

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO - BIOKEMIJSKI FAKULTET

Martina Kalan

**ČIMBENICI VARIJABILNOSTI UČINKOVITOSTI ROSUVASTATINA**

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO - BIOKEMIJSKI FAKULTET

Martina Kalan

**ČIMBENICI VARIJABILNOSTI UČINKOVITOSTI ROSUVASTATINA**

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2015.

PSS studij: Razvoj Lijekova

Mentor rada: prof. dr. sc. Nada Božina, dr. med.

Specijalistički rad obranjen je dana 1. lipnja 2015. u Maloj predavaonici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta u Zagrebu, Domagojeva 2, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. **Vesna Bačić Vrca**  
Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet
2. Izv.prof.dr.sc. **Nada Božina**  
Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet
3. Prof.dr.sc. **Jelena Filipović-Grčić**  
Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima \_\_87\_\_ listova.

Rad je izrađen na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Razvoj Lijekova pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Nade Božine.

*Zahvaljujem prof. dr. sc. Nadi Božini na ukazanom povjerenju, strpljenju, stručnom vodstvu, dobroj volji i vremenu koji je izdvojila za izradu ovog specijalističkog rada.*

## SAŽETAK

Bolesti krvnih žila vodeći su uzrok pobola i smrtnosti u većini razvijenih zemalja. U Republici Hrvatskoj ateroskleroza, također predstavlja veliki javnozdravstveni problem, te su dijagnoze kao što su akutni infarkt miokarda, ishemijska bolest srca i moždani udar vodeći uzroci smrtnosti. Glavni cilj u borbi protiv bolesti srca i krvnih žila je sprječavanje nastanka aterosklerotičkih nakupina, prevencijom i liječenjem čimbenika rizika. Ukoliko je došlo do nastanka aterosklerotičkih nakupina, cilj je prevencija posljedica ateroskleroze, pretvaranjem nestabilne nakupine u stabilnu, gdje su od velike pomoći lijekovi za smanjenje lipida u krvi. Hiperlipidemija, poremećaj kojeg karakterizira povišena koncentracija lipida u plazmi, utječe na porast rizika od ateroskleroze.

Statini su skupina lijekova koji se koriste prvenstveno za prevenciju i liječenje kardiovaskularnih bolesti. Statini su inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A-reduktaze, enzima koji je ključan u sintezi kolesterola. Uz svoje dobre farmakološke učinke statini mogu izazvati i različite nuspojave. Učinkovitost lijeka i razvoj nuspojava određeni su različitim čimbenicima kao što su dob i spol bolesnika, funkcija jetre i bubrega, prehrambene navike, konkomitantne bolesti i lijekovi te farmakogenetička predispozicija. Među najčešćim nuspojavama statina su oštećenja mišićnih i/ili jetrenih stanica. 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 CK i potencijalnim ugrožavanjem funkcije bubrega, (rabdomioliza).

Miopatije su, uz povećanje jetrenih transaminaza najčešći razlog nepropisivanja statina ili prekida njihove primjene. Pojedini statini se međusobno razlikuju prema mehanizmu biotransformacije, tj. prema metaboličkim enzimima koje koriste, to su prvenstveno citokromi P450(CYP) i transportni proteini iz superporodica ABC i SLC. U studijama je dokazano da u razvoju nuspojava statina bitnu ulogu imaju metabolički i transportni kapacitet pojedinca na kojeg između ostalog utječu genetička predispozicija, te konkomitantne bolesti, lijekovi i hrana. Rosuvastatin se tek manjim dijelom metabolizira putem CYP2C9 i CYP2C19, stoga ne stupa niti u značajnije interakcije na razni enzima. Značajnu ulogu u prijenosu i eliminaciji

rosuvastatina imaju organski anionski transportni polipeptid OATP1B1, kodiran genom *SLCO1B1*, te *ABCG2*, čija varijabilnost u ekspresiji i funkciji bitno utječe na varijabilnost farmakokinetičkih parametara, te na učinkovitost odnosno nuspojave rosuvastatina. Istraživanja su pokazala da varijante gena *SLCO1B1* 521T>C i *ABCG2* 421C>A mogu poslužiti kao prediktori učinkovitosti i nuspojava rosuvastatina.

## SUMMARY

Vascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in most developed countries. In Croatia, atherosclerosis is major public health care problem, and diagnosis such as acute myocardial infarction, ischemic heart disease and stroke, are leading causes of death. The main objective in the battle against heart and vascular diseases is to prevent the occurrence of atherosclerotic lesions, by prevention and treatment of risk factors. If the atherosclerotic lesion formation has occurred, the goal is the prevention of the consequences of atherosclerosis, by converting unstable clusters into stable ones, where medications for reducing blood lipids are very helpful. Hyperlipidemia, a disorder characterized by elevated plasma lipids, causes increased risk of atherosclerosis occurrence.

Statins are a class of drugs which are used primarily for the prevention and treatment of cardiovascular diseases. Statins are inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, the key enzyme in cholesterol synthesis. With its good pharmacological effects, statins can also cause various side effects. Efficiency of the drug and developing side effects are determined by several factors such as age and sex of patients, liver and kidney function, dietary habits, concomitant diseases and medications, as well as pharmacogenetic predisposition. Among the most common side effects of statins are damaged muscle and / or liver cells. Muscle side effects - myopathy, are heterogeneous group of side effects that include the appearance of symptoms from mild weakness and muscle pain without an increase in creatine kinase (CK), to severe muscle damage with a significant increase in CK and potential threat on renal function (rhabdomyolysis). Myopathy, along with an increase in hepatic transaminases are most common reasons for non-prescribing of statins or discontinuation of their usage. Some statins differ according to the mechanism of their biotransformation, ie. the metabolic enzymes that are used, primarily the cytochrome P450 (CYP) and transport proteins from the super families of ABC and SLC. Studies have proved that in the development of statine side effects an important role is played by individual's metabolic and transport capacity which is being affected by genetic predisposition,

concomitant diseases, drugs and food. Rosuvastatin is metabolized to a lesser extent by CYP2C9 and CYP2C19, therefore, any significant interaction with enzymes should not be expected. An important role in the transfer and elimination of rosuvastatin have organic anion transporting polypeptide OATP1B1, encoded by the gene *SLCO1B1* and *ABCG2*, whose variability in the expression and function significantly affects the variability of pharmacokinetic parameters, as well as on the effectiveness and side effects of rosuvastatin. Studies have shown that gene variants *SLCO1B1* 521T> C and *ABCG2* 421C> A may serve as predictors of efficacy and side effects of rosuvastatin.





## Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. ATEROSKLEROZA.....	2
1.2. HIPERLIPIDEMIJA.....	5
1.2.1. Kolesterol.....	5
1.3. METABOLIZAM LIPOPROTEINA.....	7
2. STATINI.....	11
2.1. MEHANIZAM DJELOVANJA.....	12
2.2. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA STATINA.....	17
2.2.1. Farmakokinetika statina.....	17
2.2.1.1. Apsorpcija.....	17
2.2.1.2. Distribucija.....	18
2.2.1.3. Metabolizam.....	19
2.2.1.4. Eliminacija.....	19
2.3. NEŽELJENI UČINCI STATINA.....	21
2.3.1. Oštećenje mišića.....	22
2.3.2. Oštećenje jetre.....	26
2.4. STRATEGIJA LIJEČENJA STATINIMA.....	26
3. ROSUVASTATIN.....	29
3.1. FARMAKOKINETIKA ROSUVASTATINA.....	31
3.2. FARMAKODINAMIKA ROSUVASTATINA.....	34
3.3. NUSPOJAVE ROSUVASTATINA I INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA.....	36
3.4. KLINIČKE STUDIJE ROSUVASTATINA.....	40
3.4.1. Klinička djelotvornost rosuvastatina.....	41
3.4.2. Terapijske indikacije.....	43
3.5. FARMAKOGENETIKA ROSUVASTATINA.....	44
3.5.1. GENI S UTJECAJEM NA FARMAKOKINETIKU ROSUVASTATINA.....	48
3.5.1.1. OATP1B1/SLCO1B1.....	50
3.5.1.2. ABCG2– BCRP.....	51
3.5.1.3. ABCB1.....	53
3.5.2. GENI S UTJECAJEM NA FARMAKODINAMIKU ROSUVASTATINA.....	53
3.5.2.1. HMG-CoA reduktaza.....	53
3.5.2.2. APOE (Apolipoprotein E).....	53

3.5.2.3.	KIF6 (kinezinu-sličan protein 6) .....	53
3.5.3.	INTERAKCIJE ROSUVASTATINA .....	55
3.5.4.	INTERAKCIJE ROSUVASTATINA S DODACIMA PREHRANI .....	57
4.	ZAKLJUČCI .....	58
5.	LITERATURA .....	61
6.	ŽIVOTOPIS .....	70

## Popis oznaka, kratica i simbola

- ABC (engl. *ATP-binding cassette*) – transporter koji veže ATP
- ALT (engl. *Alanine transaminase*) – alanin transaminaza
- apoA-II (engl. *apolipoprotein A-II*) – apolipoprotein A2
- AST (engl. *Aspartate transaminase*) – aspartat transaminaza
- AUC (engl. *area under the curve*) – površina ispod krivulje
- AURORA – A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events
- CK (engl. *Creatine kinase*) – kreatin kinaza
- Cmax (engl. *peak concentration*) – maksimalna koncentracija koju lijek postiže u krvi nakon primjene jedne doze
- CoQ10 (engl. *Coenzyme Q10*) – koenzim Q10
- CORONA – The Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure
- CYP (engl. *cytochrome P450*) – citokrom P450
- FDA (engl. *Food and Drug Administration*) – američka Agencija za hranu i lijekove
- GGT (engl. *gamma-glutamyl transferase*) – gama- glutamil transferaza
- GISSI-HF – The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Heart Failure
- HMG-CoA (engl. *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A*) – 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A
- hsCRP (engl. *high sensitivity C-reactive protein*) – visoko osjetljivi C-reaktivni protein
- INR (engl. *international normalized ratio*)
- JUPITER – The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
- KBS – koronarna bolest srca
- KVB – kardiovaskularne bolesti
- METEOR – The Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of

Rosuvastatin

NADPH (engl. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) – nikotinamid adenin  
dinukleotid fosfat

NO (engl. *nitrogen oxide*) – dušični oksid

OATP (engl. *organic anion-transporting polypeptide*) – polipeptid koji transportira organske  
anione

SCORE (engl. *Systematic COronary Risk Evaluation*)

SLC (engl. *solute carrier*) – SLC transporter

SLCO (engl. *solute carrier organic anion*) – SLCO transporter organskih aniona

STELLAR – The Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to  
Rosuvastatin

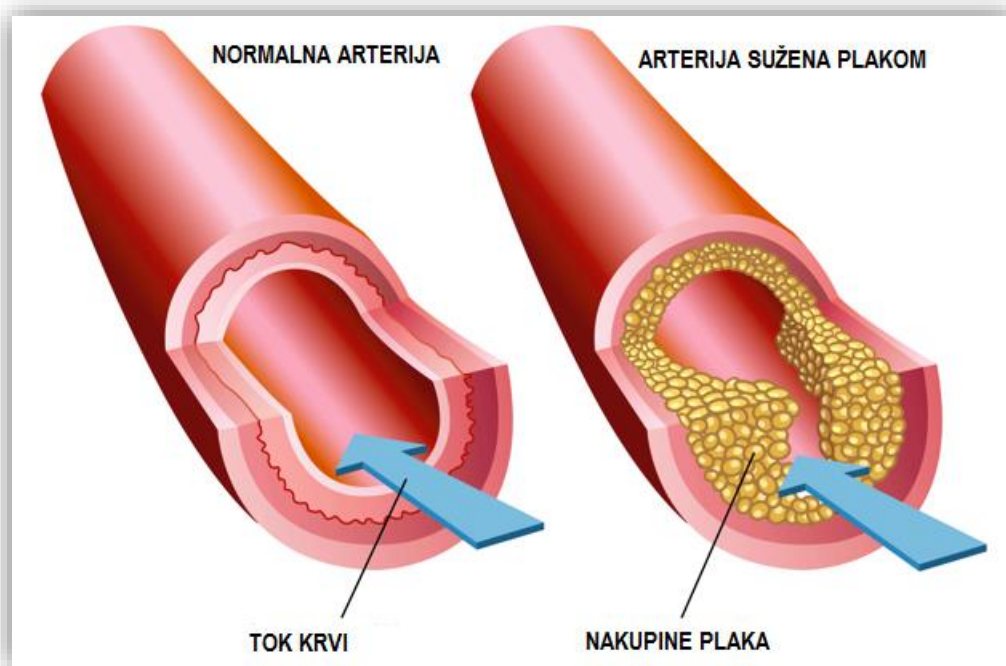
UGT (engl. *UDP-glucuronosyltransferase*) – UDP-glukuronozil transferaza

## **1. UVOD**

## 1.1. ATEROSKLEROZA

Bolesti krvnih žila koje zahvaćaju mozak, srce, bubrege, druge vitalne organe i ekstremitete vodeći su uzrok pobola i smrtnosti u SAD-u te u većini zapadnih zemalja. Godine 1994. zabilježen je 1 milijun smrti koje su uzrokovane bolestima srca i krvnih žila u SAD-u (dvostruko više od karcinoma i više od 10 puta više od prometnih nesreća). Arterioskleroza je generički pojam za više bolesti u kojima arterijska stijenka postaje promijenjena i slabije elastična. Prevencija i liječenje koronarne bolesti rezultirala je smanjenjem učestalosti pobola od 28,6 %. Ipak, u razvijenim zapadnim, industrijaliziranim zemljama koronarna bolest srca i ishemični moždani udar ostaju ubojice broj jedan.<sup>1</sup>

Ne postoje epidemiološki podaci o učestalosti ateroskleroze te se ti podaci odnose na najčešće kliničke manifestacije, a to su koronarna bolest srca, tj. ishemijska bolest srca, infarkt miokarda, tranzitorne ishemijske atake (prolazne tegobe koje klinički slične blagom moždanom udaru), cerebrovaskularni inzult (moždani udar), rjeđe intermitentne klaudikacije (šepanje pri hodu zbog bolova u nogama) te gangrena kao posljedica aterosklerotičnih promjena perifernih arterija nogu. U Republici Hrvatskoj ateroskleroza, također predstavlja veliki javnozdravstveni problem te su dijagnoze kao što su akutni infarkt miokarda, ishemijska bolest srca i moždani udar vodeći uzroci smrtnosti već godinama. Podaci iz 2009. godine to potvrđuju i navode ishemijsku bolest srca i cerebrovaskularne bolesti kao vodeće uzroke smrtnosti s učestalošću od 20% odnosno 15%. Ipak, promicanje dijetetsko-higijenskih mjera koje uključuju promicanje zdravog načina života i suzbijanje čimbenika rizika kao što su pušenje, povišeni krvni tlak, povišene vrijednosti masnoća u krvi, šećerna bolest i dr. rezultirale su trendom smanjenja smrtnosti od navedenih bolesti. Tako je u 2009. godini prvi put u zadnjih nekoliko desetljeća od cirkulacijskih bolesti umrlo manje od 50% svih umrlih. Podaci za Hrvatsku govore da je smanjenje manje nego u gospodarski razvijenijim zemljama.<sup>2</sup>



**Slika 1.** Prikaz normalne arterije i arterije sužene aterosklerotskim plakom

Ateroskleroza je oblik arterioskleroze karakteriziran mrljastim subintimalnim zadebljanjem (ateromi) medije i širokih arterija, koje može smanjiti ili opstruirati protok krvi. Ateroskleroza je najčešća i najozbiljnija krvožilna bolest. Učestalost kliničkih manifestacija ateroskleroze se povećava u žena u postmenopauzi i približava se po učestalosti ateroskleroze u muškaraca iste dobi.

Aterosklerotski plak se sastoji od nakupljanja intracelularnih i ekstracelularnih lipida, glatke muskulature, vezivnog tkiva i glikozaminoglikana. Žile zahvaćene aterosklerozom imaju smanjenu mogućnost širenja u sistoli i poremećeno širenje valova. Arteriosklerotične arterije hipertenzivnih osoba imaju također smanjen elasticitet, koji se sve više smanjuje kako aterosklerotski proces napreduje.<sup>1</sup>

Danas se smatra da nastanak ateroskleroze počinje oštećenjem endotela – sloja stanica koji iznutra prekriva krvne žile. Oštećenje može biti uzrokovano kemijskim čimbenicima (povećana količina kolesterolom bogatih LDL čestica u krvi, pušenje), mehaničkim čimbenicima (povećani krvni tlak), imunološkim čimbenicima (ubrzan razvitak ateroskleroze nakon presađivanja organa, u bolesnika s reumatoidnim artritisom, eritemetoznim lupusom), infektivnim



čimbenicima (potencijalni uzročnici *Chlamidia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*).

Na izmijenjeni endotel počinju se priljubljivati bijele krvne stanice – leukociti, pogotovo monociti, koji onda odlaze u stjenku arterije, gdje se pretvaraju u drugačije stanice – makrofage. U makrofage pojačano počinju ulaziti oksidacijom izmijenjene LDL čestice i pretrpavaju ih kolesterolom. Stanice prepunjene kolesterolom nazivaju se „pjenaste stanice“ – koje ulaz oksidiranih LDL čestica aktivira te one počinju lučiti tvari koje potiču upalu. S druge strane, tvari koje počinju lučiti makrofagi i izmijenjene endotelne stanice potiču pokretanje glatkih mišićnih stanica iz središnjeg dijela stijenke krvne žile u površinski dio i njihovo umnažanje. Nakupine makrofaga i glatkih mišićnih stanica pretrpanih mastima („pjenaste stanice“) nazivaju se „masne pruge“ i predstavljaju rani stadij ateroskleroze u kojemu još postoji mogućnost reverzibilnosti procesa ako se endotel obnovi. Ako se oštećenje endotela nastavlja, trajnom prisutnošću rizičnih čimbenika te osobito ukoliko je količina LDL kolesterola u krvi trajno povišena, masna nakupina se povećava i napreduje, pjenaste stanice propadaju, pri čemu se luči vezivo koje poput kape prekriva masno središte nakupine.

Aterosklerotička nakupina sužava promjer krvne žile, što uzrokuje smanjenu prokrvljenost i opskrbu kisikom. Glavne kliničke manifestacije ateroskleroze uzrokuje pucanje vezivne kape aterosklerotičke nakupine. Za kliničko očitovanje ateroskleroze nije toliko važna veličina nakupine, koliko njezin sastav. Naime, najčešće pucaju male nakupine koje se sastoje pretežno od masti te imaju malu tanku vezivnu kapu koja onda i lakše puca. Takve nakupine se nazivaju nestabilnim ateromima. Ako kapa pukne, krv iz žile prodire u nakupinu, a masti iz njezine jezgre potiču stvaranje ugruška, koji može povećati nakupinu ili začepiti krvnu žilu. Taj fenomen uzrokuje anginu pektoris (ugrušak ne začepi u potpunosti koronarnu žilu srca, već samo smanji njezin promjer) ili infarkt miokarda (ugrušak u potpunosti začepi koronarnu žilu srca). Aterosklerotičke nakupine koje se nazivaju stabilnim ateromima, relativno su velike nakupine koje u svojem sastavu imaju manje masnih i upalnih stanica te više vezivnog tkiva. Stabilni ateromi znatno sužavaju krvnu žilu, ali rjeđe pucaju, te rjeđe uzrokuju pogibeljne kliničke posljedice, napade angine pektoris i infarkt miokarda. Glavni cilj u borbi protiv bolesti srca i krvnih žila je sprječavanje nastanka aterosklerotičkih nakupina, prevencijom i liječenjem

čimbenika rizika. Ako je došlo do nastanka aterosklerotičkih nakupina, cilj je prevencija posljedica ateroskleroze (angina pektoris, infarkt miokarda) pretvaranjem nestabilne nakupine u stabilnu, gdje su od velike pomoći lijekovi za smanjenje masnoća u krvi.<sup>2</sup>

## 1.2. HIPERLIPIDEMIJA

Hiperlipidemija je poremećaj koji karakterizira povišena koncentracija lipida u plazmi te uključuje hiperkolesterolemiju (povišena koncentracija kolesterola), hiperlipoproteinemiju (povišena koncentracija lipoproteina) i hipertrigliceridemiju (povišena koncentracija triglicerida).

