrži čak dvije metilne skupine, zbog čega je on najlipofilniji.

Tablica 2. Kemijska svojstva statina

Podrijetlo	Lovastatin	Simvastatin	Pravastatin	Fluvastatin	Atorvastatin	Cerivastatin
	mikrobiološko	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

## MEHANIZAM DJELOVANJA

Statini su strukturni analozi HMG-CoA (slika 2.). Njihov afinitet vezanja za enzim HMGCoA reduktazu je znatno veći od afiniteta vezanja prirodnog supstrata (oko 10 000 puta veći za mevastatin) i stoga djeluju kao reverzibilni kompetitivni inhibitori HMG-CoA reduktaze (12). HMG-CoA reduktaza katalizira odlučujući korak u sintezi kolesterola, prevođenje HMG-CoA u mevalonsku kiselinu. Aktivnost enzima regulirana je količinom kolesterola negativnom povratnom spregom.



Slika 2. Strukturna sličnost HMG-CoA i statina

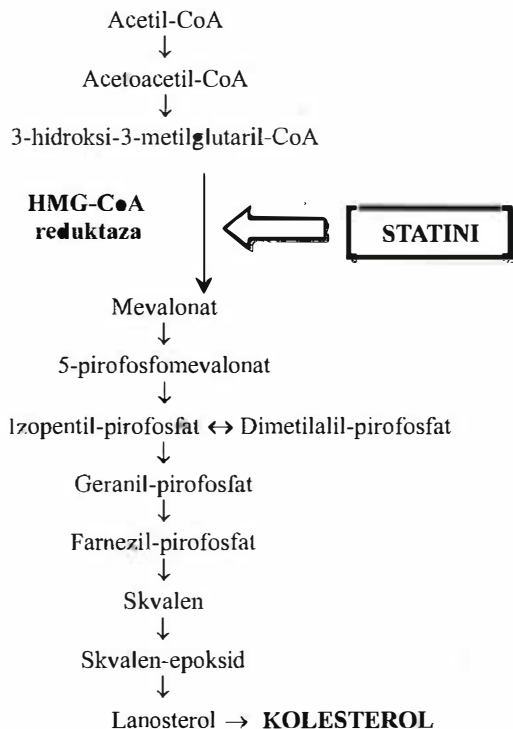
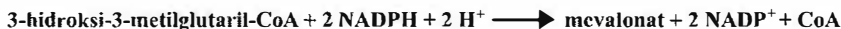
Kolesterol je sastavni dio membrane svakog eukariota i kao takav neophodan je za ljudski organizam. U sklopu stanične membrane kolesterol služi za kontrolu njene fluidnosti, a slobodni kolesterol unutar stanice prethodnik je u sintezi steroidnih hormona (progesteron, testosteron, estradiol, kortizol) i žučnih kiselina.

Kolesterol u krv dolazi iz egzogenih izvora, intestinalnom apsorpcijom iz hrane i endogenih izvora sintezom u stanicama organizma. Sinteza kolesterola se odvija najvećim dijelom u stanicama jetre (hepatocitima) i malim dijelom u epitelnim stanicama crijeva preko puta mevalonske kiseline (slika 3.) koji je osim za produkciju kolesterola odgovoran i za sintezu drugih lipidnih faktora potrebnih organizmu (13).

3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A nastaje kondenzacijom acetyl-CoA i acetoacetyl-CoA kataliziranom HMG-CoA sintezom. HMG-CoA se stvara u citosolu i mitohondrijima stanica jetre. U mitohondrijima taj međuprodukt služi kao prethodnik ketonskih tijela, a u citosolu za prevođenje u mevalonat i sintezu kolesterola.



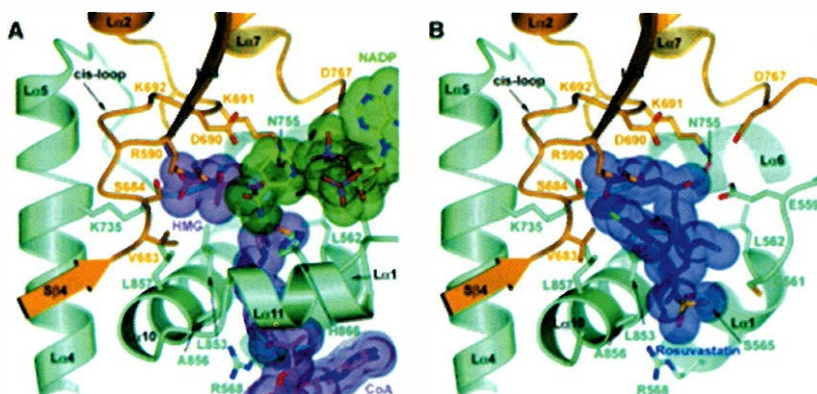
Produkcija mevalonske kiseline počinje vezanjem HMG CoA za enzim. Zatim slijedi vezanje kompleksa enzim-supstrat za nikotinamid dinukleotid fosfat (NADPH). Dvije molekule NADPH se pri tome oksidiraju u NADP·CoA, a HMG·CoA se reducira u mevalonat, prekursor kolesterola:



**Slika 3.** Shematski prikaz sinteze kolesterola

Statini inhibiraju enzim vežući se na njegovo aktivno mjesto čime sterički sprečavaju vezanje supstrata za enzim (14). Mjesto vezanja supstrata na enzimu je hidrofobni džep, koji se u prisutnosti statina modificira tako da omogućuje pristup i vezanje njihovog hidrofobnog prstena.