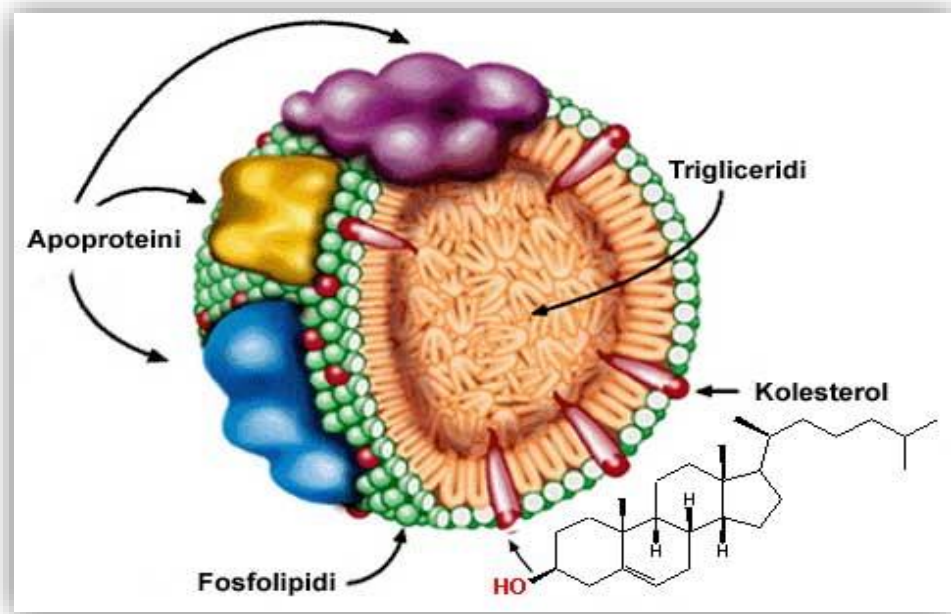
Hiperlipidemija utječe na porast rizika od ateroskleroze i ishemijske bolesti srca. Može biti uzrokovana genetičkim čimbenicima, u kojem slučaju govorimo o primarnoj hiperlipoproteinemiji ili kao posljedica poremećaja u organizmu (šećerna bolest, hipotireoza, nefrotski sindrom, pretilost, uzimanje nekih lijekova, prekomjerna konzumacija alkohola), u tom slučaju govorimo o sekundarnoj hiperlipoproteinemiji.<sup>3</sup>

### 1.2.1. Kolesterol

Riječ *cholesterol* potječe od grčke riječi *chole-* (žuč) i *stereos* (čvrst, krut) uz nastavak *-ol*, kemijski sufiks za alkohol. Prvi put je identificiran u žučnom kamenu 1769. godine, a ime koje danas poznajemo prvi je put upotrijebio kemičar Eugène Chevreul 1815. godine. Japanski biokemičari Akira Endo i Kuroda 1971. godine počeli su istraživati tvari koje bi snizile endogeni kolesterol. Njihova istraživanja temeljila su se na izolaciji metabolita plijesni koji pokazuju sposobnost inhibicije enzima u svrhu blokade sinteze sterola i ostalih izoprenoida, sprječavajući time rast i razvoj drugih mikroorganizama. Do kraja 1973. godine iz gljivice *Penicillium citrinum* izoliran je i karakteriziran prvi spoj iz skupine statina mevastatin, koji je inhibirao enzim za sintezu kolesterola u ljudskoj jetri.<sup>3</sup>

Kolesterol je sastavni dio membrane svakog eukariota i kao takav neophodan je za ljudski organizam. U sklopu stanične membrane služi za kontrolu njene fluidnosti, a slobodni kolesterol unutar stanice preteča 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 putem mevalonske kiseline, koji je osim za produkciju kolesterola odgovoran i za sintezu drugih lipidnih faktora u organizmu.



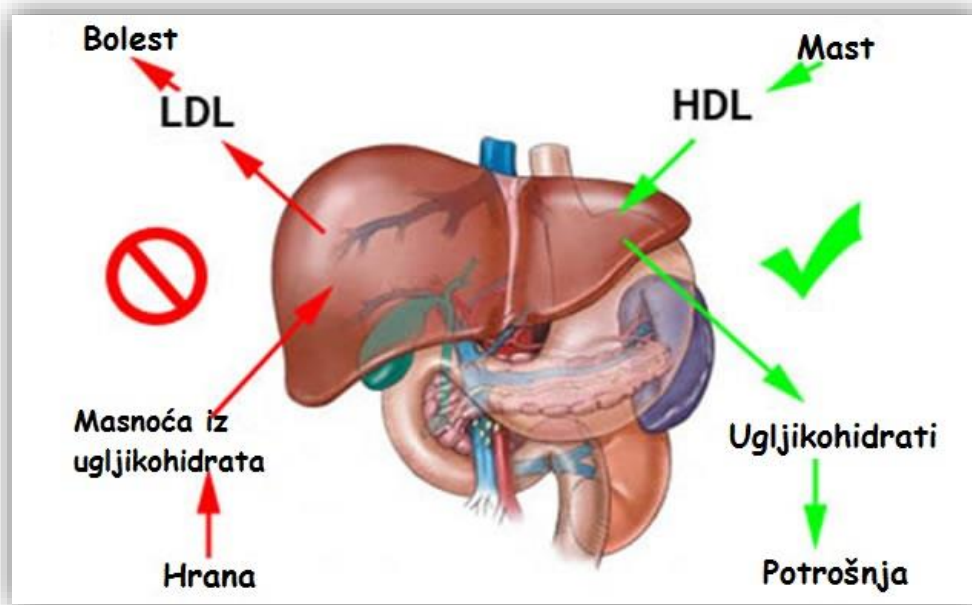
**Slika 2.** Granula kolesterola

Postoji vrlo čvrsta povezanost između razina kolesterola, triglicerida i drugih lipida u plazmi i razvoja kardiovaskularnih bolesti. U osoba mlađih od 50 godina života hiperlipidemije su povezane s više od 50 % slučajeva infarkta miokarda. Hiperlipidemije su povezane i s nastankom akutnog pankreatitisa, uzrokuju nastanak ksantoma u koži, tetivama i sl. Smatra se da bi se radi smanjenja morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti svim osobama iznad 20 godina života trebalo svakih 5 godina odrediti ukupnu razinu kolesterola u plazmi. Pušenje, hiperlipidemije, pretilost i tjelesna neaktivnost su danas najznačajniji zdravstveni rizici na koje možemo utjecati i otkloniti ih.

Očito je da su LDL lipoproteini prijeko potrebni za oblikovanje aterosklerotskih žarišta i da će njihova povećana količina pogodovati razvoju ateroskleroze.

Godine 1984. postaju poznati rezultati prvih, velikih i dugotrajnih istraživanja antilipidnih lijekova. U jednom od takvih prvih dvostruko slijepih pokusa (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trail) koji je bio izveden na 3606 bolesnika koji su kroz prosječno 7 – 4

godine uz dijetu primali kolestiramin ili placebo, utvrđeno je da kolestiramin smanjuje smrtnost od infarkta miokarda za 24 %, a razvoj angine pektoris za 20 %. Nuspojave u skupini koja je primala kolestiramin bile su neznatno učestalije nego u skupini koja je primala placebo. Danas se računa da u osoba s hiperlipoproteinemijama smanjenje ukupnog kolesterola za 25 % smanjuje rizik od koronarnih bolesti za 50 %. Stoga se antilipidne tvari stalno istražuju, a njihova uporaba sve više raste. Istraživanja pokazuju da je liječenjem hiperlipoproteinemija moguće postići i smanjenje koronarnih oštećenja te da je aterosklerotski proces reverzibilan. Liječenje hiperlipidemije ovisi o vrsti poremećaja, stoga je radi razumijevanja farmakodinamike antilipidnih lijekova potrebno poznavanje metabolizma lipida i lipoproteina.



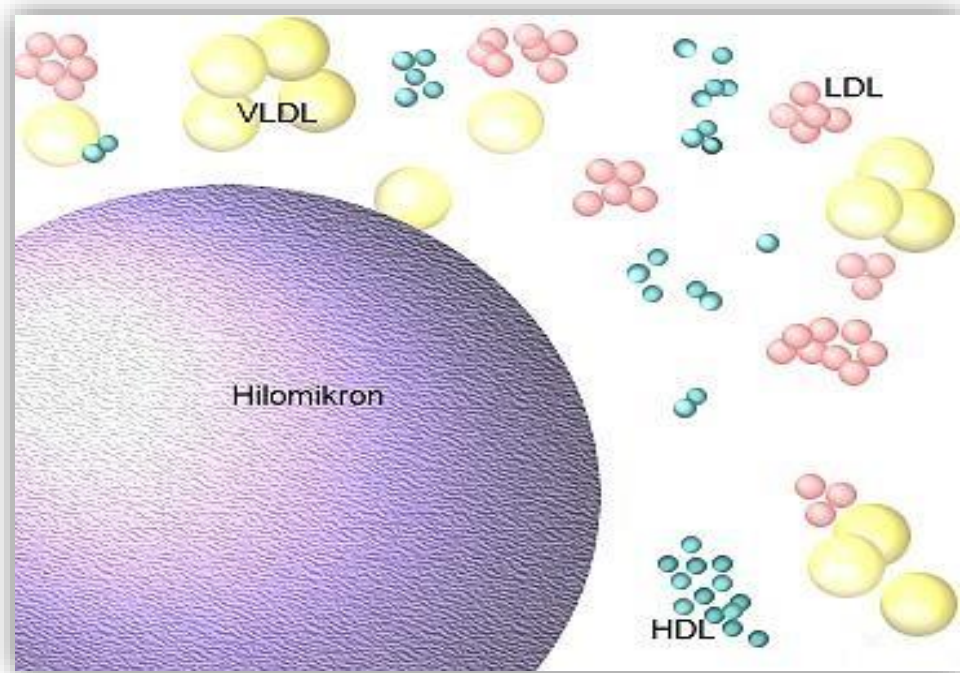
Slika 3. Metabolizam LDL-kolesterola i HDL-kolesterola

### 1.3. METABOLIZAM LIPOPROTEINA

Kolesterol, trigliceridi i drugi lipidi transportiraju se kroz tjelesne tekućine pomoću lipoproteina. To su vrlo sitne (7,5 – 500nm) „kapljice“ nepolarnih lipida (trigliceridi i esteri kolesterola) koji su okruženi polarnim lipidima i proteinima, tzv. apoproteinima. Postoje dvije osnovne skupine lipoproteina: 1. oni koji prenose lipide iz hrane, 2. oni koji prenose endogene lipide.

1. Lipide iz hrane prenose **hilomikroni**. To su najveći lipoproteini (promjer 80 – 500 nm), male su gustoće, u jezgri sadrže najviše triglicerida, u omotaču sadrže i specifičan

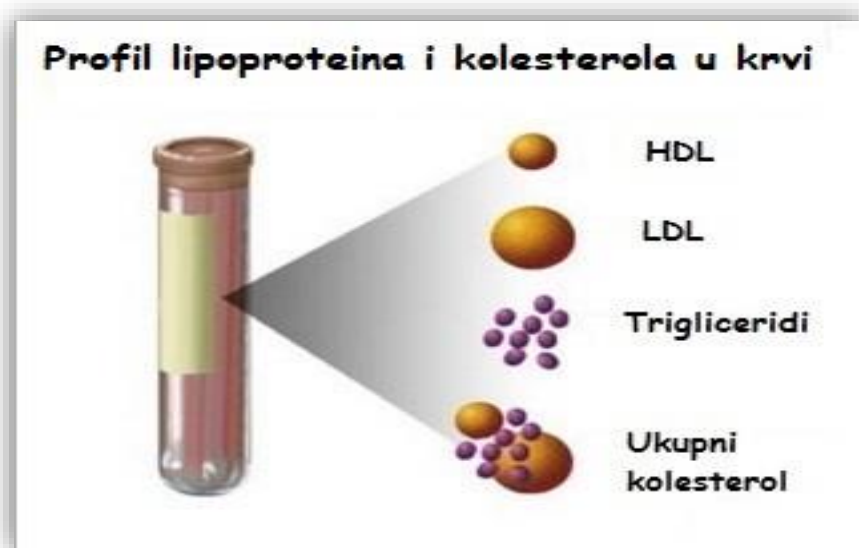
apoprotein E. Nastaju u crijevnim stanicama. Lipide iz hrane u periferna tkiva prenose pretežno limfom, a zatim plazmom. Ostaci hilomikrona (sadrže apoE i prepoznaju LDL-receptor), relativno su mali, sadrže mnogo kolesterola, ulaze u jetru gdje se razgrađuju, kao i endogeni lipoproteini



**Slika 4.** Odnos veličine čestica lipoproteina u krvi

2. Endogeni lipoproteini nastaju na dva načina:
  - Najveći dio nastaje u jetri (npr. nakon uzimanja velike količine ugljikohidrata) te se prenose i skladište u masnim stanicama. Ti su lipoproteini manji od hilomikrona (promjer 30 – 100nm), sadrže više kolesterola i imaju drugačije apoproteine. Budući da imaju vrlo malu gustoću, označuju se kao **VLDL** (engl. *very low density lipoprotein*). Iz VLDL-a se u kapilarama oslobađaju lipidi. Pri tome apolipoprotein apoC-II, koji se nalazi u omotaču VLDL-a aktivira enzim lipoprotein lipazu koja se nalazi u endotelu kapilara u masnim i mišićnim stanicama.

Posljedično masne kiseline mogu ući u stanice gdje se esterificiraju u trigliceride (masno tkivo) ili se koriste za dobivanje energije (mišići). Zbog oslobađanja masnih kiselina lipoproteini postaju manji i gušći (mijenja se omjer proteina, lipida i kolesterola) te se nazivaju IDL (engl. *intermediate density lipoprotein*) koji imaju kratki poluvijek. IDL ulaze u jetru ili se pretvaraju u stabilniji **LDL- lipoprotein male gustoće** (engl. *low density lipoprotein*)



Slika 5. Profil lipoproteina i kolesterola u krvi

- Posebna vrsta lipoproteina nastaje zbog stalnoga metaboličkog prometa kolesterola i smrti stanica. Takav se suvišan kolesterol prenosi iz perifernih tkiva u jetra s pomoću **lipoproteina visoke gustoće HDL**. U njegovu proteinskom omotaču prevladavaju dvije vrste apolipoproteina: apoA-I i apoA-II. Drži se da pri odstranjenju kolesterola iz perifernih tkiva sudjeluje primarno apoA-I te se on smatra „korisnim“ lipoproteinom i od lijekova se očekuje da povećavaju njegovu koncentraciju. U krvotoku

HDL prelazi u lipoproteine manje gustoće. U kapilarama se iz lipoproteina odcjepljuju lipidi djelovanjem lipoprotein lipaze.

U jetrene stanice i u neka periferna tkiva lipoproteini ulaze s pomoću specifičnih membranskih receptora- LDL-receptora koji „prepoznaju“ apolipoproteine apoB – 100 i apoE.

U metabolizmu lipida i lipoproteina najvažniji mehanizam eliminacije masnih kiselina iz cirkulacije je posredovan lipoprotein lipazom, a najvažniji način odstranjenja lipoproteina i kolesterola je endocitoza posredovana LDL-receptorima. To su uglavnom i mjesta djelovanja najvažnijih lijekova za liječenje hiperlipoproteinemija.<sup>4</sup>

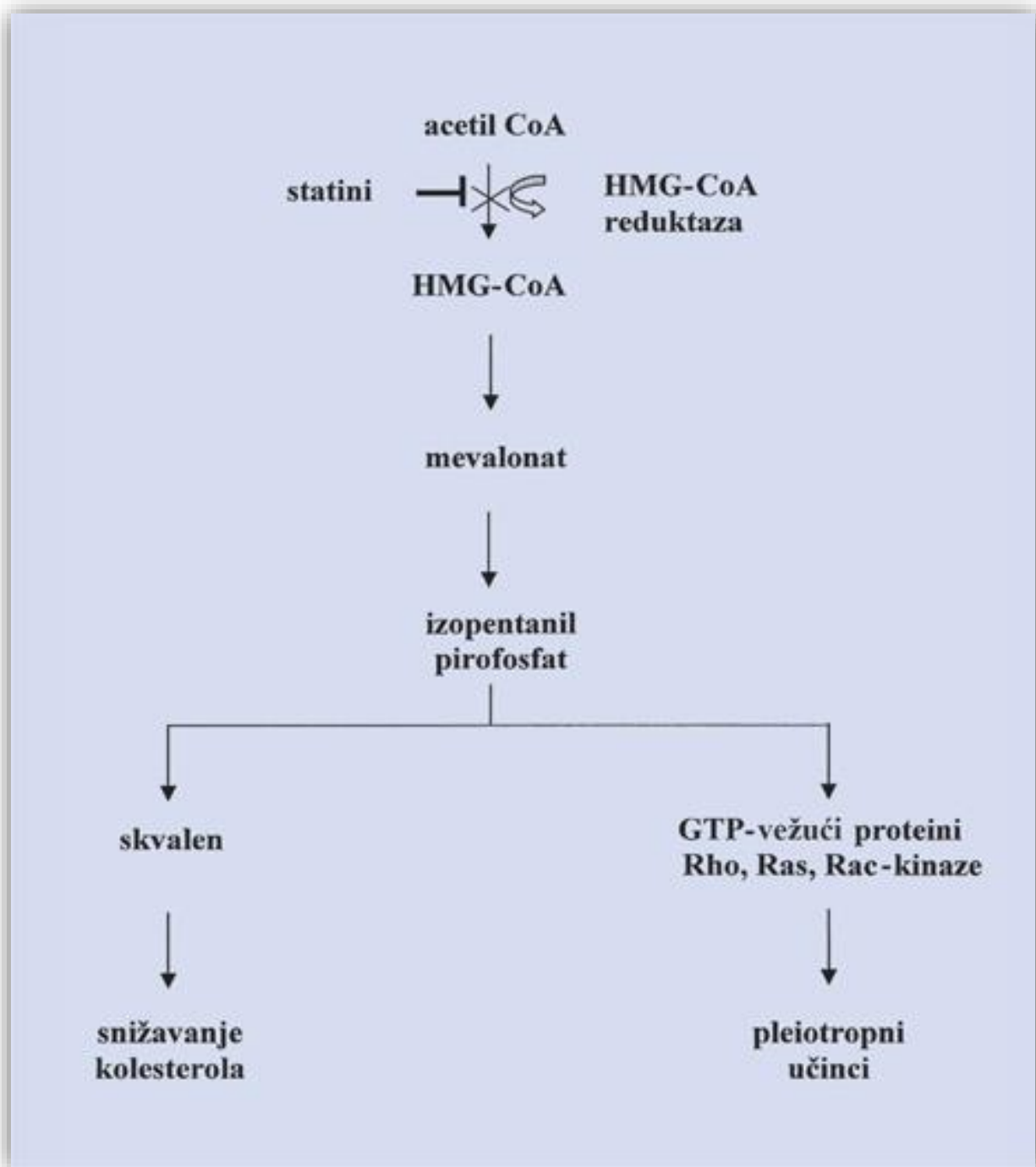
## **2. STATINI**



Statini su skupina lijekova koji se koriste ponajprije za prevenciju i liječenje kardiovaskularnih bolesti. Međutim, uz svoje dobre farmakološke učinke mogu izazvati i različite nuspojave. Učinkovitost lijeka i razvoj nuspojava određeni su različitim čimbenicima kao što su dob i spol bolesnika, funkcija jetre i bubrega, prehrambene navike, konkomitantne bolesti i lijekovi te farmakogenetička predispozicija.

## **2.1. MEHANIZAM DJELOVANJA**

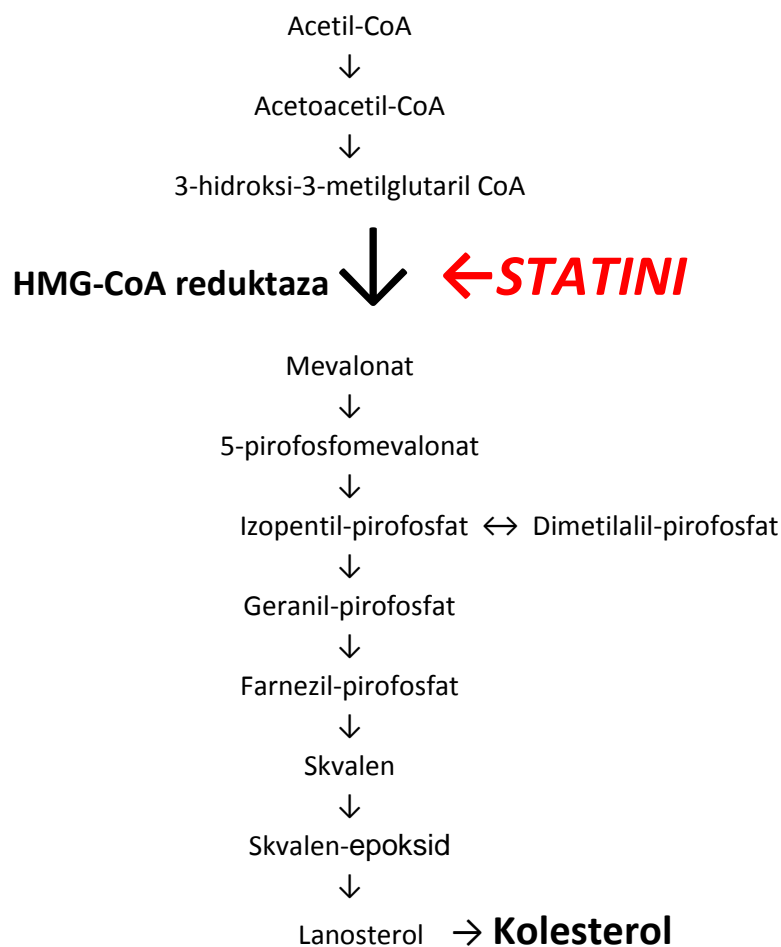
Statini (inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A-reduktaze) su strukturni analozi HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A) i onemogućavaju djelovanje HMG-CoA- reduktaze na prirodni supstrat HMG-CoA. Kompetitivnim inhibiranjem HMG-CoA-reduktaze, enzima koji je ključan u sintezi mevalonske kiseline, prethodnika skvalena, a potom i kolesterola, statini u jetri ometaju stvaranje kolesterola. Taj proces istodobno uzrokuje povećanu ekspresiju LDL-receptora na membrani hepatocita te privlačenje čestica bogatih LDL-kolesterolom iz plazme u jetra. Istraživanja pokazuju da statini imaju do 1000 puta veći afinitet vezanja za HMG-CoA-reduktazu u odnosu na endogeni supstrat HMG-CoA. 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.



**Slika 6.** Shematski prikaz djelovanja statina, blokiranjem enzima HMG-CoA-reduktaze, statini smanjuju stvaranje kolesterola, ali i izoprenoida što rezultira inhibicijom proteina upalne kaskade- Rho, Ras i Rac-kinaza.<sup>5</sup>

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

Endogena biosinteza kolesterola odvija se preko puta mevalonske kiseline. HMG-CoA reduktaza je visoko regulirani enzim koji katalizira važan korak u sintezi kolesterola, nalazi se unutar membrane u endoplazmatskom retikulumu. Redukcija HMG-CoA u mevalonat uključuje transfer 4 elektrona, dvije molekule NADPH kao reducensa u dva koraka. Statini su visoko efikasni kompetitivni inhibitori HMG-CoA reduktaze.



**Slika 7.** Shematski prikaz sinteze kolesterola

3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A nastaje kondenzacijom acetil-CoA i acetoacetyl-CoA u reakciji kataliziranoj HMG-CoA sintazom. Vezanjem HMG-CoA na enzim počinje produkcija mevalonske kiseline, slijedi vezanje kompleksa enzim-supstrat za NADPH (nikotinamid dinukleotid fosfat) pri čemu se dvije molekule NADPH oksidiraju u NADP·CoA, a HMG-CoA se

pri tome reducira u mevalonat, prekursor kolesterola.

Učinak statina je kompetitivno inhibiranje, vezanjem na aktivno mjesto enzima. Mjesto vezanja supstrata na enzimu je hidrofobni džep koji se modificira omogućujući pristup statinu i vezanje njegovog hidrofobnog prstena.

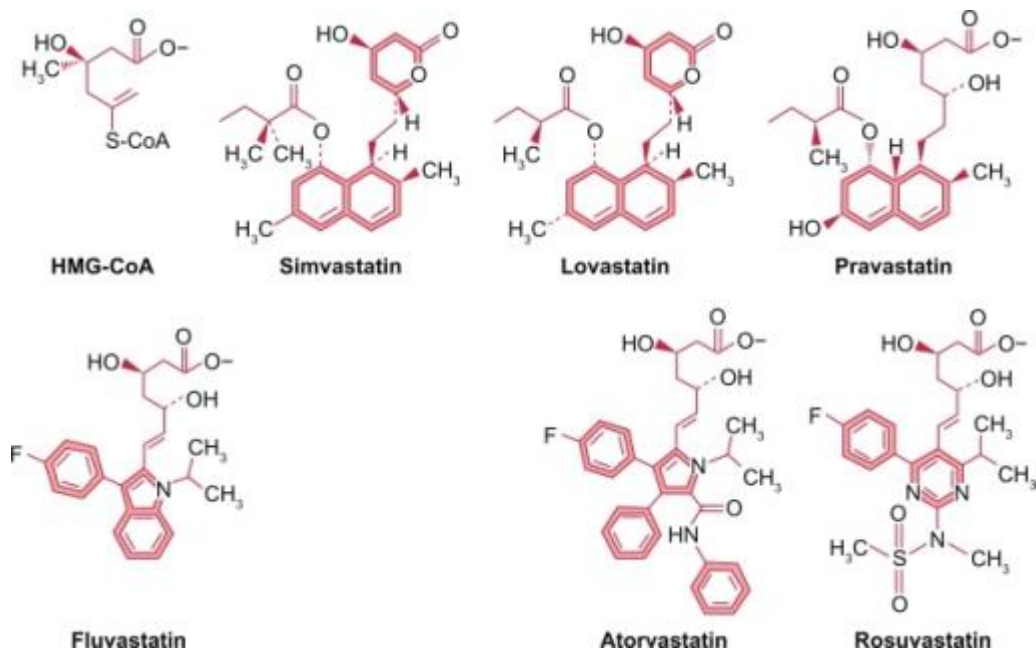
Proučavanjem kristalnih struktura aktivnog mjesta enzima uočeno je da postoje određene razlike u načinu vezanja statina za enzim HMG-CoA reduktazu. Tako je kod vezanja rosuvastatina za enzim uočena dodatna vodikova veza, te polarna interakcija s aktivnim mjestom. Od svih statina, rosuvastatin tvori najviše veznih interakcija s enzimom, a s obzirom da je rosuvastatin najpotentniji statin, pretpostavlja se da jačina vezanja statina na enzim direktno utječe na potentnost lijeka.<sup>3</sup>

Statini su heterogena skupina lijekova koja se razlikuje prema:

- Načinu na koji su dobiveni – prirodnim postupkom (lovastatin, simvastatin, pravastatin) ili sintetskim postupcima (atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin)
- Strukturnim fizikalno – kemijskim svojstvima
- Kliničkim učincima koji proizlaze iz navedenih svojstava

Statini dobiveni prirodnim postupkom, 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. Razlika u kemijskoj strukturi utječe na različitu lipofilnost statina.<sup>6</sup>

Također, ovisno o kemijskim strukturama statina ovisi i njihov različiti afinitet prema HMG-CoA reduktazi, koji nadalje određuje njihove farmakološke učinke i različite farmakokinetičke osobine (npr. distribucija u tkivima, metabolička stabilnost, afinitet za enzime i transportere koji su uključeni u njihov metabolizam). Prema tome, podaci o farmakokemijskim osobinama statina su korisni za razumijevanje njihovih farmakokinetičkih karakteristika.<sup>6</sup>



**Slika 8.** Kemijska struktura statina

Pozitivan kardiovaskularan učinak kronične primjene statina povezan je sa smanjenjem serumskog LDL- kolesterola i predstavlja učinak skupine (tzv. *class-effect*). Strukturne različitosti statina mogu se odražavati različitim pleiotrofnim učincima koji se dominantno očituju u ranoj fazi njihove primjene, a značajno ovise o primijenjenoj dozi lijeka (više doze prati veći pleiotropizam).

## 2.2. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA STATINA

### 2.2.1. Farmakokinetika statina

Tablica 1. Farmakološke osobitosti statina<sup>7</sup>

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
lipofilnost	lipofilan	lipofilan	hidrofilan	lipofilan
vrijeme do max. koncentracije (T <sub>max</sub> , h)	2-3	0,5-1	3	1,3-2,4
poluvrijeme eliminacije (T <sub>1/2</sub> , h)	15-30	0,5-2,3	20,8	2-3
najviša koncentracija u plazmi (ng/ml)	27-66	448	37	10-34
apsorpcija %	30	98	50	60-85
bioraspoloživost (%)	12-14	19-29	20	5
put eliminacije lijeka	jetra/žuč	jetra/žuč	jetra/žuč	jetra/žuč
ekskrecija jetrom (%)	70	>70	63	>80
ekskrecija bubrezima (%)	2	6	10	13
ekskrecija fecesom (%)	70	90	90	58
doziranje u teškoj bubrežnoj insuficijenciji	uobičajeno	uobičajeno	5 mg	5 mg
metaboliziranje u jetri	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9/CYP2C19	CYP3A4
vezanje na proteine plazme (%)	80-90	>99	88	94-98
metaboliti	aktivni	inaktivni	aktivni	aktivni
uzimanje lijeka	po želji	prije spavanja	po želji	navečer

Na povoljne kliničke učinke statina utječe niz dodatnih čimbenika koji uključuju suradljivost bolesnika pri provođenju preporučenih farmakoloških i nefarmakoloških postupaka, interakcija statina s hranom i drugim lijekovima, te pojedinačne farmakokinetičke osobitosti statina (Tablica 1).

#### 2.2.1.1. Apsorpcija

Apsorpcija statina nakon oralne primjene je znatno različita za pojedine predstavnike skupine. Unatoč tomu većina ih se iz crijeva resorbira relativno brzo i postižu vršnu koncentraciju u plazmi za manje od 4 sata. 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  $t_{1/2}$ .

Utjecaj hrane na apsorpciju statina je različit. Primjena atorvastatina i fluvastatina s hranom, smanjuje njihovu apsorpciju i bioraspoloživost, dok se taj učinak na apsorpciju rosuvastatina i simvastatina ne opaža.<sup>3,6</sup>

#### 2.2.1.2. *Distribucija*

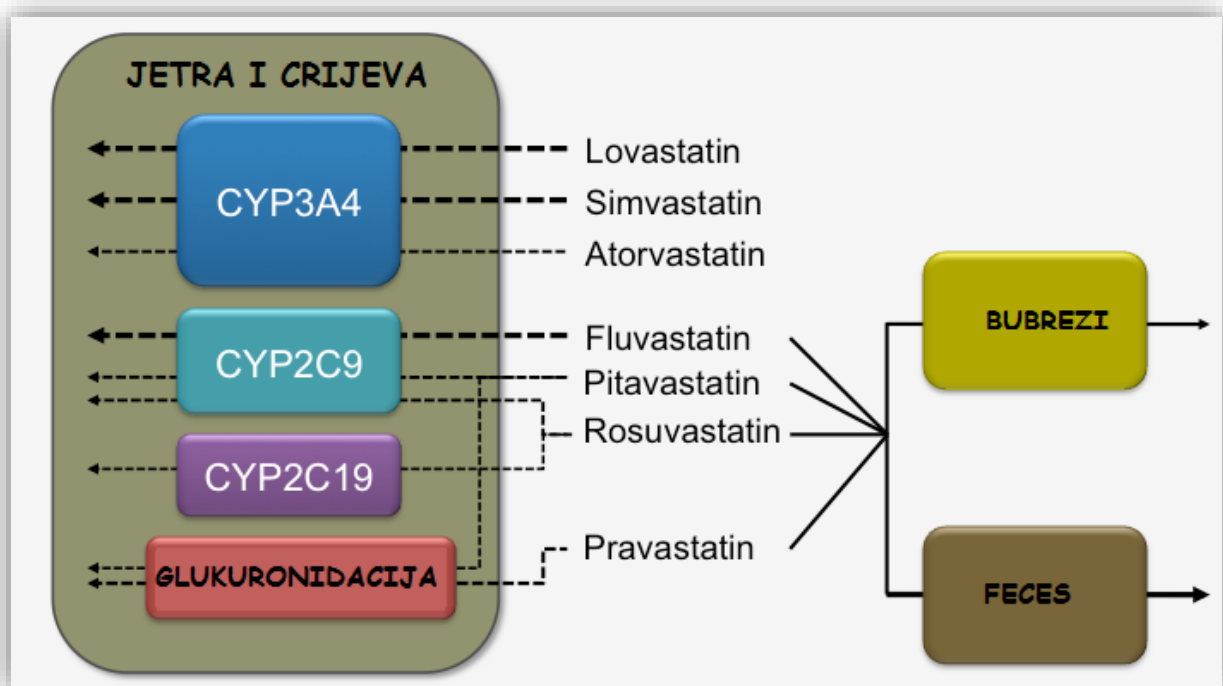
Bioraspoloživost statina nakon oralne primjene je značajno različita, a s obzirom da je bioraspoloživost jedan od osnovnih farmakokinetičkih parametara, smatra se da je dobar pokazatelj učinkovitosti lijekova. Međutim, s obzirom da je ciljni organ djelovanja statina jetra, bioraspoloživost je parametar koji se ne može izravno povezati s njihovom djelotvornošću te je važniji pokazatelj efikasnost prvog prolaska kroz jetra, gdje se dio lijeka metabolizira prije ulaska u sistemsku cirkulaciju.

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, koji zbog svojih osobina sporije difundiraju kroz lipidnu staničnu membranu, 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.

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.

### 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). Laktonski prolijekovi (simvastatin) se prevode u aktivni oblik i enzimskom hidrolizom nespecifičnim karboksiesterazama u crijevnoj stanici.



**Slika9.**Metabolizam statina putem enzimskog sustava citokroma P450(CYP)

### 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. Dugi poluvijek eliminacije omogućuje pojedinim statinima (atorvastatin, rosuvastatin) ujednačeni učinak u snižavanju kolesterola tijekom cijelog 24-satnog razdoblja doziranja. Nakon metabolizma u jetrima, eliminacija se uglavnom odvija putem žuči. Jetrena disfunkcija predstavlja rizičan faktor za nastanak miopatije inducirane statinima.<sup>3,6</sup> U slučaju rosuvastatina koji se eliminira iz jetre posredovanjem transportnih proteinskih nosača, nisu očekivane interakcije na razini citokroma P450, već na razini proteinskih transportnih



nosača.<sup>6</sup>

**Tablica 2.** Kemijska svojstva statina

	<b>Lovastatin</b>	<b>Simvastatin</b>	<b>Pravastatin</b>	<b>Fluvastatin</b>	<b>Atorvastatin</b>	<b>Rosuvastatin</b>
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

Kratice: logP - koeficijent raspodjele

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 (tablica 3). Istodobna primjena hrane (sok od grejpfruta) ili lijekova (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.<sup>7</sup>

**Tablica 3.** Moguće interakcije statina i nekih, češće uzimanih lijekova<sup>7</sup>

<b>Lijek</b>	<b>Moguće interakcije</b>
<b>antifungici</b>	Potentni su inhibitori CYP3A4
<b>antiretroviroci</b>	Mogu 20 puta povećati koncentraciju simvastatina, 3 puta atorvastatina, 1,5 rosuvastatina; primjenu simvastatina prilikom primjene ovih lijekova treba prekinuti, primjena atorvastatina i rosuvastatina može se nastaviti u nižoj dozi uz praćenje nuspojava osobito miopatije.
<b>blokatori kalcijских kanala</b>	Metaboliziraju se preko CYP3A4, osobito nehidropiridinski CaA (diltiazem i verapamil) koji inhibiraju CYP3A4 i tako povećavaju koncentraciju statina; dozu ovih lijekova potrebno je sniziti i pratiti nuspojave. Dihidropiridini (amlodipin) manje se metaboliziraju putem CYP3A4 i bolji su izbor CaA u bolesnika koji primjenjuju statine.
<b>ciklosporin</b>	Potentni inhibitor metaboliziranja statina putem CYP3A4, ali i njihove renalne ekskrecije (uzrokuje višestruko povećanje koncentracije statina, i onih koji se metaboliziraju drugim podenzimima citokrom sustava). Istodobno se mogu primjenjivati samo u slučaju značajno sniženih doza obaju interaktanata.
<b>digoksin</b>	Umjereno povećanje koncentracije digoksina bilježi se samo uz istodobnu primjenu visokih doza statina. Interakcija je posredovana inhibicijom membranskih transportera (P-glikoprotein), značajno manje inhibicijom CYP pa se može javiti uz bilo koji statin. Iako je interakcija rijetka, može se pratiti koncentracija digoksina.
<b>amiodaron</b>	Povećava koncentraciju simvastatina; u slučaju istodobne primjene maksimalna dnevna doza je 20 mg.
<b>ezetimib</b>	Nema značajnijih farmakokinetičkih interakcija.
<b>niacin</b>	Nisu dokazane značajne interakcije.
<b>fibrati</b>	Interakcija ovisi o fibratu koji se primjenjuje; rabdomioliza je zabilježena uz primjenu gemfibrozila, uz fenofibrate gotovo iznimno; fenofibrat je inhibitor CYP2C9 i treba ga izbjegavati u kombinaciji s fluvastatinom i rosuvastatinom.
<b>varfarin</b>	Rosuvastatin i simvastatin praćeni su umjerenim povećanjem protrombinskog vremena zbog natjecanja lijekova za CYP3A4 i CYP2C9, atorvastatin nema interakcije s varfarinom i statin je izbora u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji.
<b>sok grejpfruta</b>	Inhibira CYP3A4; interakcija je moguća samo u slučaju primjene soka u količini >250ml/dan u bolesnika koji primjenjuju visoke doze simvastatina.

### 2.3. NEŽELJENI UČINCI STATINA

Postotak nuspojava uzrokovanih primjenom statina i njihovom interakcijom s drugim lijekovima bio je veći od postotaka nuspojava uzrokovanih interakcijama svih lijekova prijavljenih u 2005. i 2006. godini u Hrvatskoj prema podacima Agencije za lijekove i medicinske proizvode. Najveći broj ozbiljnih nuspojava statina je mogao biti spriječen boljim poznavanjem interakcija te primjenom farmakogenomike koja može identificirati bolesnike koji su zbog genske predispozicije osjetljivi na standardne doze lijekova.<sup>8</sup>

Općenito, 90% prijavljenih nuspojava lijekova nastaje pri primjeni preporučenih doza lijeka. Prema studijama provedenim u Švedskoj i SAD-u nuspojave lijekova smatraju se važnim uzrokom smrtnosti te su rangirane između petog i sedmog mjesta na ljestvici mortaliteta. Nuspojave lijekova također su odgovorne za 7% hospitalizacija, pa sve do >30% kod starije populacije pacijenata (>70 godina starosti). Interakcije lijekova su od posebnog značaja za razvoj nuspojava i potencijalno su sprječive.<sup>9</sup> Među najčešćim nuspojavama statina su oštećenja mišića ili jetre.

### 2.3.1. Oštećenje mišića

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). (Tablica 4)

Miopatije su, uz povećanje serumskih jetrenih transaminaza, najčešći razlog nepropisivanja statina ili prekida njihove primjene. Realni podaci dostupni iz epidemioloških istraživanja ili specijaliziranih registara (US Managed Care Organizations) pokazuju da se mijalgija pojavljuje u 10 – 15 % bolesnika liječenih statinima, a rabdomioliza u 0,003 % (u prosjeku 3 slučaja na 100 000 bolesnika)

**Tablica 4.** Mišićne nuspojave statina

Pojam	Definicija
miopatija	bilo koja bolest mišića
mijalgija	bolnost ili slabost mišića bez povećanja vrijednosti CK
miozitis	mišićni simptomi praćeni povećanjem CK
rabdomioliza	mišićni simptomi praćeni znatnim povećanjem CK (najčešće >1 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti) i kompromitiranjem funkcije bubrega (porast vrijednosti serumskog kreatinina, pojava smeđeg urina i mioglobinurija)

Kratice: CK – kreatin kinaza

Točan mehanizam statinskih miopatija do danas nije razjašnjen te se pretpostavlja da u njihovom nastajanju sudjeluju:

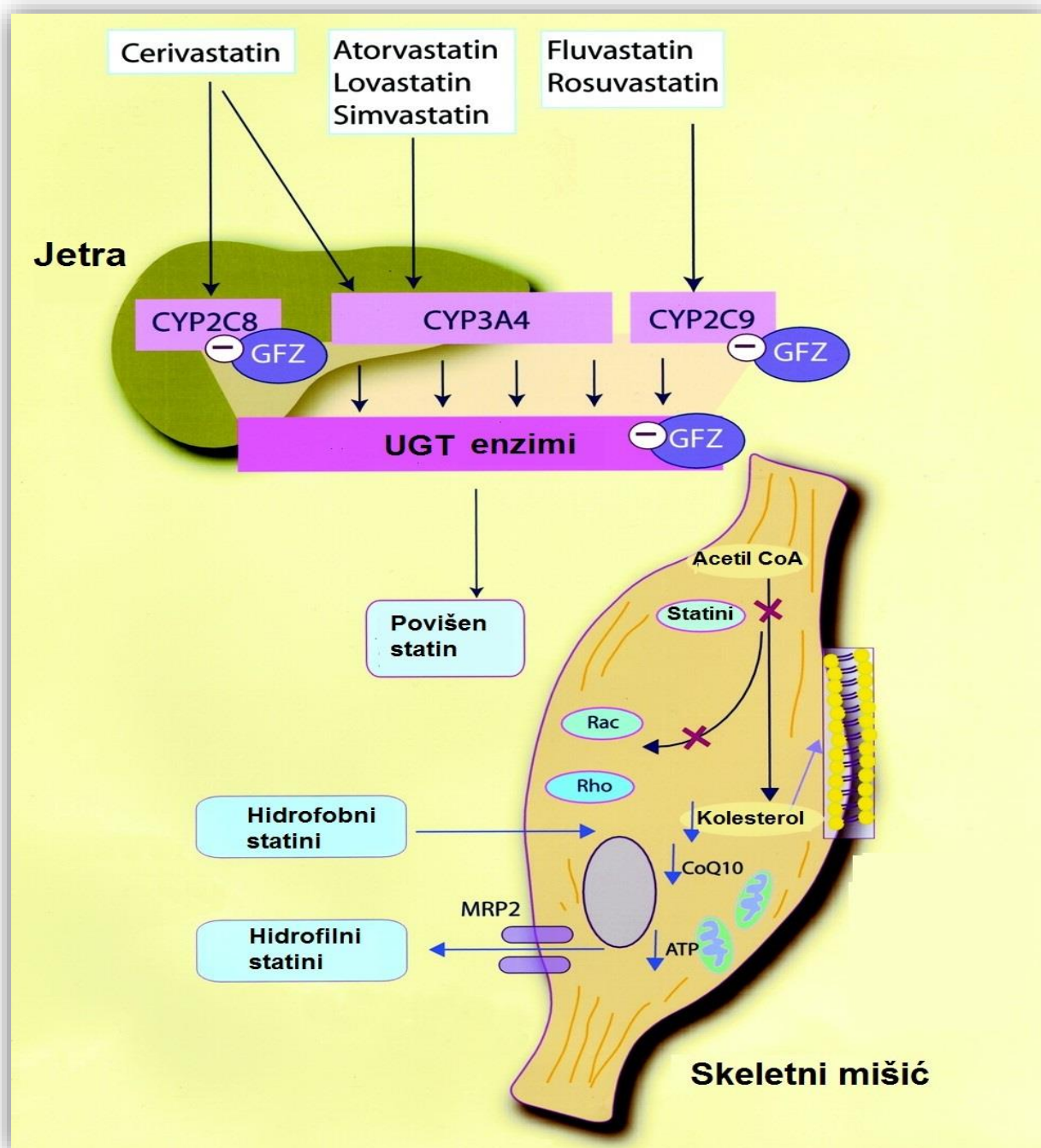
- Smanjena razina koenzima Q10 (CoQ10)

- Smanjena bioraspoloživost izoprenoida (ključni u nadzoru apoptoze miofibrila)
- Poremećaj funkcije mitohondrija u miocitima

Klinička prezentacija simptoma statinske miopatije uključuje raspon simptoma od blage slabosti i bolnosti mišića do fulminantne rabdomiolize koja zahtjeva hitno intenzivno liječenje. Ne postoji jasna povezanost između početka primjene statina i nastajanja mišićnih simptoma, kao ni jasna povezanost prekida njihove primjene i oporavka. Miopatija se može pojaviti 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 uzrokuje 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, povećano konzumiranje alkohola) te istodobna primjena lijekova koji zbog istog metaboličkog puta preko CYP3A4 mogu utjecati na farmakokinetiku statina.