Proučavanjem kristalnih struktura aktivnog mjesta enzima vezanog za šest različitih statina otkriveno je da postoje određene razlike u načinu vezanja pojedinih statina za enzim HMG-CoA reduktazu. Kod atorvastatina i rosuvastatina uočena je dodatna vodikova veza koja se ne pojavljuje prilikom vezanja ostalih statina, a za rosuvastatin je karakteristična još i polarna interakcija s aktivnim mjestom, stoga rosuvastatin ima najviše vezanih interakcija s enzimom. Na slici 4. prikazano je vezanje HMG-CoA i rosuvastatina za enzim HMG-CoA reduktazu. S obzirom na to da je rosuvastatin dokazano najdjelotvorniji od šest navedenih statina (tablica 3.), pretpostavlja se da na potentnost lijeka izravno utječe jačina vezanja za enzim (9).



Slika 4. Kompleks enzim – HMG-CoA (A) i enzim – rosuvastatin (B)

Tablica 3. Usporedba djelovanja statina na različite lipidne frakcije

	Lova- statin	Simva- statin	Prava- statin	Fluva- statin	Atorva- statin	Rosu- vatin
Sníženje LDL kolesterola (%)*	34	41	34	24	50	63
Porast HDL kolesterola (%)*	9	12	12	8	6	10
Sníženje triglicerida (%)*	16	18	24	10	29	28

\* mjereno kod pacijenata s hiperkolesterolemijom nakon uzimanja dnevne doze 40 mg pojedinog statina

Brzina sinteze i količina nastalog endogenog kolesterola ovisi o količini kolesterola koji se apsorbira iz hrane. Regulacija koncentracije kolesterola u plazmi vrši se mehanizmom negativne povratne sprege. Visoke koncentracije kolesterola u stanicama potiskuju nastajanje HMG-CoA reduktaze čime se inhibira daljnja sinteza kolesterola i smanjuju sintezu LDL-receptora sprečavajući tako ulazak novog kolesterola iz plazmatskog LDL-a.

Inhibicijom HMG-CoA reduktaze smanjuje se sinteza kolesterola u hepatocitima. Zbog smanjene količine kolesterola unutar stanice dolazi do ekspresije LDL-receptora na staničnoj membrani hepatocita. Povećan broj LDL-receptora na staničnoj membrani hepatocita omogućuje znatno veći promet LDL-a iz krvi u stanice što uzrokuje smanjenje koncentracije kolesterola u krvi (15). Statini također smanjuju plazmatsku koncentraciju triglicerida i VLDL-a, dok koncentracija HDL-a obično raste 8-10% što se smatra vrlo poželjnim.

Dokazano je da statini usporavaju razvoj i potiču regresiju koronarne ateroskleroze smanjenjem lipidne jezgre aterosklerotskog plaka što smanjuje broj novih lezija i potpunih okluzija. Time je bitno smanjen rizik od moždanog udara i ishemijskog napada u usporedbi s netretiranim pacijentima s hiperkolesterolemijom (16). Neka istraživanja



pokazuju da uzimanje statina i snižavanje razine kolesterola smanjuje rizik od razvijanja Alzheimerove bolesti, a primjenjuju se i kod posttransplantacijske hiperlipidemije u pacijenata koji uzimaju imunosupresive (17).

Svi se statini koriste za snižavanje ukupnog kolesterola i LDL kolesterola u plazmi kod pacijenata s primarnom hiperkolesterolemijom i miješanom hiperlipoproteinemijom. Indikacije za primjenu pojedinih statina, temeljene na smjernicama FDA-a, prikazane su u tablici 4.