Utvrđeno je da >50 % slučajeva rabdomioliza uzrokovanih primjenom statina je u vezi s mogućim interakcijama statina s inhibitorima CYP3A4.<sup>10</sup>

Također, pozitivna obiteljska anamneza je jedan od pokazatelja povećanog rizika za pojavu statinske miopatije. U dijagnostici miopatije najvažnije je pratiti pojavu i dinamiku simptoma, te u slučaju na sumnju potrebno je prekinuti ili modificirati primjenu statina.



**Slika 10.** Pretpostavljeni mehanizmi miotoksičnosti statina. Do povećane koncentracije statina u serumu može doći uslijed interakcija lijekova na razini CYP i UGT enzimskih sustava. Gemfibrozil inhibira CYP 2C9 i CYP 2C8, te prolazi opsežnu glukuronidaciju putem UGT enzimskog sustava. Također, učinak statina na smanjenje kolesterola u staničnoj membrani miocita, uz smanjenje koenzima Q10 i ATP-a može dovesti do rizika od miotoksičnosti, te učinak na MRP2, koji je eksprimiran u miocitima, i ima ulogu u transportu statina iz mišića.<sup>11</sup>

Kratice: GFZ– gemfibrozil; UGT (engl. *UDP-glucuronosyltransferase*) – UDP-glukuronoziltransferaza; MRP2 (engl. *Multidrug resistance-associated protein 2*) –protein multirezistencije na lijekove, CoQ10 (engl. *Coenzyme Q10*)– koenzim Q10; ATP–Adenozin trifosfat; CYP– citokrom P450

U cilju prevencije statinske miopatije potrebno je pojačano kliničko i laboratorijsko praćenje u bolesnika:

- Koji istodobno sa statinom primjenjuju neki od inhibitora CYP3A4 (ciklosporin, klaritromicin, eritromicin, ketokonazol, amiodaron, gemfibrozil); u tih bolesnika potrebno je primjenjivati najniže doze interaktanata
- S pridruženom hipotireozom i nefropatijom
- Koji će biti izloženi velikim tjelesnim naporima ili dugotrajnomu kirurškom zahvatu

U svim navedenim skupinama bolesnika potrebno je dozu statina svesti na najnižu djelotvornu ili privremeno prekinuti terapiju. Također, prekid terapije je obavezan kod svih bolesnika koji se tuže na jaku i nepodnošljivu mijalgiju. Kod normalnih ili blago povišenih vrijednosti CK uz prijavu blagih i podnošljivih kliničkih smetnji, primjena statina se može nastaviti u jednakoj ili sniženoj dozi uz praćenje simptoma i češće određivanje vrijednosti CK u krvi. Ukoliko dođe do povećanja vrijednosti CK više od 10 puta iznad gornje referentne granice ili pri pojavi rabdomiolize, terapiju statina je potrebno prekinuti.

U bolesnika s blažim oblikom miopatije u nastavku liječenja savjetuje se:

- Nastaviti liječenje primjenom statina nižeg „miopatskog potencijala“ (fluvastatin, rosuvastatin)
- Primijeniti atorvastatin (10mg) ili rosuvastatin (5 – 20mg), zbog dugog poluživota u plazmi ti statini se mogu davati svaki drugi dan ili 1 – 3 puta tjedno
- Najmanju djelotvornu dozu statina primijeniti uz ezetimib
- U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega hidrofилne statine (primarno izlučivanje urinom – rosuvastatin) zamijeniti lipofilnima (fluvastatin, atorvastatin)

- Primijeniti i CoQ10

### 2.3.2. Oštećenje jetre

Brojne kliničke i epidemiološke studije pokazuju da strah od pojave hepatotoksičnosti uzrokovane primjenom statina te njezina najtežeg oblika akutnog zatajenja jetara nadilazi realnu opasnost koju uzrokuje prekid terapije statinom u bolesnika kojima ona donosi nedvojbenu korist. Blago asimptomatsko povećanje jetrenih transaminaza (AST,ALT,GGT) <3 puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti, ovisno je o dozi primijenjenog statina te se najčešće vraća u normalne referente vrijednosti tijekom prvih 12 tjedana terapije uz primjenu iste doze statina. Klinički znatno povećanje jetrenih transaminaza (>3 puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti) te osobito akutno zatajenje jetre izuzetno su rijetke pojave koje zahtijevaju prekid terapije statinom.

Meta analiza 13 kliničkih statinskih studija kontroliranih placebom na 50 000 pacijenata, pokazala je da nema značajnih razlika u povećanju jetrenih transaminaza između pacijenata liječenih statinima ili placebom.

Nedovoljno je dokaza da bi se odredilo koji je statin sigurniji što se tiče toksičnosti ili oštećenja mišića ili jetre. U teoriji, pravastatin, fluvastatin i rosuvastatin imaju najniži potencijal interakcija s lijekovima koji su potentni inhibitori CYP3A4, dok atorvastatin, lovastatin i simvastatin imaju najveći potencijal za klinički važne interakcije.<sup>5,12</sup>

## 2.4. STRATEGIJA LIJEČENJA STATINIMA

Najveći prioritet u smanjenju kardiovaskularnog rizika usmjeren je na bolesnike s poznatom aterosklerotskom bolesti (KBS – koronarna bolest srca, cerebrovaskularna bolest, periferna arteriopatija). Kod takvih bolesnika (sekundarna prevencija) primjena statina je obavezna, dokazano učinkovita i ekonomski opravdana bez obzira na njihove ishodišne vrijednosti kolesterola. Primjena statina kod bolesnika bez klinički manifestne aterosklerotske bolesti (primarna prevencija) je upitne djelotvornosti te 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 tog 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, spol, životna dob).

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). U 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 zapamtiti da svaki 1% smanjenja LDL-kolesterola donosi 1%-tno smanjenje relativnog kardiovaskularnog rizika.

Bolesnici s obiteljskom hiperkolesterolemijom (UK  $>8\text{mmol/L}$ , LDL-kolesterol  $>6\text{mmol/L}$ ) svrstavaju se u grupu visokog rizika te zahtijevaju neodgodivu primjenu statina u visokoj dozi.

Bolesnicima s AKS-om (akutni koronarni sindrom) visoke doze statina (npr. 80 mg atorvastatina, 80 mg simvastatina, 40 mg 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. (Tablica 5)

Unatoč varijabilnom, dijelom genetički predodređenom odgovoru, primjena statina rezultira smanjenjem ishodišnih vrijednosti ukupnog kolesterola za 20-30%, a LDL-kolesterola za 20-60%.<sup>13</sup>

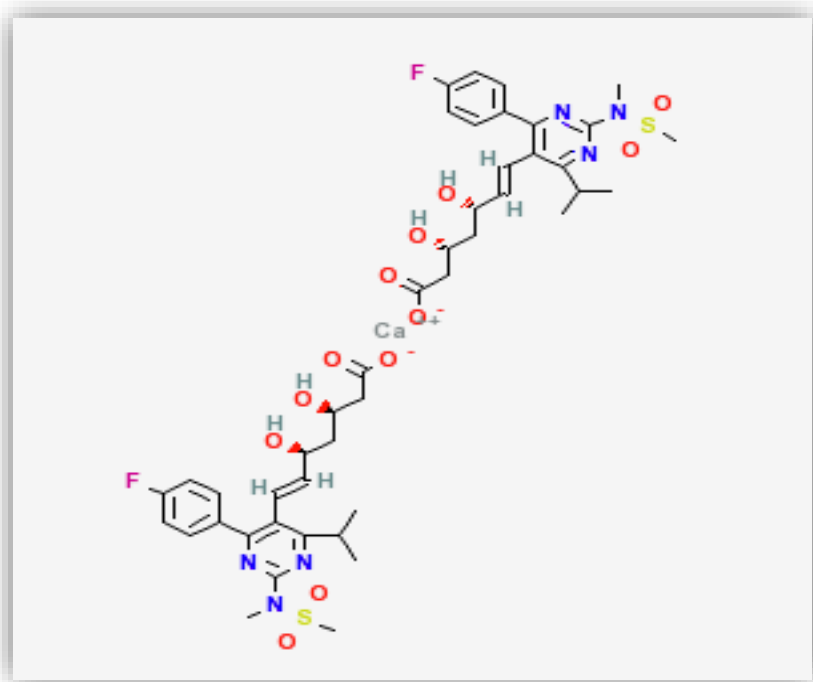


**Tablica 5.** Podjela statina na temelju terapijske učinkovitosti doza pojedinih lijekova

<b>Niska učinkovitost</b>	<b>Umjerena učinkovitost</b>	<b>Visoka učinkovitost</b>
	atorvastatin 10 mg	atorvastatin 20-80 mg
simvastatin 10 mg	simvastatin 20 mg	simvastatin 40-80 mg
lovastatin 10 mg	lovastatin 20 mg	lovastatin 80 mg
pravastatin 10 mg	pravastatin 20-40 mg	
fluvastatin 20-40 mg	fluvastatin 80 mg	
	rosuvastatin 10 mg	rosuvastatin 20-40 mg

Retrospektivna analiza velikih statinskih studija pokazala je osim značajnog smanjenja kardiovaskularnog rizika (smanjenjem serumskog LDL-kolesterola) prisutnost ostatnog kardiovaskularnog rizika (KV). Smatra se da je ostatni KV rizik posljedica niske razine zaštitnog HDL-kolesterola koji jednako snažno korelira s pojavom KBS-a, naime svako povećanje HDL-kolesterola za 1 % prati smanjenje relativnog rizika od pojave KBS-a za 1-3 %. Ciljne vrijednosti HDL-kolesterola za muškarce su  $>1.0\text{mmol/L}$ , a za žene  $>1.2\text{mmol/L}$ . Statini znatno slabije utječu na porast HDL-kolesterola koje je umjereno (5 – 15 %) i najizraženije u bolesnika s ishodišno niskim vrijednostima. Najveći učinak na povećanje HDL-kolesterola pokazuju visoke doze simvastatina i rousvastatina. 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 %.<sup>5</sup>

### **3. ROSUVASTATIN**

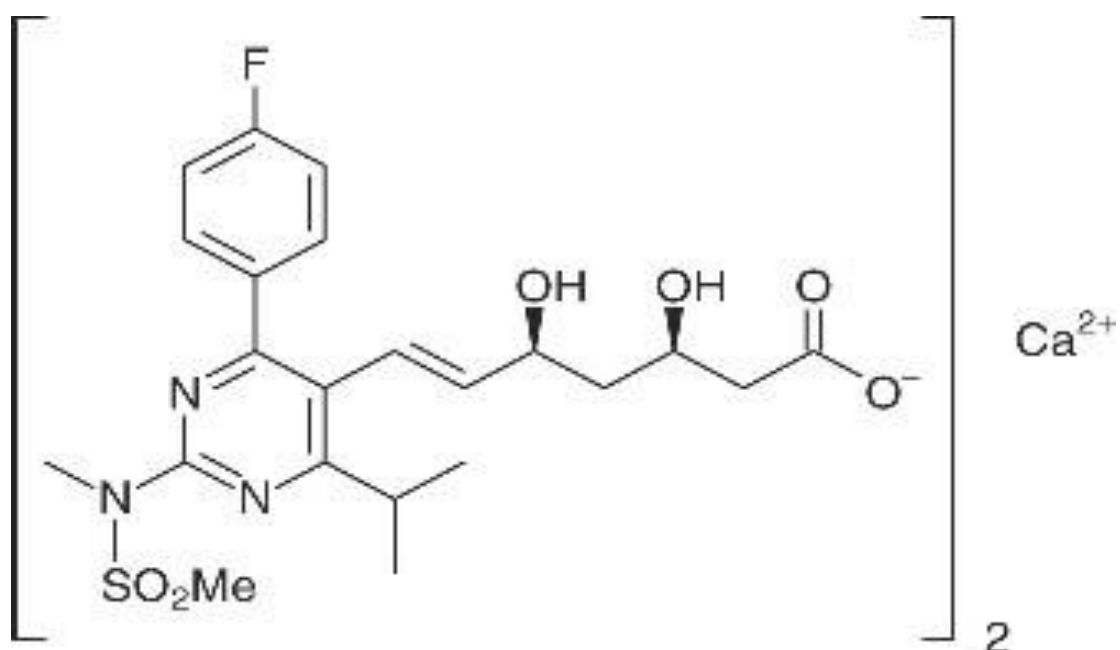


**Slika11.** 2D struktura rosuvastatin kalcija<sup>14</sup>

Rosuvastatin kalcij je sintetska molekula za oralnu primjenu s djelovanjem na snižavanje lipida.

Kemijsko ime za rosuvastatin kalcij je bis[(E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-

[methyl(methylsulfonyl)amino] kalcijeva sol. Molekularna formula je  $C_{22}H_{28}F-N_3-O_6-S$ .



**Slika 12.**strukturna formula rosuvastatin kalcija

Empirijska formula je  $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$ , a molekularna težina je 1001.14. Rosuvastatin kalcij je bijeli amorfni prah umjereno topiv u vodi i metanolu te neznatno topiv u etanolu.

Rosuvastatin kalcij je hidrofilna smjesa s koeficijentom podjele (Oktanol/voda) 0.13, pH 7.0<sup>14</sup>

### 3.1. FARMAKOKINETIKA ROSUVASTATINA

Rosuvastatin se administrira oralnim putem, neovisno o hrani i dijelu dana. Bioraspoloživost nakon oralne administracije je 20%, što je usporedivo s atorvastatinom, fluvastatinom i pravastatinom, ali značajno više od simvastatina i lovastatina. Maksimalna koncentracija nakon uzimanja jedne doze u plazmi se postiže nakon 5 sati. Sistemska izloženost rosuvastatina povećava se proporcionalno dozi, te nema promjena u farmakokinetičkim parametrima nakon višekratnog doziranja.

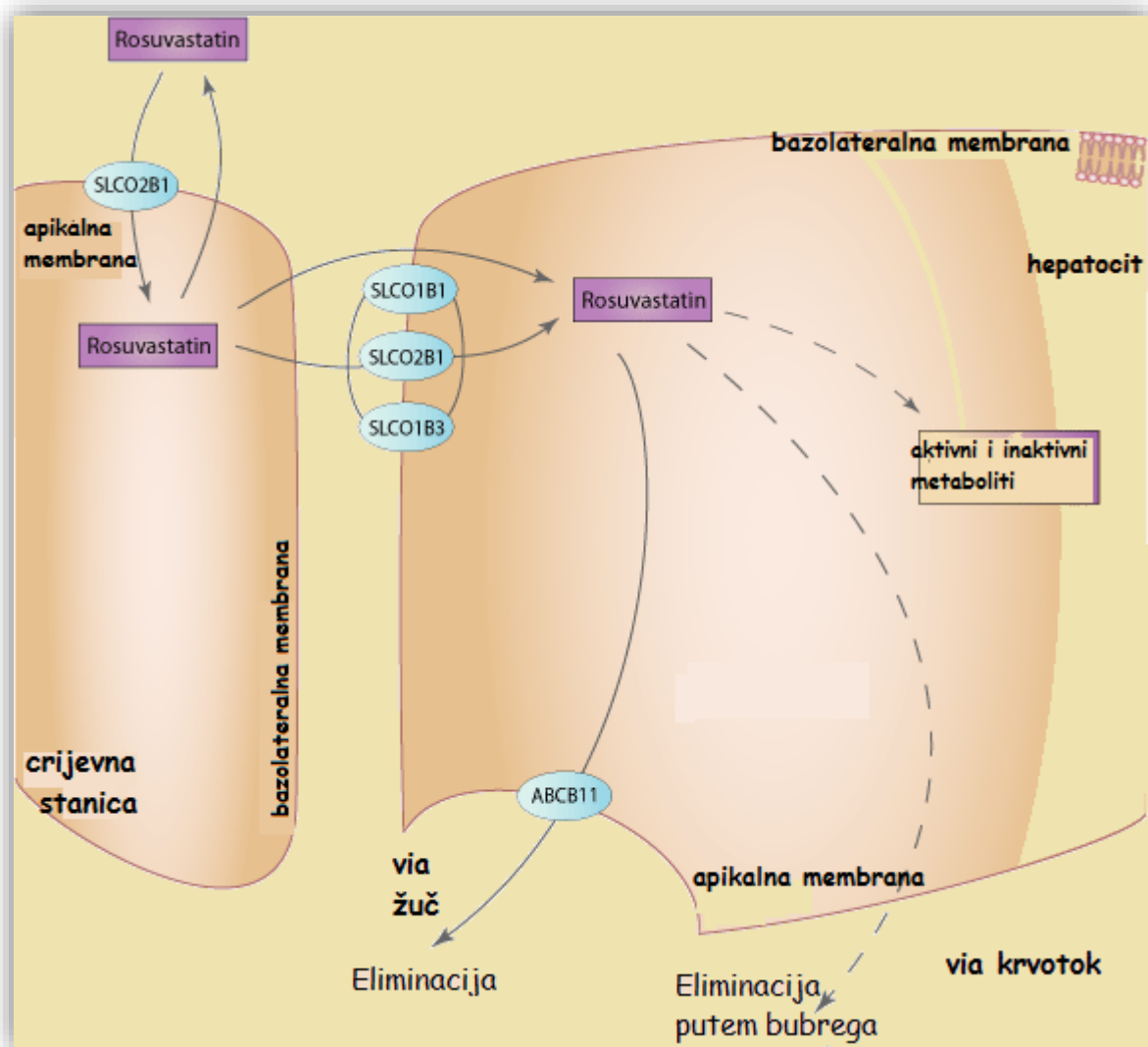
Približno 90% rosuvastatina u plazmi se veže za proteine, primarno za albumin. Volumen raspodjele je približno 134L.

Rosuvastatin se minimalno metabolizira *in vivo*, samo 10% lijeka prolazi biotransformaciju putem citokrom sustava enzima P450. Inkubacija humanih jetrenih stanica (hepatocita) rosuvastatinom 48h, rezultirala je minimalnim metabolizmom koji se može pripisati izoenzimu CYP2C9 (glavni izoenzim metabolizma rosuvastatina) te u manjoj mjeri CYP2C19. Izoenzim CYP3A4 nije pokazao metaboličku aktivnost. Također, studije s poznatim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9 pokazale su malu važnost P450 sustava izoenzima u metabolizmu i klirensu rosuvastatina, te se stoga može zaključiti slabi potencijal rosuvastatina za metaboličke interakcije.<sup>12</sup>

Za ulazak rosuvastatina u jetrene stanice potreban je membranski transporter OATP1B1, koji je važan i u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.<sup>15</sup> Rosuvastatin u skladu sa svojim hidrofilnim karakterom, izlučuje se sustavom bubrega nepromijenjen a ima i manji rizik ulaska u interakcije te zajedno s fluvastatinom i pravastatinom spada u skupinu statina koji najmanje mogu uzrokovati miotoksičnost.<sup>12,16</sup>

Približno 90% rosuvastatina se izluči nepromijenjeno u fecesu (sastoji se od apsorbirane i

neapsorbirane djelatne tvari), a ostatak se izluči putem urina (10%). Približno 5% se izluči urinom nepromijenjeno. Poluvijek eliminacije iznosi oko 19h te se ne povećava s većim dozama. Geometrijski srednji klirens plazme iznosi oko 50L/h (koeficijent varijacije 21,7%).<sup>17</sup> Glavni identificirani metaboliti su N-desmetil rosuvastatin i metaboliti laktona. N-desmetil je približno 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se lakton smatra klinički inaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za otprilike 90% inhibitorne aktivnosti u plazmi. Studija farmakokinetike provedena u SAD-u pokazala je otprilike 2x povećanje u medijanu izloženosti rosuvastatinu kod pacijenata azijskog podrijetla (bilo japanskog, kineskog, vijetnamskog, korejskog ili azijsko-indijskog podrijetla) u usporedbi s kontrolnom skupinom pacijenata europskog podrijetla (bijela rasa). U uputi o lijeku rosuvastatina stoji da se ovo povećanje mora uzeti u obzir prilikom odluke o doziranju rosuvastatina kod pacijenata azijskog podrijetla.<sup>12</sup>



**Slika 13.** Metabolizam rosuvastatina (uz dozvolu PharmGKB i sveučilišta Stanford, autorska prava pripadaju PharmGKB)<sup>18</sup>

Kratice: SLC01B1/2B1/1B3 (engl. *solute carrier organic anion transporter*) transporter organskih aniona SLC02B1/1B1/1B3; ABCB11 (engl. *ATP-binding cassette*) transporter B11 koji veže ATP

### 3.2. FARMAKODINAMIKA ROSUVASTATINA

Rosuvastatin je selektivni kompetitivni reverzibilni inhibitor HMG-CoA reduktaze, lijek je nove generacije statina, koji pokazuje jedinstvene farmakološke i farmakokinetičke karakteristike.

Ciljno mjesto djelovanja statina je jetra, gdje se u hepatocitima odvija biosinteza kolesterola, produkcija lipoproteina i katabolizam LDL čestica.<sup>17</sup>Biosinteza kolesterola u

ekstrahepatičkim tkivima bitna je za normalno funkcioniranje stanica, stoga nuspojave statina uslijed dugotrajne terapije dijelom ovise o učinku na ekstrahepatička tkiva.<sup>19</sup>

Rosuvastatin se pokazao kao relativno potentan inhibitor HMG-CoA reduktaze s visokim stupnjem selektivnosti prema jetrenim stanicama, naspram ne-jetrenim stanicama i kultiviranim humanim mišićnim stanicama. Rosuvastatin pokazuje nisku penetraciju u ekstrahepatička tkiva i niski potencijal za interakcije s CYP3A4 enzimom. Ima ograničenu sistemsku bioraspoloživost i relativno dugi poluvijek eliminacije.<sup>15</sup> Sve te karakteristike rosuvastatina čine korak naprijed u optimizaciji farmakoloških karakteristika klase statina.<sup>15</sup>

Rosuvastatin smanjuje povećani LDL-kolesterol (LDL-C), ukupni kolesterol (ukupni C), trigliceride (TG), povećava HDL-kolesterol (HDL-C), također smanjuje vrijednosti ApoB lipoproteina, neHDL-kolesterola (neHDL-C), VLDL kolesterola (VLDL-C), VLDL triglicerida (VLDLTG), te povećava ApoA-I lipoprotein.<sup>20</sup>

**Tablica 6.** Odgovor na liječenje bolesnika s primarnom hiperkolestrolemijom ( tip IIa i IIb) (prilagođena srednja promjena u % od osnovnih vrijednosti)<sup>20</sup>

doza (mg)	N	LDL-C	ukupni-C	HDL-C	TG	neHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Kratice: LDL-C–(engl. *low density lipoprotein cholesterol*)– LDL-kolesterol; ukupni-C – ukupni kolesterol; HDL-C–(engl. *high density lipoprotein cholesterol*) – HDL-kolesterol; TG – trigliceridi, ApoB – apolipoprotein B, ApoA-I– apolipoprotein A-I

Rosuvastatin djeluje i na poboljšanje funkcije endotela smanjujući koncentraciju slobodnih

radikala te povećavajući sintezu endotelnog NOte na taj način pokazuje protuupalne, antioksidacijske i antitrombotičke učinke.<sup>21</sup> Rosuvastatin smanjuje i visoko osjetljivi C reaktivni protein (hsCRP), koji predstavlja upalni marker kao i nezavisni prediktor kardiovaskularnog rizika. Rosuvastatin inhibira agregaciju trombocita što dalje inhibira formaciju ugrušaka u oštećenom endotelu. Ti pleiotropni učinci rosuvastatina nezavisni su od njegove inhibicije HMG-CoA reduktaze.<sup>17</sup>

Molekula rosuvastatina sadrži polarnu *metil-sulfonamidnu* skupinu koja tvori jedinstvene veze s HMG-CoA reduktazom. Uz brojne polarne i van der Waalove veze s enzimom, rosuvastatin tvori i polarnu vezu između elektron negativne sulfonilne skupine i Arg568 kraja enzima. Jedino rosuvastatin i atorvastatin tvore još i vodikovu vezu između Ser565 i SO- (rosuvastatin) ili CO- (atorvastatin). Pirimidinski prsten u molekuli rosuvastatina čvrsto se veže na enzim, na isto područje koje normalno veže na sebe -CoA dio endogenog supstrata HMG- CoA. Na taj način, rosuvastatin ima najviše veznih interakcija s HMG-CoA reduktazomte tvori puno jaču inhibiciju enzima nego ostali statini.

Uz te karakteristike, rosuvastatin pokazuje i visoki afinitet vezanja za aktivno mjesto na enzimu, >10<sup>4</sup> puta veći afinitet od HMG-CoA uz konstantu inhibicije (*K<sub>i</sub>*) oko 0.1 nM. Rosuvastatin je 8 puta potentniji od pravastatina, koji mu je najbliži u fizikalno-kemijskim karakteristikama. Rosuvastatin se primjenjuje u aktivnom obliku, za razliku od simvastatina i lovastatina koji se primjenjuju kao laktoni. Rosuvastatin je hidrofilan statin te je supstrat specifičnog organskog anionskog proteinskog transportera OATP1B1. Taj protein je izražen na bazolateralnoj (sinusoidalnoj) membrani hepatocita, gdje pomaže u transportu tvari za biotransformaciju u hepatocite. Hidrofilni statini imaju tendenciju zadržavanja u jetri, zbog nemogućnosti izlaska putem pasivne difuzije, dok se lipofilni statini koncentriraju u ne-hepatičkim tkivima. To svojstvo hidrofilnih statina se smatra da je zaslužno za manje nuspojava. Studije na štakorima pokazale su da rosuvastatin nakon intravenozne primjene prodire u jetru u značajno većem omjeru nego u druga tkiva, klirens ulaza je pokazao 0.9 ml/min/g za jetru, 0.2 ml/min/g za bubrege i ≤ 0.2 ml/min/g za ostala tkiva.

Preliminarni rezultati studije inhibicije sinteze kolesterola na kultiviranim humanim miocitama



pokazuju da je rosuvastatin za otprilike 50 – 1000 puta manje potentan u miocitama naspram drugih lipofilnijih statina.<sup>22,23</sup>

### 3.3. NUSPOJAVE ROSUVASTATINA I INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA

Nuspojave pri primjeni rosuvastatina su većinom blage i prolazne naravi, a učestalost nuspojava je usporediva s učestalošću nuspojava u drugih statina. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima manje od 4% bolesnika koji su primali rosuvastatin se povuklo iz istraživanja zbog štetnih događaja. Najčešće prijavljivana nuspojava bila je mišićna bol (mijalgija). Rizik od pojave mijalgije raste ovisno o dozi (prati se kao povećanje kreatin kinaze) te je neovisan o spolu. Slučajevi teške nuspojave, rabdomiolize, opisani su samo kod pacijenta koji su uz rosuvastatin uzimali lijekove koji podižu koncentraciju rosuvastatina u plazmi (gemfibrozil, ritonavir, liponavir). Također, česta nuspojava je rizik od jetrenog oštećenja (o dozi ovisno povećanje jetrenih transaminaza), gdje se najniži rizik pokazao upravo pri uporabi rosuvastatina.

Meta-analiza randomiziranih kontroliranih studija statina pokazala je da postoji povezanost primjene statina i incidencije dijabetesa te podaci pokazuju 0,39% povećanje apsolutnog rizika za razvoj dijabetesa pri primjeni terapije statinima kroz 4 godine. Pokazalo se da je rizik za razvoj dijabetesa primjenom rosuvastatina veći, a da je apsolutni rizik pri primjeni rosuvastatina bio 0,6%. Rizik je bio veći u starijih sudionika.<sup>24,25</sup>

Rosuvastatin se izlučuje većinom nepromijenjen, a na njegove koncentracije u plazmi ne utječu značajno inhibitori citokroma P450. U skladu s time nisu ustanovljene klinički značajne interakcije s drugim lijekovima za koje se zna da inhibiraju enzime CYP.

Tako je istovremena primjena rosuvastatina i itrakonazola (inhibitor CYP 3A4) dovela samo do blagog povećanja koncentracije rosuvastatina u plazmi koja nije bila klinički značajna te potvrdila prijašnja ispitivanja *in vitro*.<sup>26</sup>

Rosuvastatin također ne inducira CYP 3A4 i ne ulazi u interakcije s oralnim kontraceptivima.<sup>27</sup>

Primjena atazanavir/ritonavira s rosuvastatinom je pokazala signifikantno povišenje

koncentracije rosuvastatina u plazmi te je potrebno smanjiti dozu rosuvastatina pri kombiniranoj primjeni.<sup>28</sup>

U većine pacijenata sa slabim do umjerenim oštećenjem jetre, farmakokinetika rosuvastatina je bila slična kao u pojedinaca s normalnom jetrenom funkcijom, ipak opsežnije oštećenje jetre može uzrokovati povišenu sistemska izloženost rosuvastatinu.<sup>29</sup>

Blago do umjereno oštećenje bubrega ne utječe na koncentraciju rosuvastatina, dok su pacijenti s teškim bubrežnim zatajenjem imali u plazmi trostruko povećanje koncentracije lijeka. Koncentracija rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika na dijalizi bila je približno 50% veća u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Rosuvastatin u svim dozama je kontraindiciran za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min). Ipak, rezultati druge studije upućuju da se rosuvastatin može propisivati u dozi od 10 mg pacijentima u zadnjem stadiju bubrežne bolesti koji su na kroničnoj hemodijalizi bez redukcije doze.<sup>30</sup>

Redukcija CL/F nije se pokazala klinički značajnom kod pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. Međutim, povećani rizik za povišenu izloženost i razvoj nuspojava postoji kod Azijanata, prvenstveno pri iniciranju terapije te pri povećanju doze.<sup>31</sup>

Farmakokinetičke studije pokazale su približno dvostruko povećanje medijana ispod krivulje (AUC) i maksimalne koncentracije (C<sub>max</sub>) rosuvastatina u krvi Azijata za razliku od bjelačke populacije. Od 2005. godine regulatorna tijela preporučuju niže početne doze rosuvastatina (5mg) kod azijskih pacijenata, dok je u Japanu preporučena početna doza čak 2.5mg.<sup>32</sup>

Studije navode da dob i spol ne utječu na farmakokinetiku rosuvastatina.<sup>33</sup>

Ipak, prema uputama agencije za lijekove rosuvastatin se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 10 godina, dok kod bolesnika iznad 70 godina starosti preporučuje se terapiju rosuvastatinom započeti u dozi od 5mg.

Rosuvastatin je supstrat više transportnih proteina iz superporodica ABC(engl. *ATP-Binding Cassettes*) i OATP (SLC)(engl. *Solute Carrier*), čija varijabilnost u ekspresiji i funkciji bitno utječe na varijabilnost farmakokinetičkih parametara te na učinkovitost odnosno nuspojave rosuvastatina. Među transporterima bitnu ulogu imaju organski anionski transportni polipeptid

OATP1B1, koji je kodiran genom *SLCO1B1* i transporter ABCG2.<sup>34</sup>

**Tablica 7.** Lijekovi koji stupaju u interakciju s rosuvastatinom

Lijekovi koji povećavaju koncentraciju rosuvastatina u plazmi
Lijekovi koji su antagonisti polipeptidnog transportera organskih aniona 1B1 (OATP 1B1)
Gemfibrozil
Inhibitori proteaze: ritonavir, liponavir
Ciklosporin
Lijekovi koji reduciraju koncentraciju rosuvastatina u plazmi
Antacidi
Eritromicin
Lijekovi koji se istovremeno uzimaju s rosuvastatinom
varfarin-povećanje INR
povećanje koncentracije (AUC) etinil estradiola

Kratice: AUC –(engl. *Area under the curve*)– površina ispod krivulje, INR–(engl. *International normalized ratio*)

Rosuvastatin pokazuje veću vjerojatnost ulaska u interakcije s lijekovima koji su antagonisti OATP1B1. Kliničari bi trebali biti na oprezu pri koadministraciji rosuvastatina s antagonistima vitamina K, ciklosporinom, gemfibrozilom, te antiretroviralnom terapijom zbog potencijalne mogućnosti od razvoja farmakokinetičke interakcije koja može rezultirati rizikom od toksičnosti. S druge strane, kombinirana terapija rosuvastatina s klopidogrelom, fenofibratom, omega-3 masnim kiselinama, rifampicinom je sigurna, te čini rosuvastatin sigurnim i dobro podnošljivim lijekom.<sup>35</sup>

Koncentracije rosuvastatina su bile znatno povišene u transplantiranih primateljaorgana na terapiji ciklosporinom. Mehanizam interakcije se temelji na inhibitornom djelovanju ciklosporina na transportnu aktivnost OATP1B1 koji posreduje pri ulasku rosuvastatina u jetru (engl. *uptake*). Ciklosporin također pokazuje inhibitorne učinke i prema transporteru ABCG2 koji posreduje pri prijenosu rosuvastatina iz jetre u žuč (engl. *efflux*). Stoga se koadministracija ciklosporina i rosuvastatina mora primijeniti s oprezom.<sup>36</sup>

Uloga polimorfizama OATP1B1 i ABCG2 uz lijekove-inhibitore primijenjene u konkomitantnoj terapiji predmet je različitih istraživanja, čiji rezultati mogu doprinijeti individualizaciji i optimizaciji terapije rosuvastatinom. Najviše je istraživana uloga polimorfizama *SLCO1B1*

521T>C i *ABCG2* 421C>A, gdje se pokazalo da funkcionalni polimorfizam 421C>A na transporteru *ABCG2* značajno utječe na farmakokinetiku rosuvastatina u bijelaca i Azijata. Pojedinci s jednim ili dva promijenjena alela imali su dvostruko povišene razine rosuvastatina u plazmi za razliku od nositelja divljeg tipa. Ta promjena alela je učestalija u Azijata (učestalost 35 %) nego u pripadnika bjelačke rase i vjerojatno pridonosi etničkoj različitosti u farmakokinetici rosuvastatina.<sup>32</sup>

### 3.4. KLINIČKE STUDIJE ROSUVASTATINA

Rosuvastatin je ispitivan u brojnim kliničkim studijama, kako zasebno, tako i versus placebo i nasuprot drugim statinima.

**Tablica 8.** Kliničke studije rosuvastatina

Klinička studija	Pacijenti	Trajanje	Terapijske grupe	Cilj istraživanja	Rezultati
<b>JUPITER</b>	17,802 zdravih pojedinaca s normalnim razinama LDL-C i povišenim razinama hsCRP	1.9 godina (median)	R 20 mg vs placebo	Rizik nastanak prvog velikog kardiovaskularnog događaja uključujući incidenciju nefatalnog IM, nefatalnog moždanog udara, hospitalizacija zbog nestabilne AP, arterijske revaskularizacijske procedure, i potvrđena smrti kardiovaskularnog uzroka.	44% smanjenja primarnog ishoda. Smanjenje LDL-C za 50%, hsCRP za 37%
<b>CORONA</b>	5011 pacijenata ≥ 60 godina s NYHA II–IV ishemijom, sistoličko zatajenje srca, EF<40%	33 mjeseca (median)	R 10 mg vs placebo	Primarni cilj istraživanja je bila smrt od kardiovaskularnog uzroka, nefatalni IM ili nefatalni moždani udar. Sekundarni cilj je uključivao smrt bilo kojeg uzroka, bilo koji koronarni događaj, smrt od kardiovaskularnog događaja i broj hospitalizacija	Bez poboljšanja u primarnom cilju istraživanja, te u broju smrti bilo kojeg uzroka, ali se smanjio broj hospitalizacija kardiovaskularnog uzroka
<b>GISSI-HF</b>	4574 odraslih pacijenata s kroničnim zatajenjem srca NYHA II–IV, bez obzira na uzrok i LVEF	3.9 godina (median)	R 10 mg vs placebo	Vrijeme do smrti, i vrijeme do hospitalizacije zbog kardiovaskularnih događaja	Bez učinka na kliničke ishode
<b>AURORA</b>	2776 pacijenata, 50–80 godina, u zadnjem stadiju KBB, na hemodijalizi	3.8 godina (median)	R 10 mg vs placebo	Primarni cilj istraživanja je bila smrt od kardiovaskularnog uzroka, nefatalni IM, ili nefatalni moždani udar. Sekundarni cilj je uključivao smrt bilo kojeg uzroka, te individualni kardijalni i vaskularni događaji	Nema utjecaja na primarni i sekundarni cilj istraživanja
<b>METEOR</b>	984 ispitanika 45-70 godina s niskim KV rizikom i subkliničkom aterosklerozom	2 godine	R 40 mg vs placebo	Utjecaj rosuvastatina na debljinu sloja intime i medije karotidnih arterija (CIMT)	Sniženje UK za 34%, LDL-C za 49%, TG za 16%, povećanje HDL-C za 8%. Usporenje progresije CIMT

Kratice: LDL-C– (engl. *low density lipoprotein cholesterol*) – LDL-kolesterol; HDL-C– (engl. *high density lipoprotein cholesterol*) – HDL-kolesterol; TG– trigliceridi; hsCRP– (eng. *High sensitivity C reactive protein*) – visoko osjetljivi C-reaktivni protein; NYHA– (engl. *New York Heart Association*); LVEF– (engl. *Left ventricular ejection fraction*); CIMT– (engl. *Carotid intima media thickness*); vs–versus; KBB–kronična bubrežna bolest; IM–infarkt miokarda; R–rosuvastatin; KV– kardiovaskularno; EF– ejectiveska frakcija; AP– angina pectoris; JUPITER – The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin<sup>24</sup>; CORONA – The Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure<sup>25</sup>; GISSI-HF – The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico Heart Failure<sup>37</sup>; AURORA – A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events<sup>38</sup>; METEOR– The Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin.<sup>39</sup>

### 3.4.1. Klinička djelotvornost rosuvastatina

Rosuvastatin primjenjen u dnevnoj dozi od 10 do 40mg smanjio je razinu LDL-kolesterola za 63 %. Uspoređujući učinak rosuvastatina s učincima drugih statina, najveći učinak je na smanjenje LDL-kolesterola koje je ovisno o dozi (smanjenje od 60% vs. 50% s atorvastatinom, 40% s simvastatinom, 30% s pravastatinom ili lovastatinom te 20% s fluvastatinom). Također, je pokazao bolji učinak na povećanje HDL-kolesterola (povećanje u prosjeku od 10% vs prosječno 5% kod drugih statina). Značajno više pacijenata na terapiji rosuvastatinom je postiglo ciljne vrijednosti LDL-kolesterola prema National Cholesterol Education Program (NCEP) s nižim dozama lijeka.<sup>40</sup>

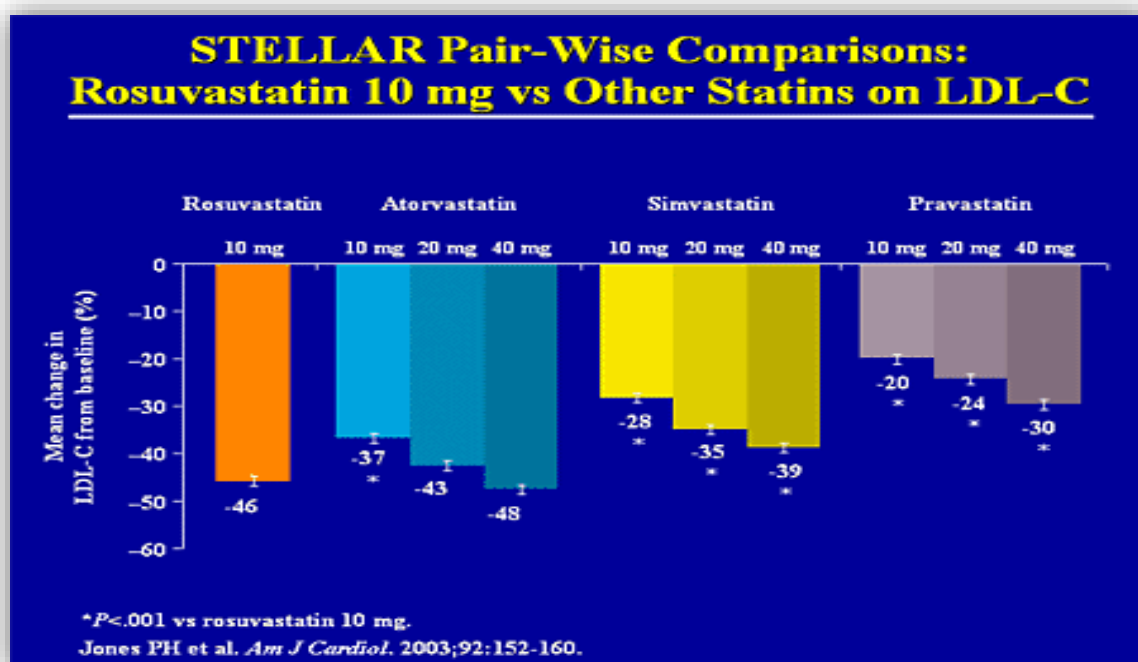
**Tablica 9.** Terapijski ciljevi LDL-kolesterola prema važećim smjernicama