**Tablica 4.** Indikacije za primjenu inhibitora HMG-CoA

Indikacija	Lova- statin	Simva- statin	Prava- statin	Fluva- statin	Atorva- statin
Sniženje TC	X	X	X	X	X
LDLC	X	X	X	X	X
TG		X	X	X	X
ApoB		X	X	X	X
Povišenje HDLC		X	X	X	X
Pacijenti s obiteljskom hiperkolesterolemijom		X			X
Pacijenti s povišenim ili normalnim ukupnim kolesterolom, sniženim ili normalnim LDL-C te povišenim serumskim TG		X	X		X
Pacijenti s povišenim kolesterolom bez postojeće CHD -za prevenciju infarkta miokarda			X		
Pacijenti s povišenim kolesterolom i postojećom CHD -za usporenje ateroskeroze	X		X	X	
Pacijenti s povišenim kolesterolom i postojećom CHD -za prevenciju infarkta miokarda		X	X		
Pacijenti sa pretrpljenim infarktom miokarda i normalnom razinom kolesterola u krvi -za prevenciju ponovnog infarkta miokarda			X		
Primarna prevencija infarkta miokarda i nestabilne angine kod pacijenata bez simptomatske CHD i prosječnim ili lagano povišenim TC i LDL-C te sniženim HDLC	X				

TC - ukupni kolesterol (total cholesterol), LDL-C - lipoprotein niske gustoće (low density lipoprotein - cholesterol), TG - trigliceridi, ApoB - apoprotein B, HDL-C - lipoprotein visoke gustoće (high density lipoprotein - cholesterol), CHD - koronarna srčana bolest (coronary heart disease).

## FARMAKOKINETIKA

### Apsorpcija

Svi se statini brzo apsorbiraju i postižu maksimalnu koncentraciju u plazmi unutar četiri sata (18). Cerivastatin i fluvastatin se gotovo potpuno apsorbiraju nakon oralne primjene, dok je apsorpcija pravastatina i lovastatina nešto slabija (tablica 5.). Uzrok slabe intestinalne apsorpcije pravastatina je njegov hidrofilni karakter. Takva hidrofilna molekula teško prolazi kroz stjenku crijeva.

Optimalno vrijeme uzimanja statina je navečer prije spavanja kad je najintenzivnija sinteza endogenog kolesterola. To se posebno odnosi na statine s kratkim vremenom poluraspada (manje od 3 sata), dok je djelotvornost atorvastatina i rosuvastatina neovisna o vremenu primjene zbog njihovog dugog  $t_{1/2}$ .

Utjecaj hrane na apsorpciju pojedinih statina je različit (9). Lovastatin se bolje apsorpira uzimanjem s hranom, oprečno tome, apsorpcija i biodostupnost atorvastatina, fluvastatina i pravastatina se uzimanjem s hranom smanjuje. Hrana ne pokazuje učinak na apsorpciju simvastatina i rosuvastatina.

**Tablica 5.** Farmakokinetički parametri statina

	<b>Lova- statin</b>	<b>Simva- statin</b>	<b>Pravav- statin</b>	<b>Fluva- statin</b>	<b>Atorva- statin</b>	<b>Rosuva- statin</b>
Doziranje	10–80 mg	5–80 mg	5–40 mg	20–80 mg	10–80 mg	5–40 mg
Bioraspoloživost	5%	5%	18%	25%	12%	20%
$t_{MAX}$ (h)	2–4 h	1–3 h	1,0–1,5 h	0,6–1,0 h	1–2 h	5 h
$t_{1/2}$ (h)	2,5–3,5 h	1,9–3,0 h	1,8–3,0 h	3 h	14–15 h	19 h
Vežanje na proteine plazme	> 95%	> 95%	40–55%	> 98%	> 98%	88%
Izlučivanje jetrom	> 70%	80%	66%	68%	> 70%	72%
Izlučivanje bubregom	< 13%	< 13%	20%	< 6%	< 3%	28%
CYP metabolizam izoenzimi	+ 3A4	+ 3A4	-	+ 2C9	+ 3A4	+ 2C9

### Distribucija

Bioraspoloživost statina nakon oralne primjene izrazito je različita. Kreće se od 5% za lovastatin i simvastatin pa do više od 60% za cerivastatin i pitavastatin. Bioraspoloživost je jedan od osnovnih farmakokinetičkih parametara i uglavnom je dobar pokazatelj učinkovitosti lijekova, međutim s obzirom na to da je ciljni organ za statine jetra, bioraspoloživost je svojstvo koje se ne može izravno povezati s njihovom djelotvornosti. Značajniji pokazatelj je efikasnost prvog prolaza kroz jetru, jer se dio lijeka metabolizira u jetri prije ulaska u opću cirkulaciju.

Statini su relativno hepatoselektivni. To je vrlo važna osobina s obzirom na to da djeluju kao inhibitori HMG-CoA reduktaze, a glavna endogenog kolesterola se sintetizira u jetri. Na mehanizam hepatoselektivnosti utječu lipofilne karakteristike pojedinih statina. Lipofilni statini se apsorbiraju pasivnom difuzijom kroz membrane hepatocita, dok je primarni mehanizam prvog prolaza hidrofilnih statina kroz jetru aktivni prijenos putem proteinskih nosača. Taj aktivni prijenos hidrofilnih statina, primjerice rosuvastatina i pravastatina uzrok je većoj hepatoselektivnosti i manjoj apsorpciji u perifernim stanicama (19).

Svi statini, osim pravastatina, su u velikoj mjeri vezani na proteine plazme pa su nevezane frakcije lijeka izrazito male. Mala količina slobodnog lijeka u plazmi uzrok je i njihovoj maloj farmakološkoj aktivnosti. Iako je koncentracija nevezanog pravastatina u plazmi relativno visoka u odnosu na ostale statine, njegov hidrofilni karakter sprečava prekomjernu distribuciju u tkiva.

### Metabolizam

Statini se metaboliziraju većim dijelom citokromom P450 (CYP450). Taj metabolički put posebno je značajan za lipofilne statine koji u velikoj mjeri podliježu oksidacijskim reakcijama na citokromu P450 (20). Izoenzim CYP3A4 ima važnu ulogu u aktivaciji prolijekova simvastatina i lovastatina, jer se na njemu odvija i metabolizam laktonskog prstena (prevodenje u  $\beta$ -hidroksi kiselinu). Laktonski prolijekovi se prevode u aktivni oblik i enzimatskom hidrolizom nespecifičnim karboksiesterazama u crijevnoj stjenci. Zbog toga varijacije u aktivnosti karboksiesteraza mogu utjecati na individualni odgovor na terapiju statinima.

Pravastatin i rosuvastatin zbog hidrofilnosti ne podliježu metabolizmu putem citokroma P450 već se metaboliziraju enzimatski u jetrenom citosolu (21).

Povećana inhibitorna aktivnost na HMGCoA reduktazu uočena je kod statina koji posjeduju aktivne metabolite. Glavni aktivni metaboliti simvastatina koji su prisutni u ljudskoj plazmi su  $\beta$ -hidroksikiselina i njeni 6'-hidroksi, 6'-hidroksimetil i 6'-egzometilen derivati. Aktivni metaboliti atorvastatina su 2-hidroksi i 4-hidroksi-atorvastatin koji ukupno vrijeme inhibicije enzima produljuju čak na 20–30 sati (22).

### Eliminacija

Eliminacija se nakon metabolizma u jetri vrši uglavnom putem žuči. Zbog toga je jetrena disfunkcija rizičan faktor za nastanak miopatije inducirane statinima. Hidrofilni statini (pravastatin) koji zaobilaze metabolički put preko citokroma P450 izlučuju se uglavnom nepromijenjeni jetrom i bubrezima.

### NEŽELJENI UČINCI

Statini se uglavnom dobro podnose i ozbiljne nuspojave su vrlo rijetke. Blage i prolazne nuspojave koje se mogu pojaviti uključuju bolove u trbuhu, nadutost, opstipaciju, proljev, glavobolju, vrtoglavicu i opću slabost.

Primjena svih statina povezana je s rizikom nastanka miopatije, koja može napredovati do rhabdomiolize, te u konačnici rezultirati zatajenjem bubrega (23). Rizik nastanka miopatije povećan je pri visokim vrijednostima inhibicijske aktivnosti HMG-CoA reduktaze u plazmi. Učestalost pojave miopatije je relativno mala (u 1 od 1000 bolesnika), ovisna je o dozi, kao i o mogućim interakcijama s drugim lijekovima koje dovode do inhibicije metabolizma statina i povećanja njihove koncentracije u plazmi.

Često se zapaža i reverzibilan porast serumskih transaminaza i kreatin fosfokinaze. Taj porast koncentracija jetrenih enzima je uglavnom asimptomatski, a javlja se kao posljedica miopatije ili rhabdomiolize povezane s istodobnom primjenom ciklosporina, gemfibrozila, eritromicina i nikotinske kiseline.

## INTERAKCIJE

Od šest statina registriranih u Hrvatskoj, najveći broj klinički značajnih interakcija imaju lovastatin, simvastatin te atorvastatin, zatim slijede fluvastatin i pravastatin s najmanjim brojem interakcija. Ovaj je redoslijed uvjetovan farmakokinetičkim svojstvima pojedinih statina (tablica 5). Naime, većina interakcija statina je farmakokinetičke prirode i to u fazi metabolizma, osim kod interakcije s antikoagulansima kada ova nastaje dijelom i u fazi distribucije. To je ujedno i jedina značajna interakcija statina s drugim lijekovima kada se ne mijenja njihova koncentracija u plazmi, već koncentracija drugog interaktanta. Posebno se izdvaja interakcija između statina i fibrata koja je opisana kod svih lijekova ove skupine i neovisna je o njihovim farmakokinetičkim svojstvima. Opisati će se najznačajnije interakcije statina s drugim skupinama lijekovima.