LDL-C terapijski ciljevi		
Smjernice	Rizik	Cilj
ESC	Vrlo visoki rizik	<1.8 mmol/L ili 50% smanjenje ako je cilj neostvariv
	Visoki rizik	<2.5 mmol/L
	Umjereni rizik	<3 mmol/L
JBS 2	Visoki rizik	2 mmol/L
NCEP ATP III	CHD	<100 mg/dL (2.6 mmol/L)
	≥2 rizična faktora	<130 mg/dL (3.4 mmol/L)
	0–1 rizični faktor	<160 mg/dL (4.2 mmol/L)

Kratice: ESC– (engl. *European Society of Cardiology*); JBS 2– (engl. *Joint British Societies Guidelines on Prevention of Cardiovascular Disease in Clinical Practice*); NCEP ATP III– (engl. *National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III*); CHD – (engl. *Coronary Heart Disease*) – koronarna bolest srca; LDL-C – (engl. *Low density lipoprotein cholesterol*)

U STELLAR studiji (The Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin) šest tjedana praćeno je smanjenje LDL-kolesterola kroz različite doze i rađena je usporedba učinkovitosti rosuvastatina naspram učinkovitosti atorvastatina, simvastatina i pravastatina. Odrasli pacijenti s hiperkolesterolemijom (2,431) su bili randomizirani u grupe

liječenja rosuvastatinom (10, 20, 40 ili 80mg), atorvastatinom (10, 20, 40 ili 80mg), simvastatinom (10, 20, 40 ili 80mg) te pravastatinom (10, 20 ili 40mg). Nakon 6 tjedana, analiza je pokazala da rosuvastatin 10 – 80mg smanjuje LDL-kolesterol za 8,2% više nego atorvastatin 10 – 80mg, 12 – 18% više nego simvastatin 10– 80mg te 26% više nego pravastatin 10 – 40mg. Srednja vrijednost promjene HDL-kolesterola je u skupini rosuvastatina bila +7,7% do +9,6% , a u skupinama ostalih statina +2,1% do +8%. Rosuvastatin je signifikantno više reducirao ukupni kolesterol od svih ostalih statina, a trigliceride signifikantno više nego simvastatin i pravastatin. Vrijednosti LDL-kolesterola prema ciljevima Adult Treatment Panel III postiglo je 82% – 89% pacijenata u terapijskoj skupini koja je primala 10-40mg rosuvastatina, naspram 69% – 85% pacijenata koji su primali 10 – 80mg atorvastatina. Europske ciljeve LDL-kolesterola <3mmol/L postiglo je 79% – 92% pacijenata u skupini rosuvastatina naspram 52% – 81% u skupini atorvastatina.<sup>41</sup>



**Slika14.** STELLAR studija– komparacija doza statina s obzirom na učinkovitost smanjenja LDL-kolesterola<sup>41</sup>

### 3.4.2. Terapijske indikacije

- Liječenje hiperlipidemije kao dodatak dijeti kod pacijenata s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotnom obiteljskom ili ne-obiteljskom hiperkolesterolemijom) i dislipidemijom (tip IIa i IIb po Fredricksonu) za snižavanje ukupnog kolesterola (ukupni C), LDL-kolesterola (LDL-C), neHDL-kolesterola (ne-HDL-C), triglicerida (TG), te za povećanje HDL-kolesterola (HDL-C).
- Liječenje pacijenata s povišenim razinama triglicerida u serumu (tip IV po Fredricksonu) kao dodatak dijeti.
- Smanjenje LDL-C, ukupnog C, i Apo B u pacijenata s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom kao dodatak dijeti i drugim postupcima snižavanja lipida (npr. LDL-plazmafereza) ili u slučajevima kada ti postupci nisu dostupni.

Terapijski se učinak postiže unutar jednog tjedna nakon početka liječenja, a 90 % maksimalnog odgovora postiže se za dva tjedna. Maksimalan odgovor na terapiju se obično postiže za 4 tjedna i održava se nakon toga.

Njegov jak učinak na smanjenje razina cirkulirajućeg LDL-kolesterola, omogućava većem broju visoko rizičnih pacijenata da postignu zadovoljavajuće razine lipida u krvi. Pozitivnim učinkom na protektivne lipoproteine (HDL-C), dokazanim pleiotrofnim učinkom koji uključuje antiinflamatorno i antioksidativno djelovanje poboljšava disfunkciju endotela te utječe na smanjenje progresije ateroskleroze u zidu arterije. Te karakteristike su pokazale pozitivne kliničke manifestacije kardiovaskularnih ishoda.

Pokazalo se da terapija rosuvastatinom u rasponu doza od 2,5mg do 40 mg daje pozitivne učinke na progresiju ateroskleroze, smanjuje kardiovaskularne događaje u pacijenata niskog rizika, s povećanim razinama hs CRP-a (visoko osjetljivi C reaktivni protein) i normalnim razinama LDL-kolesterola u krvi. Premda pokazuje blago povećani rizik od pojave dijabetesa, veća je korist od sprječavanja kardiovaskularnih događaja u skupini pacijenata s umjerenim do



visokim kardiovaskularnim rizikom, uključujući pacijente s hipertenzijom ili dijabetesom ili dokumentiranom KVB (kardiovaskularnom bolešću).<sup>32</sup>

### 3.5. FARMAKOGENETIKA ROSUVASTATINA

Farmakogenetika je znanstvena disciplina koja proučava ulogu nasljedstva u različitim interindividualnim odgovorima na lijek te primjenom dosadašnjih saznanja za individualiziranje terapije i maksimaliziranje učinka lijekova, postiže minimaliziranje potencijalnih neželjenih reakcija na lijek ciljanim liječenjem, konceptom personalizirane medicine.<sup>42</sup>

Interindividualna varijabilnost u odgovoru na farmakoterapiju značajan je problem u kliničkoj praksi, također i u istraživanju lijekova. Geni određuju strukturu i funkciju metaboličkih enzima, receptora i transportnih proteina. Genski polimorfizmi mogu utjecati na regulaciju procesa apsorpcije, raspodjele lijeka u organizmu, metabolizma i eliminacije lijeka iz organizma te na taj način dovode do interindividualnih, međuetničkih i međurasnih razlika u terapijskoj učinkovitosti i toksičnosti lijekova.<sup>43</sup>

Osjetljivost na toksične učinke jednim dijelom ovisi o genetičkom polimorfizmu metaboličkih enzima faze I i faze II. U kliničkoj primjeni lijekova najvažnijigenski polimorfizmi uključeni u proces biotransformacije u metabolizmu faze I (oksidacijski procesi) su na razini citokroma P450 - CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, a u metabolizmu faze II (konjugacijski procesi) na razini enzima: NAT2, TPMT, UGT1A1, GST.<sup>44</sup>

Metabolizam I. faze (oksidacijski procesi) kod 86% lijekova se odvija putem sustava enzima citokrom P450 (CYP). S obzirom na sposobnost i brzinu metaboliziranja lijeka možemo razlikovati 4 specifična fenotipa (određuju se fenotipizacijom ili genotipizacijom):

- spori/slabi metabolizator (engl. poor metabolizer **PM**)
- srednje brzi metabolizator (engl. intermediate metabolizer **IM**)
- brzi metabolizator (engl. extensive metabolizer **EM**)
- vrlo brzi metabolizator (engl. ultrarapid metabolizer **UM**)

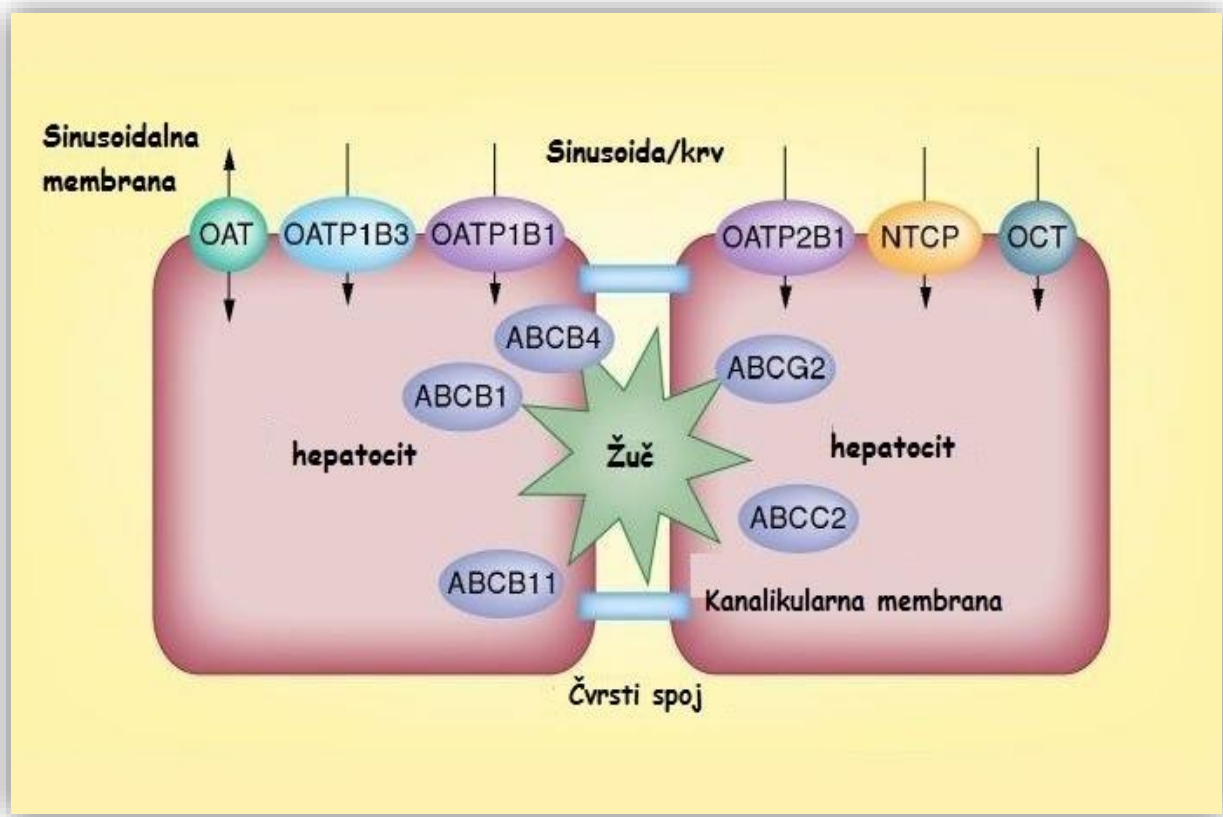
Spori metabolizatori zbog pomankanja aktivnih alela te sporog metabolizma i povećane

koncentracije lijeka u plazmi mogu iskusiti više nuspojava. Također, ako prime prolijek, može izostati terapijski učinak zbog male koncentracije aktivnog metabolita. Srednje brzi metabolizatori imaju nuspojave u manjoj mjeri nego slabi metabolizatori i mogu biti nositelji jednog inaktivnog alela (heterozigoti) ili dva alela reducirane aktivnosti (homozigoti). Brzi metabolizatori imaju dva potpuno aktivna alela i pokazuju očekivani terapijski učinak na prosječne doze lijeka. Vrlo brzi metabolizatori imaju više od dvije kopije aktivnih alela, a zbog ubrzanog metabolizma može izostati terapijski učinak lijeka pri primjeni prosječnih doza. U slučaju primjene prolijeka može doći do povećanog razvoja nuspojava zbog povišenih koncentracija aktivnog metabolita.

Transportni proteini imaju važnu ulogu u prijenosu lijekova kroz različite biološke barijere, te su važan faktor biorasploživosti lijekova, nazivaju se još i fazom III biotransformacije. Oni reguliraju apsorpciju i eliminaciju te distribuciju lijekova u organizmu. Većina transportera koji sudjeluju u eliminaciji lijekova pripada ABC superporodici (o ATP-u ovisni transporteri) membranskih proteina koji utječu na unutarstanične koncentracije različitih tvari te se nalaze na apikalnoj membrani različitih stanica i tkiva – gastrointestinalnog sustava, crijeva, jetre, bubrega, placente, krvo-moždana barijere. Od posebnog značaja su ABCB1 (za digoksin, HIV inhibitore proteaze, neke antiepileptike, antidepresive, antipsihotike, imunosupresive), ABCC2 (metotreksat, cisplatin, irinotekan, antibiotici), ABCG2 (citostatici, fluvastatin, cimetidin, inhibitori tirozin kinaza). Genski polimorfizmi navedenih transportera mogu uzrokovati različite nuspojave i dovesti do neuspjeha tretmana liječenja.

Glavni transportni proteini odgovorni za ulazak lijeka u stanicu (engl. *uptake*) pripadaju skupini organskih anionskih transportnih polipeptida (OATP). Protein OATP1B1, kodiran genom *SLCO1B1*, transporter je koji se nalazi na sinusoidalnoj membrani hepatocita gdje utječe na ulaz različitih endogenih tvari i ksenobiotika u jetra. Uloga polimorfizma SNP c.521T>C, gena *SLCO1B1* smanjuje transportnu aktivnost OATP1B1, što rezultira povišenim plazma koncentracijama lijekova, npr. statina. Taj polimorfizam povećava rizik od statinima inducirane miopatije do čak i ozbiljne nuspojave – rabdomiolize. Pacijenti homozigoti za c.521C alel imaju najveći rizik za miopatiju. Za svaku kopiju alela, postoji otprilike četverostruko veći rizik za

razvoj miopatije.<sup>10</sup> OATP1B1 je prijenosnik i mnogih drugih lijekova kao što su: sirolimus, valsartan, enalapril, torsemid, rifampicin, cefalosporin, inhibitori proteazze HIV, metotreksat, irinotekan.<sup>45</sup>



**Slika15.** Transportni proteini na razini hepatocita. Influsni transporteri sudjeluju u transportu lijekova iz krvi u hepatocite, gdje se metaboliziraju, dok eflusni transporteri sudjeluju u transportu lijekova i njihovih metabolita u žuč.<sup>46</sup>

Kratice: OAT(engl. *organic anion transporter*) – transporter organskih aniona; NTCP (engl. *sodium/taurocholate cotransporting polypeptide*) – natrij/taurokolat polipeptidni kotransporter; OCT(engl. *organic cation transporter*) – transporter organskih kationa;OATP 1B3/1B1/2B1 (engl. *organic anion-transporting polypeptide*) – polipeptid koji transportira organske anione 1B3/1B1/2B1; ABCB4/ABCB1/ABCB11/ABCG2/ABCC2 (engl. *ATP-binding cassette*) - ABCB4/ABCB1/ABCB11/ABCG2/ABCC2 transporter koji veže ATP.

Genski polimorfizmi jasno utječu na varijabilnost farmakokinetike i farmakodinamike te na različiti odgovor bolesnika na primijenjenu terapiju. Nažalost implementacija spoznaja farmakogenomike zaostaje u primjeni u kliničkoj praksi, a djelomice je tomu razlog nedostatak jasnih smjernica i preporuka kako prilagoditi dobivene spoznaje genetičkih testova tretmanu liječenja. Da bi riješili ovaj problem, dvije organizacije u SAD-u: The National Institutes of Health's Pharmacogenomics Research Network i The Pharmacogenomics Knowledge Base

osnovale sukonzorcij pod nazivom Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) za implementaciju kliničke farmakogenetike, a glavni im je cilj izdavanje recenziranih, ažuriranih, na dokazima temeljenih, slobodno dostupnih uputa i smjernica za doziranje lijeka prema rezultatu genetičkih testova.<sup>9</sup>

Otkrićem važnog utjecaja gena na farmakološki profil lijeka, započinje era farmakogenetičkih kliničkih studija kojima je cilj otkriti važne gene koji su odgovorni za farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova. Statini su široko propisivani lijekovi, dokazane efikasnosti i blagih i rijetkih nuspojava. Ipak farmakogenetička ispitivanja pokazala su da se promjene u farmakokinetici i posljedične nuspojave mogu povezati s polimorfizima metaboličkih enzima i transportera. Varijante gena mogu poslužiti kao važni prediktori učinkovitosti i nuspojava statina, odnosno rosuvastatina. Odgovorno je 40 gena koji ostvaruju učinak na farmakokinetiku i farmakodinamiku statina te na varijabilnost odgovora na statinsku terapiju. Varijabilnost odgovora uključuje različit odgovor na efekt snižavanja lipida u krvi i na različit rizik od kliničkih implikacija koje uključuju infarkt miokarda i smrt od kardiovaskularnih događaja kao krajnji rezultat.

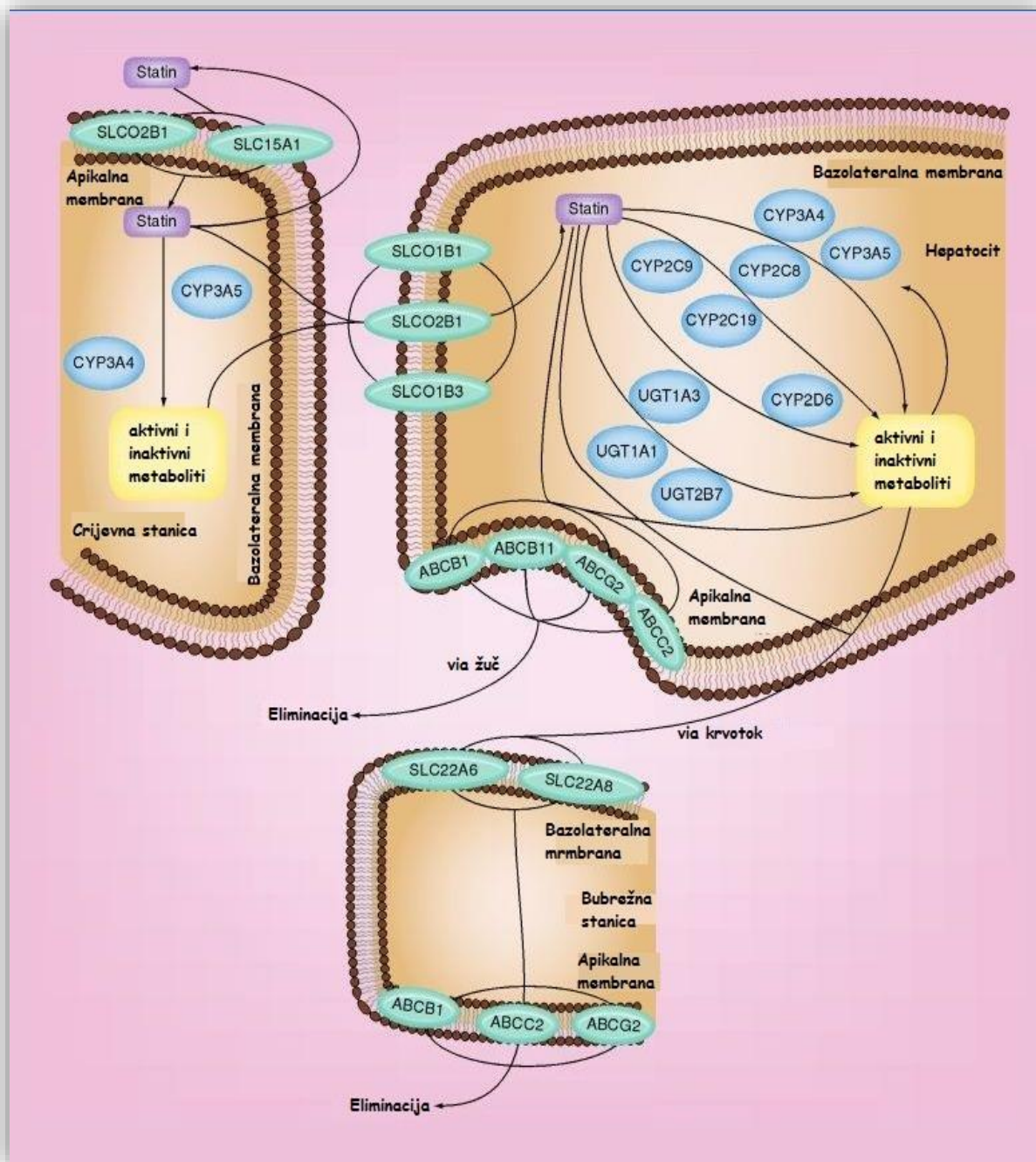
Nijedan gen samostalno nema dovoljnu kliničku važnost da opravda rutinsko testiranje na farmakogenetiku statina. Ipak, uključivanje velikog broja pacijenta može eventualno omogućiti stvaranje smjernica za farmakoterapiju statinima, sličnih onima za doziranje varfarina.