### *Azolni antifungici*

Itrakonazol, ketokonazol i flukonazol su snažni inhibitori CYP3A izoenzima. Istovremena primjena s nekim od statina, koji koriste isti metabolički put (lovastatin, simvastatin i atorvastatin), dovodi do značajnog porasta njihove koncentracije u plazmi, čime se povećava rizik nastanka rhabdomiolize (24, 25, 26). Ovakvu kombinaciju lijekova svakako treba izbjeći, a kada je to nužno azolne antifungike moguće je primjenjivati s fluvastatinom ili pravastatinom (27, 28).

### *Inhibitori proteaze*

Inhibitori proteaze (ritonavir, indinavir, nelfinavir) su supstrati i inhibitori CYP3A4 enzima. Istovremena primjena lovastatina ili simvastatina s ovom skupinom lijekova značajno povećava površinu ispod krivulje (AUC), primjerice kod lovastatina za čak tri puta (29). Opisanoj kombinaciji lijekova potrebno je izbjegavati zbog velikog rizika nastanka rhabdomiolize. Preporučeno je koristiti pravastatin ili fluvastatin kod bolesnika s AIDS-om.

### *Makrolidni antibiotici*

Istovremena primjena telitromicina s inhibitorima HMGCoA reduktaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (lovastatin i simvastatin, većim dijelom i cerivastatin) rezultirati

će višestrukim povećanjem njihove koncentracije u plazmi i miopatijom (30). Iako su eritromicin, klaritromicin i azitromicin slabi inhibitori CYP3A izoenzima, njihova istovremena primjena s inhibitorima HMG-CoA reduktaze također nije preporučljiva (31). Ako zamjena makrolidnih antibiotika s drugim antibiotikom nije moguća, preporuča se prekinuti primjenu ovih statina za vrijeme terapije makrolidima.

### *Imunosupresivi*

Ciklosporin A i takrolimus se metaboliziraju u jetri i tankom crijevu pomoću CYP3A4. Zbog toga se vjerojatnost nastanka interakcija kod istovremene primjene sa statinima može podijeliti u tri skupine. U prvu skupinu s najvećim rizikom za nastanak interakcije s klinički značajnim posljedicama spadaju lovastatin, simvastatin i atorvastatin (32, 33). Fluvastatin se više od 90% metabolizira putem CYP2C9 enzima. Iako dolazi do laganog porasta njegove koncentracije u plazmi kod istodobne primjene sa ciklosporinom, nisu opisane nuspojave, te se njihova istodobna primjena ne smatra rizičnom. Pravastatin zaobilazi mikrosomalni metabolizam putem CYP enzima i uglavnom se eliminira nepromijenjen, stoga inhibicija CYP3A4 enzima neće mijenjati njegovu koncentraciju u plazmi (18).

### *Fibrati*

Interakcija između statina i fibrata – gemfibrozila, zaslužuje posebnu pažnju zbog složenosti mehanizma nastanka, kao i zbog činjenice da svaki od ovih lijekova može imati za nuspojavu miopatiju. Fibrati mogu oštetiti funkciju jetre i smanjiti hepatski klirens statina, povećavajući tako njihovu koncentraciju u plazmi. Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre nikako ne bi smjeli primati ovu kombinaciju lijekova, kao ni bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega budući se fibrati uglavnom izlučuju renalnim putem. Utvrđeno je da gemfibrozil povećava koncentraciju simvastatina u plazmi bez inhibicije CYP3A4 enzima (34). Ova je interakcija nažalost, opisana između gemfibrozila i svih statina, te je farmakodinamičke i farmakokinetičke prirode (35). Istodobnu primjenu treba izbjeći, no ako je ona nužna potrebno je dozu statina smanjiti, te pratiti vrijednosti serumske kreatin fosfokinaze.

### *Derivati nikotinske kiseline*

Nije poznat točan mehanizam koji stoji u pozadini interakcije između statina i nikotinske kiseline. Kod 2% bolesnika, koji primaju ovu kombinaciju lijekova, javlja se miopatija. Dakle, učestalost ove nuspojave tada se značajno povećava. Nije opisana takva interakcija s fluvastatinom i pravastatinom (36).

### *Kumarinski antikoagulansi*

Posljedica ove interakcije je povećanje koncentracije varfarina u plazmi, tako da je ponekad potrebna prilagodba doze varfarina. Čini se da su dva mehanizma uključena u nastanak ove farmakokinetičke interakcije. Prvi bi bio inhibicija metabolizma varfarina, koji je racemična smjesa R i S enantiomera. S-enantiomer se primarno metabolizira pomoću CYP2C9, dok se R-enantiomer metabolizira putem CYP3A4. Kako se lovastatin,

simvastatin, atorvastatin i fluvastatin (ne i pravastatin) široko vezuju za proteine plazme (tablica 5), potiskuju varfarin s vezujućih mjesta i tako povećavaju njegovu slobodnu frakciju u krvi (37).