### 3.5.1. GENI S UTJECAJEM NA FARMAKOKINETIKU ROSUVASTATINA

Rosuvastatin zbog svoje strukture ima drugačiji farmakološki put u odnosu na druge statine, te u njegovoj farmakokinetici važnu ulogu imaju sljedeći proteini: OATP1B1, ABCG2, CYP2C9, CYP2C19.

U studiji gdje je 299 pacijenata uzimalo atorvastatin ili rosuvastatin, uočena je razlika u koncentracijama pri istoj dozi lijeka. Pokazano je također da su za koncentracije rosuvastatina bitni polimorfizmi *SLCO1B1* c.521T>C i *ABCG2* c.421C>A. Koncentracija rosuvastatina je bila povišena kod pojedinaca sa smanjenom funkcijom *SLCO1B1* c.521C i smanjenom funkcijom transportera s polimorfizmom *ABCG2* c.421A. Studija dokazuje da polimorfizmi transportnih gena *SLCO1B1* i *ABCG2* pridonose 88 %-oj razlici u varijabilnosti odgovora na terapiju rosuvastatinom.<sup>47</sup>

Rosuvastatin se u hepatocitima djelomično metabolizira putem CYP2C9 i CYP2C19. Aleli CYP2C19 su *CYP2C19\*1* koji predstavlja funkcionalan alel, i *CYP2C19\*2* koji predstavlja nefunkcionalni alel, određen polimorfizmom 681G>A. CYP2C9 ima 2 češća polimorfna alela *CYP2C9\*2* (430C>T) koji pokazuje 12 % enzimske aktivnosti, dok *CYP2C9\*3* (1075A>C) ima samo 5 % enzimske aktivnosti.<sup>48</sup>



**Slika16.** Farmakokinetički put statina (uz dozvolu PharmGKB i sveučilišta Stanford, autorska prava pripadaju PharmGKB). Prikaz skupina svih gena uključenih u transport, metabolizam i eliminaciju statina.<sup>49</sup>

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.

### 3.5.1.1. OATP1B1/SLCO1B1

Transportni je protein odgovoran za unos različitih tvari u hepatocite, između ostalog i rosuvastatina. Nalazi se na bazolateralnoj sinusoidalnoj membrani hepatocita. *SLCO1B1* je gen koji kodira protein OATP1B1. Protein OATP1B1 sastoji se od 691 aminokiseline. Polimorfizmi *SLCO1B1* dovode se u direktnu vezu s promjenama u farmakokinetici statina. Druga potencijalna opasnost u nositelja polimorfizama je povećanje sistemske koncentracije statina te posljedično povećan rizik od mišićne toksičnosti.

Nađeni su brojni SNP gena *SLCO1B1*, locirani na kromosomu 12. SNP koji rezultiraju u promjeni aminokiseline imaju utjecaj na funkciju i nazivaju se *non-synonymus*. Identificirano je 14 SNP, predstavljenih s 16 haplotipova, imenom *SLCO1B1\*1b* do *SLCO1B1\*14*.

Samo su 3 SNP učestaliji u >0.02 % pojedinaca bijele rase i to su c.388A>G, c.463C>A, i c.521T>C. Od njih samo c.388A>G (rs2306283) i c.521T>C (rs4149056) povezani su s promijenjenom transportnom funkcijom. Polimorfizmi c.388A>G i c.521T>C pojavljuju se sami ili u kombinaciji u tri haplotipa: *SLCO1B1\*1b*, \*5 i \*15.

Učestalost alela OATP1B1 razlikuje se po etničkim skupinama. Polimorfizam c.388A>G čest je u svih populacija, te je zastupljen od ~40% u pripadnika europske rase do ~80% kod istočnih Azijata i populacije subsaharske Afrike. Polimorfizam c.521T>C je češći u Europljana i Azijata (frekvencija alela ~10–20%), a manje čest u subsaharskoj Africi (~2%).<sup>50</sup>

Transport rosuvastatina usporediv je između transportera OATP1B1\*1a i OATP1B1\*1b, dok je značajno manji kod OATP1B1\*5 i OATP1B1\*15. Polimorfizam *SLCO1B1* c.521T>C dokazano smanjuje ulazak rosuvastatina u hepatocite.

Veza između *SLCO1B1* genotipa i odgovora na statinsku terapiju je još uvijek velik dijelom nepoznata. Mnoge manje *in vitro* i *in vivo* farmakokinetičke studije pokazale su vezu između polimorfizama i povišene plazma koncentracije statina, dok velike studije nisu dokazale klinički značajan odnos.<sup>51</sup>

Pasanen i suradnici su u studiji na 32 zdrava dobrovoljca s različitim polimorfizmima *SLCO1B1* ispitivali utjecaj 20 mg atorvastatina i 10 mg rosuvastatina. Pokazalo se da AUC i C<sub>max</sub> rosuvastatina su bili viši za 65 % i 79 % kod nositelja c.521CC genotipa, nego kod c.521TT

genotipa. U skupini koja je uzimala 20mg atorvastatina AUC je bio za 144 % viši kod nositelja c.521CC nego kod c.521TT. Ti rezultati pokazuju veći utjecaj polimorfizma SLCO1B1 na koncentracije atorvastatina, nego na koncentracije hidrofiličnijeg rosuvastatina.<sup>52</sup>

### 3.5.1.2. ABCG2–BCRP

Protein ovisan o ATP-u (engl. *ATP- Binding Cassettes G2*), poznat je kao i BCRP (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*), nalazi se na kanalikularnoj membrani žučnih kanalića i apikalnoj membrani crijevnih stanica. Većina statina je supstrat ovoga enzima, uključujući i rosuvastatin. Povećana aktivnost toga enzima povećava izlučivanje rosuvastatina iz organizma, odnosno rezultira njegovom smanjenom koncentracijom u krvi.

Polimorfizam ABCG2 prisutan je u niskom postotku kod Afro-Amerikanaca (2-5 %), Hispanaca (10 %), Europljana (11 – 14 %), dok je u većem postotku prisutan kod Kineza (35 %) i Japanaca (35 %).<sup>50,53</sup>

BCRP (ABCG2) kao glavni transporter rosuvastatina iz hepatocita ima značajan učinak na njegove koncentracije te je najviše ispitivana uloga polimorfizma ABCG2 421C>A. Dvije neovisne in vivo farmakokinetičke studije pokazale su da nositelji jednog alela ABCG2 A pokazuju više plazma koncentracije rosuvastatina i veći AUC, dok je učinak bio još i veći za nositelje dva alela ABCG2.

Keskitalo i suradnici ispitivali su polimorfizam ABCG2 c.421C>A kod 32 zdrava finska dobrovoljca u farmakokinetičkoj crossover studiji. Dobrovoljcima je administriran atorvastatin u dozi od 20mg i rosuvastatin od 20mg. Frekvencija c.421A alela je bila 9,5 %. Kod dobrovoljaca s c.421AA genotipom, AUC rosuvastatina je bio 100 % viši nego kod dobrovoljaca s c.421CA i 144 % viši nego kod dobrovoljaca s c.421CC genotipom. Također, Cmax rosuvastatina kod dobrovoljaca s c.421AA genotipom je bio 108 % viši nego kod dobrovoljaca s c.421CA genotipom i 131 % viši od c.421CC genotipa. Rezultati studije su pokazali da polimorfizam ABCG2 značajno utječe na farmakokinetiku rosuvastatina (više nego na farmakokinetiku atorvastatina) te potencijalno na efikasnost i toksičnost statinske terapije.<sup>54</sup>

U studiji GEOSTAT rađenoj na 601 pacijentu nakon preboljenog infarkta miokarda uočeno je da pacijenti s 1 varijantom CYP3A5 i/ili BCRP alelom, postižu zadane vrijednosti LDL-



kolesterola 2.3 puta brže na terapiji rosuvastatinom 10mg, nego simvastatinom 40mg (rosuvastatin 54 % vs. simvastatin 33,7 %) Također, je potvrđeno kao i u prijašnjim studijama da se rosuvastatin minimalno metabolizira putem CYP2C9 i CYP2C19 enzima te da oni nemaju kliničku važnost u metabolizmu rosuvastatina. Studija je limitirana jer je uključivala pacijente bijela rase, za koje se zna da imaju manju učestalost *ABCG2* 421A alela i *CYP3A5*\*1 nego pacijenti azijskog podrijetla. Stoga bi zapažanja iz ove studije mogla biti i od većeg značaja kod pojedinaca azijskog podrijetla. Ova zapažanja bi također mogla i objasniti više koncentracije rosuvastatina u krvi Azijata, što je i dovelo do smanjenja početnih preporučenih doza rosuvastatina tijekom liječenja.

Studija također preporučuje korištenje različitih doza statina te različitih etničkih skupina da bi se postigla generalizacija i potvrđivanje rezultata. U budućnosti, genetsko profiliranje pacijenta bi utjecalo na bolji odabir vrste i doze statina za svakog pojedinog pacijenta.<sup>48</sup>

Lee sa suradnicima je u kliničkoj studiji na 291 pacijentu kineskog podrijetla sa hiperkolestrolemijom ispitivao u kojoj mjeri polimorfizmi gena *ABCG2*, *SLCO1B1*, *SLC10A1*, *CYP2C9* i *CYP2C19* utječu na farmakokinetiku rosuvastatina te učinkovitost u snižavanju lipida u krvi. Pacijenti su uzimali rosuvastatin u dozi od 10 mg kroz 4 tjedna. Rezultati su pokazali veću prosječnu koncentraciju rosuvastatina za 63 % i N-desmetila za 41 % u pacijenata nositelja genotipa *ABCG2* 421AA u odnosu na pacijente s genotipom 421CA, a u odnosu na pacijente s genotipom 421CC koncentracija rosuvastatina bila je veća za 120 % i N-desmetila za 99 %. *SLCO1B1* 521T>C polimorfizam je bio u vezi s povišenim plazma koncentracijama rosuvastatina bez učinka na smanjenje LDL-kolesterola. Polimorfizmi ostalih gena *CYP2C9*, *CYP2C19* i *SLC10A1* pokazali su minimalan učinak na farmakokinetički profil rosuvastatina. Ta klinička studija potvrdila je pretpostavke o utjecaju gena na farmakokinetiku rosuvastatina te potvrdila da *ABCG2* transportni protein u najvećoj mjeri određuje farmakokinetička svojstva rosuvastatina, stoga i polimorfizmi gena ovoga proteina najviše mijenjaju farmakokinetiku rosuvastatina između pojedinaca.<sup>55</sup>

### 3.5.1.3. *ABCB1*

ABCB1 prenosi statine i njihove metabolite iz hepatocita u žuč te iz bubrežnih stanica u urin.

Polimorfizmi rs1128503, rs2032582, i rs1045642 su pokazali značajni učinak na farmakokinetiku statina i indirektni učinak na farmakodinamiku.<sup>56</sup>

## 3.5.2. GENI S UTJECAJEM NA FARMAKODINAMIKU ROSUVASTATINA

### 3.5.2.1. *HMG-CoA reduktaza*

To je primarno mjesto djelovanja svih statina, uključujući i rosuvastatin. Inhibirajući njegovu aktivnost statini utječu na smanjenu intrahepatičku sintezu kolesterola te posljedično na smanjenje koncentracija kolesterola u krvi što nadalje utječe na smanjenje progresije ateroskleroze. Genetičke varijacije enzima mogu znatno utjecati na smanjenje učinkovitosti statinske terapije. Jedan od haplotipova, H7 definiran je polimorfizmima rs17244841, rs3846662, i rs17238540 te utječe na izrezivanje HMGCR mRNA, što nadalje rezultira smanjenom osjetljivošću na statinski učinak. Prevalencija tog haplotipa češća je u crne rase i smatra se odgovornom za različiti učinak statina između pojedinih rasa.

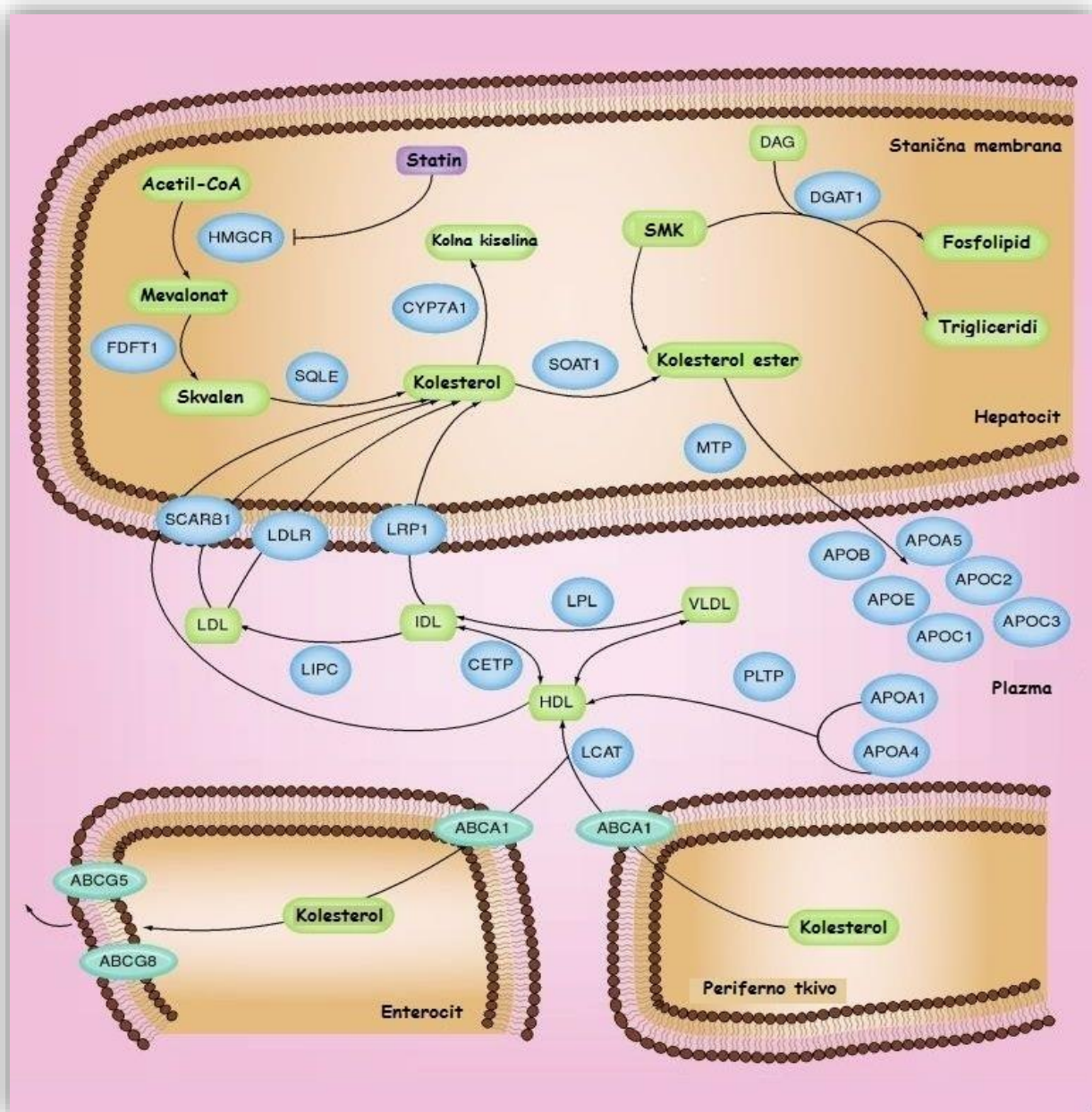
### 3.5.2.2. *APOE (Apolipoprotein E)*

Ima različite uloge u metabolizmu lipida i lipoproteina, sudjeluje u procesu unosa lipoproteina putem receptora u jetru te prema tome utječe na njihove razine u krvi. Genetičke varijacije ApoE su opsežno istraživane pogotovo izoformni oblici  $\epsilon 2/ \epsilon 3/ \epsilon 4$ . Polimorfizmi  $\epsilon 2/ \epsilon 3/ \epsilon 4$  kodirani su rs7412 i rs429358. Mnoge studije su pokazale da *ApoE* aleli  $\epsilon 4$  i  $\epsilon 2$  su povezani s koncentracijama ukupnog kolesterola, LDL- kolesterola, ApoB lipoproteina u krvi više nego aleli  $\epsilon 3$ . Studije također pokazuju manji terapijski učinak statina na snižavanje razina kolesterola kod nositelja  $\epsilon 4$  u odnosu na  $\epsilon 3$ , dok nositelji  $\epsilon 2$  pokazuju jaču redukciju kolesterola kao odgovor na statinsku terapiju od nositelja  $\epsilon 3$ . Polimorfizam rs7412 *ApoE* pokazuje utjecaj na efikasnost terapije statinima.<sup>58</sup>

### 3.5.2.3. *KIF6 (kinezinu-sličan protein 6)*

To je transportni protein uključen u unutarstanični transport tvari. Nekoliko studija pokazalo je

povezanost između SNP Trp719Arg (rs20455) u genu za KIF6 i koronarne bolesti. Nadalje, analize kliničkih studija pokazale su veći benefit statinske terapije u nositelja tog SNP. Novija istraživanja su opovrgnula ranije dokazanu pozitivnu povezanost s boljom efikasnosti statinske terapije, tako da je farmakogenetska uloga ovog proteina zasada još nejasna, te ulogu ovog proteina treba dalje istraživati.<sup>58</sup>



**Slika 17.** Farmakodinamički put statina (uz dozvolu PharmGKB i sveučilišta Stanford, autorska prava pripadaju PharmGKB). Geni koji posreduju učinku statina na sintezu kolesterola u hepatocitima, i posljedično na transport lipoproteina.<sup>57</sup>

Kratice: CYP (engl. *cytochrome P450*) – citokrom P450; DAG(engl. *diacyl-glycerol*) – diacil glicerol; SMK-slobodne masne kiseline; DGAT1 (engl. *diacylglycerol O-acyltransferase 1*) – diacilglicerol O-aciltransferaza 1; FDFT1 (engl. *farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1*) – farnetil-difosfat farnetil transferaza 1; SQLE (engl. *squalene epoxidase*) – skvalen epoksidaza; SOAT1 (engl. *sterol O-acyltransferase 1*) – sterol O-aciltransferaza 1; SCARB1 (engl. *scavenger receptor class B*) – receptor čistač LDL-a; LDLR (engl. *low density lipoprotein receptor*)– LDL receptor; LRP1 (engl. *low density lipoprotein receptor-related protein 1*) –LDL receptor srodan protein; LIPC (engl. *lipase, hepatic*) – jetrena lipaza; CETP (engl. *cholesteryl ester transfer protein*) – kolesteril ester transfer protein; LPL (engl. *lipoprotein lipase*) – lipoprotein lipaza; MTTP (engl. *microsomal triglyceride transfer protein*) – mikrosomalni transfer protein triglicerida; APOB (engl. *apolipoprotein B*) – apolipoprotein B; APOE (engl. *apolipoprotein E*) – apolipoprotein E; APOC2 (engl. *apolipoprotein C-II*) – apolipoprotein C-II; APOC1 (engl. *apolipoprotein C-I*) – apolipoprotein C-I; APOC3 (engl. *apolipoprotein C-III*) – apolipoprotein C-III; APOA1 (engl. *apolipoprotein A-I*) – apolipoprotein A-I; APOA4 (engl. *apolipoprotein A-IV*) – apolipoprotein A-IV; APOA5 (engl. *apolipoprotein A-V*) – apolipoprotein A-V; LCAT (engl. *lecithin-cholesterol acyltransferase*) – lecitin-kolesterol transferaza; HMGCR (engl. *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase*) – 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaza; LDL (engl. *low density lipoprotein*) – lipoprotein niske gustoće; IDL (engl. *intermediate density lipoprotein*) – lipoprotein srednje gustoće; VLDL (engl. *very low density lipoprotein*) – lipoprotein vrlo niske gustoće; HDL (engl. *high density lipoprotein*) – lipoprotein visoke gustoće; PLTP (engl. *phospholipid transfer protein*) – fosfolipid transfer protein; ABCA1/ABCG5/ABCG8 (engl. *ATP-binding cassette*) – ABCA1/ABCG5/ABCG8 transporter koji veže ATP.