### *Blokatori kalcijevih kanala*

Verapamil i diltiazem su slabi inhibitori CYP3A4 enzima, te je interakcija između njih i statina, koji se istim putem metaboliziraju, umjerenog kliničkog značenja (18).

### *Rifampicin*

Tuberkulostatik rifampicin povećava metabolizam statina putem indukcije CYP3A4 enzima, što može imati za posljedicu smanjenje koncentracije i kliničke učinkovitosti statina. U studiji na deset zdravih dobrovoljaca ispitivan je učinak rifampicina u dozi od 600 mg dnevno kroz pet dana na jednu dozu simvastatina od 40 mg. Utvrđeno je smanjenje površine ispod krivulje (AUC) simvastatina i njegovog aktivnog metabolita za oko 90% (38).

Treba spomenuti interakciju između statina, koji se metaboliziraju putem CYP3A4 enzima i furanokumarina dihidroksibergamotina (DHB) prisutnog u grejpu. DHB može značajno povećati serumsku koncentraciju simvastatina, lovastatina i atorvastatina. Kako količina prisutnog DHB varira ovisno o vrsti grejpa, rezultat interakcije nije moguće točno predvidjeti. Potrebno je izbjegavati istovremeno uzimanje takvih statina sa sokom grejpa, pogotovo u većoj količini (39, 40).

## **ANALITIČKE METODE ZA ODREĐIVANJE STATINA**

Analitička metodologija nužna je za razumijevanje i prosudbu kliničkih učinaka statina, ispitivanje njihove čistoće i utvrđivanje kakvoće, kao i za razvoj novih ljekovitih tvari iz skupine statina. Iako su inhibitori HMGCoA reduktaze strukturno slični, razvijene su različite analitičke metode za njihovo određivanje zbog razlika u topljivosti i stabilnosti.

Analitički postupci za određivanje statina su:

### *Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti*

Većina metoda za određivanje statina u plazmi temelji se na tekućinskoj kromatografiji visoke djelotvornosti obrnutih faza (41). Statini se najčešće detektiraju mjerenjem apsorpcije u UV području (42, 43) te rjeđe mjerenjem intenziteta fluorescencije (44). Za određivanje statina i njihovih metabolita primjenjuje se LC/ESI-MS/MS tehnika (engl. *liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry*) (45, 46). Tom tehnikom može se pratiti biotransformacija laktonskih oblika simvastatina i lovastatina u aktivni oblik (47), a dobivaju se i najniže granice detekcije svih statina ( $0,7-10 \text{ pg mL}^{-1}$ ). Prije injiciranja uzoraka u kromatografski sustav provode se postupci predobrade uzorka, a ponekad i derivatizacije analita. U većini ispitivanja rabe se unutarnji standardi koji povećavaju točnost kromatografskih metoda. Obično se koristi jedan od statina, što sličnije strukture ispitivanom uzorku.



Analitički postupci u Europskoj farmakopeji i USP (The United States Pharmacopoeia) za određivanje sadržaja i utvrđivanje čistoće lovastatina, simvastatina i pravastatina, kao i fluvastatina (USP) temelje se na tekućinskoj kromatografiji s UV detekcijom ( $\lambda=238-305$  nm) (48, 49).

### Plinska kromatografija

U analitici statina rijetko se primjenjuje plinska kromatografija, i to samo vezana s masenom spektroskopijom (GC-MS). Razvijene metode su vrlo osjetljive za određivanje terapijskih koncentracija u plazmi, ali postupci zahtijevaju složenu prethodnu obradu uzorka i obveznu derivatizacija analita (50).

### Kapilarna elektroforeza

U literaturi je opisan postupak za određivanje simvastatina i lovastatina u farmaceutskim oblicima micelarnom elektrokinetičkom kromatografijom (51), kao i postupak određivanja razgradnih oksidacijskih produkata lovastatina kapilarnom elektroforezom (52).

### UV spektrofotometrija

UV spektrofotometrija, kao jednostavna i jeftina metoda, pogodna je za određivanje statina u ljekovitim oblicima (53). Primjenom derivativne metode povećana je selektivnost te se metoda uspješno koristila za određivanje lovastatina u prisutnosti različitih antioksidansa (54). Granice detekcije spektrofotometrijskih metoda za statine kreću se od 0.74 do 0.81  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

### Elektrokemijske metode

Vrlo osjetljive i brze elektrokemijske metode primijenjene su za određivanje statina u farmaceutskim dozirnim oblicima i tjelesnim tekućinama (55, 56). Osim razvoja novih analitičkih metoda, rezultati ovih istraživanja dali su doprinos u razjašnjenju redoks reakcija kojima podliježu statini tijekom njihove metaboličke razgradnje.

## STATINI REGISTRIRANI U HRVATSKOJ

U Hrvatskoj je trenutno registrirano šest statina odobrenih od Agencije za lijekove i medicinske proizvode (tablica 6.). U svijetu je osim statina navedenih u tablici registriran još pitavastatin (odobren u Japanu 2003.).

**Tablica 6.** Statini registrirani u Republici Hrvatskoj

Nezaštićeno ime	Godina odobrenja FDA	Zaštićeno ime lijeka	Proizvođač
Lovastatin	1987	Artein	Lek
Simvastatin	1991	Statex	Pliva
		Simvax	Jadran Galenski Laboratorij
		Astax	Farmal
		Vasilip	Krka
		Lipex	Merck Sharp & Dohme
		Protecta	Belupo
		Simcard	Cipla
Pravastatin	1991	Statikard	Pliva
		Statim	Belupo
Fluvastatin	1993	Lescol	Novartis Pharmaceuticals
Atorvastatin	1996	Atorvox	Pliva
		Tulip	Lek
		Atoris	Krka
		Sortis	Pfizer
Rosuvastatin	2003.	Crestor	AstraZeneca

## Statins

by B. Nigović, P. Fabijanić, V. Bačić-Vrca

### S u m m a r y

Statins represent the most efficient drugs for the treatment of hypercholesterolemia. They competitively inhibit the enzyme HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) reductase, a rate-limiting enzyme, which catalyzes the conversion of hydroxymethylglutarate to mevalonate, an early and rate limiting step in the biosynthesis of cholesterol. The statin class of cholesterol-lowering drugs has been introduced since 1987. Lovastatin is derived from *Aspergillus terreus*. Whereas simvastatin and pravastatin are produced by semi-synthetic processes, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin and rosuvastatin are completely synthetic compounds. Statins are now among the most frequently prescribed drugs. Although all statins share a common mechanism of action, they differ in terms of their chemical structures, pharmacokinetics profiles, and lipid-modifying efficacy. Lipid-modifying interventions have been shown to decrease the risk of coronary disease both in patients with hypercholesterolemia and in those with relatively normal levels of low-density lipoprotein cholesterol.

This review summarizes the differences of chemical structures and pharmacokinetic properties of statins and emphasizes their clinically important drug interactions and analytical methods for the determination of statins in biological fluids and pharmaceutical dosage forms.

## Literatura – References

1. D. W. Kaufmann, J. P. Kelly, L. Rosenberg, T. E. Anderson, A. A. Michell, J. Am. Med. Assoc. **287** (2002) 33–344.
2. A. Endo, J. Kuwoda, J. Antibiot. **29** (1976) 841–843, 1346–1348.
3. A. Endo, J. Lipid Research. **33** (1992) 1569–1578.
4. A. W. Alberts, J. Chen, G. Kuron, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **77** (1980) 3957–3961.
5. G. Alexandridis, G. A. Pappas, M. S. Elisaf, Am. J. Med. **109** (2000) 261–262.
6. R. Walker, C. Edwards, Klinička farmacija i terapija (urednici hrvatskog izdanja V. Božikov, V. Bačić-Vrca), Školska knjiga, Zagreb, 2004, 327–343.
7. G. De Backer, E. Ambrosioni, K. Borch-Johnsen, et al., Eur. Heart J. **24** (2003) 1601–1610.
8. D. J. Maron, S. Fazio, M. F. Linton, Circulation **101** (2000) 207–213.
9. M. Schachter, Fundamental & Clinical Pharmacology **19** (2004) 117–125.
10. S. Vickers, C. A. Duncan, K. P. Vyas, et al., Drug Metab. Dispos. **18** (1990) 476–483.
11. B. A. Hamelin, J. Turgeoun, TIPS, **19** (1998) 36–37.
12. E. S. Istvan, J. Deisenhofer, Science **292** (2001) 1160–1164.
13. A. Corsini, S. Bellocsta, R. Baetta, R. Fumagalli, R. Paoletti, F. Bernini, Pharmacol. Ther. **84** (1999) 413–428.
14. N. Campobasso, M. Patel, I. E. Wilding, H. Kallender, M. Rosenberg, M. N. Gwynn, J. Biol. Chem. **279** (2004) 44883–44888.
15. D. R. Illingworth, J. A. Tobert, Clin. Ther. **16** (1994) 366–385.
16. M. Davidson, P. P. Toth, Prog. Cardiovasc. Dis. **47** (2004) 73–104.
17. J. K. Liao, Int. J. Cardiol. **86** (2002) 5–18.
18. M. Igel, T. Sudhop, K. vonBergmann, Eur. J. Clin. Pharmacol. **57** (2001) 357–364.
19. H. Lennernas, G. Fager, Clin. Pharmacokinet. **32** (1997) 403–425.
20. M. Bottorff, P. Hansten, Arch. Intern. Med. **160** (2000) 2273–2280.
21. K. Nezasa, K. Higaki, M. Takeuchi, M. Nakano, M. Koike, Xenobiotica **33** (2003) 379–388.
22. W. Jacobsen, B. Kuhn, A. Soldner, et al. DrugMetab. Dispos. **28** (2000) 1369–1378.
23. D. A. Sica, T. W. Gehr, Am. J. Geriatr. Cardiol. **11** (2002) 48–55.
24. P. J. Neuvonen, K. M. Jalava, Clin. Pharmacol. Ther. **60** (1996) 54–61.
25. R. Gilad, Y. Lampl, Clin. Neuropharmacol. **22** (1999) 295–297.
26. T. Kantola, K. T. Kivisto, P. J. Neuvonen, Clin. Pharmacol. Ther. **64** (1998) 58–65.
27. K. T. Kivisto, T. Kantola, P. J. Neuvonen, Br. J. Clin. Pharmacol. **46** (1998) 49–53.
28. P. J. Neuvonen, T. Kantola, K. T. Kivisto, Clin. Pharmacol. Ther. **63** (1998) 332–341.
29. C. J. Fichtenbaum, J. G. Gerber, S. L. Rosenkranz et al., AIDS **16** (2002) 569–577.
30. Ketek (telithromycin) US prescribing information. Aventis Pharmaceuticals, Inc. February, 2005.
31. J. W. Grunden, K. A. Fisher, Ann. Pharmacother. **31** (1997) 859–863.