### 3.5.3. INTERAKCIJE ROSUVASTATINA

Allred i suradnici ispitivali su koadministraciju rosuvastatina s eltrombopagom da bi se uvidjelo je li koadministracija tih dvaju lijekova utječe na povišene plazma koncentracije rosuvastatina. Eltrombopag je novi lijek iz skupine nepeptidnih trombopoietin receptor agonista, uzima se oralno, indiciran je za liječenje odraslih splenektomiranih bolesnika s kroničnom imunom (idiopatskom) trombocitopeničnom purpustom koji su refrakterni na druge vidove liječenja, te za liječenje trombocitopenije kod odraslih bolesnika s kroničnom infekcijom virusom hepatitisa C (HCV). Eltrombopag inhibira OATP1B1 i BCRP in vitro kod klinički značajnih koncentracija. Studija je provedena na 42 zdrava, odrasla pojedinca, koji su uzimali rosuvastatin 10mg i eltrombopag 75mg oralno. Rezultati su pokazali da koadministracija ova dva lijeka dovodi do povišene izloženosti rosuvastatinu, AUC i Cmax rosuvastatina su bili povišeni za 55 % i 103 % te se kod pojedinaca koji uzimaju eltrombopag preporuča smanjenje doze rosuvastatina.<sup>59</sup> Statini se često primjenjuju kod pacijenata zaraženih HIV-om., elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF je režim od jedne tablete za liječenje HIV-a. U studiji 12 zdravih dobrovoljaca je uzimalo rosuvastatin 10 mg samostalno te u kombinaciji s

EVG/co. Ispitivana je farmakokinetička interakcija između EVG/co. i rosuvastatina. In vitro je ocijenjena inhibicija BCRP i OATP1B1 i 1B3. Elvitegravir i cobicistat inhibirali su BCRP i OATP in vitro, dok emtricitabine i TDF nisu. Klinički terapije su bile dobro podnesene, s blagim nuspojavama. Nakon koadministracije rosuvastatina, Cmax se povećao 89 %, dok se AUC povećao za blagih 38 % što se nije pokazalo klinički značajnim te se u studiji zaključilo da se kombinacija tretmana EVG/COBI/FTC/TDF s rosuvastatinom može primjenjivati bez prilagodbe doze rosuvastatina.<sup>60</sup>

Koadministracija statina s gemfibrozilom može dovesti do povećanog rizika za miopatiju, što može biti posljedica farmakokinetičke interakcije. U randomiziranoj, dvostruko slijepoj crossover studiji, 20 zdravih dobrovoljaca uzimalo je 600 mg gemfibrozila ili placebo kroz 7 dana, četvrtog dana dodana je jedna doza od 80 mg rosuvastatina. Zaključeno je da gemfibrozil povećava plazma koncentracije za 2 puta, što je i slično učinku gemfibrozila na ostale statine. Inhibicija gemfibrozilom transportnog proteina OATP2 koji predstavlja protein odgovoran za unos rosuvastatina u hepatocit pridonosi mehanizmu ove interakcije, te se koadministracija gemfibrozila s rosuvastatinom (i drugim statinima) mora primijeniti s oprezom.<sup>61</sup>

Rifampicin je antibiotik za kojeg su dokazane mnoge interakcije s lijekovima inhibitorima HMG-CoA, zbog njegovog djelovanja na citokrom P450 enzimski sustav i proteinske transportere. U randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji na 18 zdravih, muških dobrovoljaca kineskog podrijetla ispitan je utjecaj koadministracije rifampicina na farmakokinetiku rosuvastatina. Dobrovoljci su dobili kroz šest dana 450 mg rifampicina ili placebo te jediničnu dozu od 20 mg rosuvastatina. Nakon obrade rezultata zaključeno je da rifampicin nije signifikantno utjecao na farmakokinetiku rosuvastatina.<sup>62</sup>

### 3.5.4. INTERAKCIJE ROSUVASTATINA S DODACIMA PREHRANI

Fan i suradnici ispitivali su potencijalnu interakciju između rosuvastatina i biljnog preparata baicalina. Baicalin je flavonoid, dobiven iz *Scutellaria baicalensis*, lijek je kineske narodne medicine, s poznatom antiviralnom aktivnošću protiv Deng virusa, inducira apoptozu tumorskih stanica pankreasa te utječe na GABA receptore. 18 zdravih dobrovoljaca koji su bili nositelji *CYP2C9*\*1/\*1 s različitim *OATP1B1* haplotipovima (šest *OATP1B1*\*1b/\*1b, šest *OATP1B1*\*1b/\*15, i šest *OATP1B1*\*15/\*15) sudjelovalo je u studiji. Rosuvastatin u dozi od 20 mg koadministriran je placebo ili 50 mg baicalina kroz 14 dana. Smanjenje AUC rosuvastatina kod različitih haplotipova je bilo signifikantno različito, što upućuje na to da baicalin smanjuje plazma koncentracije rosuvastatina ovisno o *OATP1B1* haplotipovima.<sup>63</sup>

Nekoliko in vivo studija ispitivalo je interakciju silimarina i lijekova kao što su rosuvastatin, digoksin, nifedipin, indinavir, ranitidin. Od navedenih lijekova samo su rosuvastatin i digoksin supstrati OATP transportnih proteina. Silimarin je tvar koja se dobiva iz biljke sikavice (*Silybum marianum*) te se stoljećima koristi za liječenje jetrenih poremećaja. Silimarin je smjesa polifenolnih flavonoida, silibinin (silibin A i silibin B), isosilin A i B, silikristin A i B, silidianin i ostalih fenolnih tvari. Farmakokinetika silibinina pokazuje brzu apsorpciju i eliminaciju. Silimarin prolazi metabolizam faze I i II te posebno konjugacijske reakcije. Primarno se izlučuje putem žuči i urina. Silimarin posjeduje dobar sigurnosni profil, ali se malo zna o njegovom potencijalu za interakcije s lijekovima.<sup>64</sup>

Osam zdravih muških dobrovoljaca uzimali su kroz 5 dana placebo ili silimarin u dozi od 140 mg tri puta na dan, četvrti dan dobili su rosuvastatin u dozi od 10 mg sat vremena nakon administracije placeba ili silimarina. In vitro se pokazalo da silimarin inhibira *OATP1B1* i BCRP transport rosuvastatina, dok rezultati in vivo nisu pokazali signifikantnu promjenu u AUC, klirensu, volumenu raspodjele i poluvremenu raspada rosuvastatina. Zaključeno je da silimarin u preporučenim dozama suplementacije ne predstavlja potentan modulator transportnih proteina *OATP1B1* i BCRP te ne utječe na farmakokinetiku rosuvastatina in vivo.<sup>65</sup>

Više dnevne doze i poboljšana formulacija silimarina (nanoemulzija) smatraju se da bi ipak mogle utjecati na interakcije silimarina s lijekovima supstratima OATP transportnih proteina.<sup>66</sup>

## **4. ZAKLJUČCI**

Bolesti krvnih žila koje u svojoj osnovi imaju aterosklerotske promjene i koje zahvaćaju mozak, srce, bubrege, druge vitalne organe i ekstremitete vodeći su uzrok pobola i smrtnosti u većini razvijenih zemalja.

Prevenција i liječenje ateroskleroze rezultirala je smanjenjem učestalosti pobola od kardiovaskularnih bolesti, ipak te su bolesti još uvijek vodeći uzrok pobola i smrtnosti.

U Republici Hrvatskoj ateroskleroza također predstavlja veliki javnozdravstveni problem, te su dijagnoze kao što su akutni infarkt miokarda, ishemijska bolest srca i ishemijski moždani udar vodeći uzroci pobola i smrtnosti već godinama.

Ipak, promicanje dijetetsko–higijenskih mjera koje uključuju promicanje zdravog načina života i suzbijanje čimbenika rizika kao što su pušenje, povišeni krvni tlak, povišene vrijednosti masnoća u krvi, šećerna bolest i drugi rezultirale su trendom smanjenja smrtnosti od navedenih bolesti.

Hiperlipidemija je poremećaj kojeg karakterizira povišena koncentracija lipida u plazmi, te uključuje hiperkolesterolemiju, hiperlipoproteinemiju te hipertrigliceridemiju.

Postoji vrlo čvrsta povezanost između razina kolesterola, triglicerida i drugih lipida u plazmi i razvoja kardiovaskularnih bolesti.

Statini su inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A-reduktaze, enzima koji je ključan u sintezi kolesterola. Prvenstveno se koriste za prevenciju i liječenje kardiovaskularnih bolesti. Osim inhibicije sinteze kolesterola statini imaju i niz drugih pleiotropnih učinaka.

Uz navedene poželjne učinke statini mogu izazvati i različite nuspojave.

Na učinkovitost lijeka te na razvoj neželjenih reakcija mogu utjecati različiti čimbenici kao što su dob i spol bolesnika, funkcija jetara i bubrega, prehranbene navike, konkomitantne bolesti i lijekovi te farmakogenetička predispozicija.

Statini se međusobno razlikuju po mehanizmu biotransformacije u koji su uključeni i metabolički enzimi citokromi P450(CYP) te prijenosnici lijekova–transporteri iz superporodica ABC i SLC.

Među najčešćim nuspojavama statina su oštećenja mišića ili jetara.

Miopatije su heterogena skupina nuspojava koje uključuju simptome od blage slabosti i bolnosti mišića bez porasta kreatin-kinaze (CK), do teškog oštećenja mišića sa značajnim porastom CK i potencijalnim ugrožavanjem funkcije bubrega (rabdomioliza).

Hepatotoksičnost nastaje prvenstveno zbog presporog uklanjanja lijeka iz jetre bilo zbog usporenog metabolizma u jetri ili zbog slabije funkcije transportera na hepatobilijarnoj barijeri.

Rosuvastatin je lijek nove generacije statina, koji ima neke jedinstvene farmakološke osobine.

Za razliku od većine drugih statina koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 i stoga imaju visok potencijal stupanja u interakcije, rosuvastatin se manjim dijelom, oko 10% metabolizira putem CYP2C9 i CYP2C19 i stoga ne ulazi u značajnije interakcije na razini enzima.

Za farmakokinetiku varijabilnost rosuvastatina veću ulogu imaju transporteri OATP1B1 (kodiran genom *SLCO1B1*) i transporter ABCG2. U kliničkim je studijama dokazana povezanost



farmakokinetičkih parametara, te učinkovitost odnosno razvoj nuspojava rosuvastatina s ekspresijom i funkcijom transportera.

Varijante gena *SLCO1B1* 521T>C i *ABCG2* 421C>A su se u asocijacijskim studijama pokazale statistički značajno povezane s varijabilnosti u kinetici lijeka te se zaključuje da mogu poslužiti kao prediktori učinkovitosti i nuspojava rosuvastatina.

## **5. LITERATURA**

- 1) Bergovec M. Arterioskleroza. U: Ivančević Ž, MSD Priručnik: dijagnostike i terapije = The Merck Manual. 1. Hrv. Izdanje, Split: Placebo 2000;1791-92.
- 2) Reiner Ž (2012) ATEROSKLEROZA – bolest od koje umire svaki drugi Hrvat. Radovi Zavoda za znanstveni i umjetnički rad u Požegi 1: 169-174
- 3) B. Nigović, P. Fabijanić, V. Bačić-Vrca: Statini, Farm. Glas. 63, 5/2007
- 4) Bulat M, Geber J. ur. Medicinska farmakologija. Medicinska naklada; 2001, str. 244-247.
- 5) Fabijanic D. Statins in general. Medicus 2010;19:147-167.
- 6) Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. Pharmacol Ther. 2006 Oct;112(1):71-105.
- 7) Frishman WH, Horn J. Statin-drug interactions. Not a class effect. Cardiol Review 2008;16:205-12.
- 8) Mirošević Skvrce, Nikica; Božina, Nada; Macolić Šarinić, Viola; Tomić, Siniša.  
Nuspojave inhibitora 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktaze prijavljene agenciji za lijekove i medicinske proizvode. // *Liječnički vjesnik : glasilo Hrvatskoga liječničkog zbora*. 132 (2010) , 9-10; 277-282
- 9) Božina N, Farmakogenetika u kliničkoj praksi. Liječničke novine 2013:120:76-81
- 10) Marusic S, Lisicic A, Horvatic I, Bacic-Vrca V, Bozina N. Atorvastatin-related rhabdomyolysis and acute renal failure in a genetically predisposed patient with potential drug-drug interaction. Int J Clin Pharm.2012
- 11) Circulation: New drugs and technologies. Update on statins 2003.  
*Available at: <http://circ.ahajournals.org/content/110/7/886/F1.expansion.html>*
- 12) Helfand M, Carson S, Kelley C. Drug Class Review on HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins): Final Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2006 Aug.
- 13) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G i sur. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of

- the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007 Sep;14 Suppl 2:S1-113.
- 14) PubChem: rosuvastatin calcium. 2D structure.  
*Available at:* <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=12136802>
- 15) McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. Atheroscler Suppl. 2003 Mar;4(1):9-14.
- 16) Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective. Drug Des Devel Ther. 2010; 4: 383–413.
- 17) Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, Barth JH. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. Clin Med Insights Cardiol. 2012;6:17-33.
- 18) The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB): Rosuvastatin Pathway, Pharmacokinetics.  
*Available at:* <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA145011112>
- 19) Lennernäs H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. Clin Pharmacokinet. 1997 May;32(5):403-25.
- 20) Halmed - Agencija za lijekove i medicinske proizvode: Sažetak opisa svojstava lijeka. Rosuvex 10mg filmom obložene tablete.  
*Available at:* <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-01-444.pdf>
- 21) Grosser N, Erdmann K, Hemmerle A, Berndt G, Hinkelmann U, Smith G, Schröder H. Rosuvastatin upregulates the antioxidant defense protein heme oxygenase-1. Biochem Biophys Res Commun. 2004 Dec 17;325(3):871-6.
- 22) McTaggart F, Buckett L, Davidson R, Holdgate G, McCormick A, Schneck D, Smith G, Warwick M. Preclinical and clinical pharmacology of Rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. Am J Cardiol. 2001 Mar

8;87(5A):28B-32B.

- 23) Khurana V, Minocha M, Pal D, Mitra AK. Role of OATP-1B1 and/or OATP-1B3 in hepatic disposition of tyrosine kinase inhibitors. *Drug Metabol Drug Interact.* 2014;29(3):179-90.
- 24) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
- 25) Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Jánosi A, Kamenský G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007 Nov 29;357(22):2248-61.
- 26) Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW, Cantarini MV. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Apr;73(4):322-9.
- 27) Simonson SG, Martin PD, Warwick MJ, Mitchell PD, Schneck DW. The effect of rosuvastatin on oestrogen & progestin pharmacokinetics in healthy women taking an oral contraceptive. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Mar;57(3):279-86.
- 28) Busti AJ, Bain AM, Hall RG 2nd, Bedimo RG, Leff RD, Meek C, Mehvar R. Effects of atazanavir/ritonavir or fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008 Jun;51(6):605-10.
- 29) Simonson SG, Martin PD, Mitchell P, Schneck DW, Lasseter KC, Warwick MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosuvastatin in subjects with hepatic impairment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Feb;58(10):669-75.
- 30) Birmingham BK, Swan SK, Puchalski T, Mitchell P, Azumaya C, Zalikowski J, Wang Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rosuvastatin in patients with end-stage

- renal disease on chronic haemodialysis. *Clin Drug Investig.* 2013 Apr;33(4):233-41.
- 31) Tzeng TB, Schneck DW, Birmingham BK, Mitchell PD, Zhang H, Martin PD, Kung LP. Population pharmacokinetics of rosuvastatin: implications of renal impairment, race, and dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin.* 2008 Sep;24(9):2575-85.
- 32) Hu M, Tomlinson B. Current Perspectives on rosuvastatin. *Integr Blood Press Control.* 2013 Apr 18;6:15-25.
- 33) Martin PD, Dane AL, Nwose OM, Schneck DW, Warwick MJ. No effect of age or gender on the pharmacokinetics of rosuvastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 2002 Oct;42(10):1116-21.
- 34) Rubba P, Marotta G, Gentile M. Efficacy and safety of rosuvastatin in the management of dyslipidemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):343-52. Epub 2009 Apr 8.
- 35) Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10(1):11-28
- 36) Simonson SG, Raza A, Martin PD, Mitchell PD, Jarcho JA, Brown CD, Windass AS, Schneck DW. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Aug;76(2):167-77.
- 37) Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 Oct 4;372(9645):1231-9.
- 38) Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2;360(14):1395-407.

- 39) Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, Grobbee DE, Bots ML; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007 Mar 28;297(12):1344-53.
- 40) Cheng JW. Rosuvastatin in the management of hyperlipidemia. *Clin Ther*. 2004 Sep;26(9):1368-87.
- 41) Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15;92(2):152-60.
- 42) Plebani M. Farmakogenetski pristup u optimiziranju terapije. *Biochemia Medica* 2009;19:S25-S26.
- 43) Božina, Nada. Farmakogenomika // Klinička kemija i molekularna dijagnostika / Sertić, Jadranka (ur.). Zagreb : Medicinska naklada, 2008. Str. 306-314.
- 44) Božina, Nada. Farmakogenomika // Interna medicina, IV. izdanje / Vrhovac, Božidar; Jakšić, Branimir ; Reiner, Željko ; Vucelić, Boris (ur.). Zagreb : Naklada Ljevak, 2008. Str. 222-224
- 45) Božina, Nada; Lovrić, Mila; Pejnović, Lana; Mirošević Skvrce, Nikica. Uloga polimorfizma prijenosnika lijekova u kliničkoj praksi ; put prema personaliziranom liječenju // Arhiv za higijenu rada i toksikologiju 64(2) / Kopjar, Nevenka (ur.). Zagreb : Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, 2013. 342-342
- 46) Medscape. Current Understanding of Hepatic and Intestinal OATP-mediated Drug-drug Interactions. *Hepatic Drug Disposition & the Function of Transporter Proteins*.  
*Available at: <http://img.medscape.com/article/752/973/752973-fig1.jpg>*
- 47) DeGorter MK, Tirona RG, Schwarz UI, Choi YH, Dresser GK, Suskin N, Myers K, Zou G, Iwuchukwu O, Wei WQ, Wilke RA, Hegele RA, Kim RB. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013 Aug;6(4):400-8.

- 48) Bailey KM, Romaine SP, Jackson BM, Farrin AJ, Efthymiou M, Barth JH, Copeland J, McCormack T, Whitehead A, Flather MD, Samani NJ, Nixon J, Hall AS, Balmforth AJ; SPACE ROCKET Trial Group. Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction:the GEOSTAT-1 Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010 Jun;3(3):276-85.
- 49) The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB):Statin Pathway - Generalized, Pharmacokinetics.  
*Available at: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA145011108>*
- 50) Hua WJ, Hua WX, Fang HJ. The role of OATP1B1 and BCRP in pharmacokinetics and DDI of novel statins. *Cardiovasc Ther*. 2012 Oct;30(5):e234-41.
- 51) Romaine SP, Bailey KM, Hall AS, Balmforth AJ. The influence of *SLCO1B1* (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. *Pharmacogenomics J*. 2010 Feb;10(1):1-11.
- 52) Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, Niemi M. Different effects of *SLCO1B1* polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Dec;82(6):726-33
- 53) Hu M, To KK, Mak VW, Tomlinson B. The ABCG2 transporter and its relations with the pharmacokinetics, drug interaction and lipid-lowering effects of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 Jan;7(1):49-62.
- 54) Keskitalo JE, Zolk O, Fromm MF, Kurkinen KJ, Neuvonen PJ, Niemi M. ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Aug;86(2):197-203.
- 55) Lee HK, Hu M, Lui SSh, Ho CS, Wong CK, Tomlinson B. Effects of polymorphisms in ABCG2, *SLCO1B1*, *SLC10A1* and *CYP2C9/19* on plasma concentrations of rosuvastatin and lipid response in Chinese patients. *Pharmacogenomics*. 2013 Aug;14(11):1283-94.
- 56) Kitzmiller JP, Binkley PF, Pandey SR, Suhy AM, Baldassarre D, Hartmann K. Statin pharmacogenomics: pursuing biomarkers for predicting clinical outcomes. *Discov Med*.



2013 Aug;16(86):45-51.

57) The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB): Statin Pathway, Pharmacodynamics.

Available at: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA2031>

58) Postmus I, Verschuren JJ, de Craen AJ, Slagboom PE, Westendorp RG, Jukema JW, Trompet S. Pharmacogenetics of statins: achievements, whole-genome analyses and future perspectives. *Pharmacogenomics*. 2012 May;13(7):831-40

59) Allred AJ, Bowen CJ, Park JW, Peng B, Williams DD, Wire MB, Lee E. Eltrombopag increases plasma rosuvastatin exposure in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Aug;72(2):321-9.

60) Custodio JM, Wang H, Hao J, Lepist EI, Ray AS, Andrews J, Ling KH, Cheng A, Kearney BP, Ramanathan S. Pharmacokinetics of cobicistat boosted-elvitegravir administered in combination with rosuvastatin. *J Clin Pharmacol*. 2014 Jun;54(6):649-56.

61) Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, Mitchell PD, Wang Y, Martin PD, Lasseter KC, Brown CD, Windass AS, Raza A. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 May;75(5):455-63.

62) Zhang W, Deng S, Chen XP, Zhou G, Xie HT, He FY, Cao D, Li YJ, Zhou HH. Pharmacokinetics of rosuvastatin when coadministered with rifampicin in healthy males: a randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Ther*. 2008 Jul;30(7):1283-9.

63) Fan L, Zhang W, Guo D, Tan ZR, Xu P, Li Q, Liu YZ, Zhang L, He TY, Hu DL, Wang D, Zhou HH. The effect of herbal medicine baicalin on pharmacokinetics of rosuvastatin, substrate of organic anion-transporting polypeptide 1B1. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Mar;83(3):471-6.

64) Wu JW, Lin LC, Tsai TH. Drug-drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. *J Ethnopharmacol*. 2009 Jan 21;121(2):185-93.

65) Deng JW, Shon JH, Shin HJ, Park SJ, Yeo CW, Zhou HH, Song IS, Shin JG. Effect of

silymarin supplement on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Pharm Res.* 2008  
Aug;25(8):1807-14.

- 66) Köck K, Xie Y, Hawke RL, Oberlies NH, Brouwer KL. Interaction of silymarin flavonolignans with organic anion-transporting polypeptides. *Drug Metab Dispos.* 2013  
May;41(5):958-65.