32. C. L. Corpier, P. H. Jones, W. N. Suki, E. D. Lederer, M. A. Quinones, S. W. Schmidt, J. B. Young, *JAMA* **260** (1988) 239–241.
33. H. C. Maltz, D. L. Balog, J. S. Cheigh, *Ann. Pharmacother.* **33** (1999) 1176–1179.
34. J. T. Backman, C. Kyrklund, K. T. Kivisto, J. S. Wang, P. J. Neuwonen, *Clin. Pharmacol. Ther.* **68** (2000) 122–129.
35. C. Kyrklund, J. T. Backman, M. Neuwonen, P. J. Neuwonen, *Clin. Pharmacol. Ther.* **73** (2003) 538–544.
36. W. R. Garnett, *Am. J. Health. Syst. Pharm.* **52** (1995) 1639–1645.
37. E. Grau, M. Perella, E. Pastor, *Lancet* **347** (1996) 405–406.
38. C. Kyrklund, J. T. Backman, K. T. Kivisto, M. Neuwonen, J. Laitila, P. J. Neuwonen, *Clin. Pharmacol. Ther.* **68** (2000) 592–597.
39. J. J. Lilja, K. T. Kivisto, P. J. Neuwonen, *Clin. Pharmacol. Ther.* **66** (1999) 118–127.
40. D. G. Bailay, G. K. Dresser, *Am. J. Cardiovasc. Drugs* **4** (2004) 281–297.
41. S. Ertuk, A. Onal, S. M. Cetin, *J. Chromatogr. B.* **793** (2003) 193–205.
42. L. Y. Ye, P. S. Firby, M. J. Moore, *Ther. Drug Monit.* **22** (2000) 737–741.
43. B. C. Kim, E. Ban, J. S. Park, Y. K. Song, C. K. Kim, *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **27** (2004) 3089–3102.
44. S. AlRawithi, R. F. Hussein, A. Alzahrani, *Ther. Drug Monit.* **25** (2003) 88–92.
45. X. S. Miao, C. D. Metcalfe, *J. Chromatogr. A* **998** (2003) 133–141.
46. V. Borek-Dohalsky, B. Barrett, B. Nemeč, I. Ulc, I. Jelinek, *Anal. Bioanal. Chem.* **386** (2006) 275–285.
47. D. Mulvana, M. Jemal, S. Coates-Pulver, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **23** (2000) 851–866.
48. *European Pharmacopoeia 5th ed.*, Council of Europe, Strasbourg, 2004, 2413
49. *The United States Pharmacopoeia 29 rd rev.*, USP Convention Inc., 2005.
50. M. J. Morris, J. D. Gilbert, J. K. Hsieh, B. K. Matuszewski, H. G. Ramjit, W. F. Bayne, *Biol. Mass Spectrom.* **22** (1993) 1–8.
51. M. K. Sircivasu, A. N. Raju, G. O. Reddy, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **29** (2002) 715–721.
52. S. J. Rajh, S. Kreft, B. Strukelj, F. Vrečer, *Croat. Chem. Acta* **76** (2003) 263–268.
53. N. Erk, *Anal. Lett.* **36** (2003) 2699–2711.
54. C. K. Markopoulou, J. E. Koundourellis, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **33** (2003) 1163–1173.
55. M. Xu, J. Song, *Microchim. Acta* **148** (2004) 183–189.
56. B. Nigović, *Anal. Bioanal. Chem.* **372** (2006) 582–586.

Primljeno 19. prosinca 2006.