

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Iva Benković

POTENCIJALNE INTERAKCIJE STATINA

Specijalistički rad

Zagreb, 2016.

Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

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

Specijalistički rad obranjen je dana 05. svibnja 2016. na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Jelena Filipović Grčić
2. Izv.prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca
3. Dr.sc. Srećko Marušić, znanstv. sur.

Rad ima 51 stranicu.

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

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

Ovaj rad je izrađen u Ljekarnama Zagrebačke županije. Zahvaljujem se svojoj direktorici Zvezdani Dobrinčić mag. pharm što mi je omogućila izradu rada u ustanovi.

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

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

Iva Benković

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Istražiti pojavnost i vrste potencijalnih klinički značajnih interakcija statina kod pacijenata, koji u svojoj terapiji imaju propisan statin i barem još jedan lijek propisan na recept i analizirati značaj klinički značajnih interakcija statina.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 153 pacijenata iz javne ljekarne, koji su u terapiji uz statin, imali i najmanje još jedan propisani lijek. Terapije su uzete iz baze farmakoterapija, elektronički pohranjenih u ljekarni. Interakcije su identificirane pomoću Lexicomp® Lexi-Interact Online programa.

Rezultati: Prosječna životna dob ispitanika iznosila je 65,5 godina, od čega je bilo 52,3% žena. Uz statin, koristili su prosječno 4 lijeka na recept. Najčešće korišteni lijekovu u komedikaciji sa statinom bili su antihipertenzivi, oralni antidijabetici i diuretici. Identificirane su 62 potencijalne klinički značajne interakcije, od toga 74,2% C i 25,8% D stupnja značajnosti, koje zahtijevaju dodatno praćenje i/ili prilagodbu terapije, dok interakcije X stupnja nisu utvrđene. U propisanoj farmakoterapiji 34% ispitanika imalo je najmanje jednu potencijalno klinički značajnu interakciju statina, pri čemu je kod 6,5 % ispitanika zabilježeno po dvije interakcije sa statinom. Atorvastatin je bio najčešće korišten statin, na kojeg se odnosio i najveći broj zabilježenih interakcija, njih čak 56,5%. Sa simvastatinom je zabilježeno 18, a s rosuvastatinom 9 potencijalnih klinički značajnih interakcija.

Zaključak: U propisanoj farmakoterapiji 34% ispitanika imalo je najmanje jednu potencijalnu klinički značajnu interakciju statina, a većina njih za posljedicu može imati povećanje rizika nastanka i razvoja miopatije/miolize. Nadzor terapije u cilju identifikacije i prevencije interakcija, važan je dio ljekarničke skrbi o pacijentima na terapiji statinima.

SUMMARY

Objectives: The aim of this paper was to explore prevalence and types of clinically significant interactions of statins in patients who were prescribed a statin and at least one more drug and to analyse the importance of potential drug interaction with statins.

Patients and methods: This research has retrospectively analysed the prescribed, on a one-time basis issued pharmacotherapy for 153 patients, from public pharmacy, who had the statin prescribed in their therapy. Therapies were taken from the official register of issued pharmacotherapies stored in the electronic database of a public pharmacy. Interactions were identified via Lexicomp® Lexi-Interact™ Online program.

Results: The average age of the subjects was 65.5 years, of which 52.3 % were women. In addition to a statin, subjects used 4 prescribed drugs in average. The most commonly used drugs in co-medication of statins were antihypertensives, oral anti-diabetic drugs and diuretics. In total, 62 potential, clinically significant interactions were identified, of which 46 (74.2%) of C degree and 16 (25.8%) of D degree which require additional monitoring and/or adjustment of therapy, while interactions of X degree have not been identified. In the prescribed pharmacotherapy, 34 % of subjects had at least one potential clinically significant interaction of statin. In 6.5 % of subjects, two interactions with statins were identified. Atorvastatin was the most commonly used statin, to which the largest number of recorded interactions referred to (56.5 %). 18 potential clinically significant interactions were identified with simvastatin and 9 with rosuvastatin.

Conclusion: In the prescribed pharmacotherapy, 34 % of subjects had at least one potential clinically significant interaction of statin and the majority of them can result in increasing the risk of developing myopathy/myolysis. Therapy control, with the aim to identify and prevent interaction, is an important part of pharmaceutical care for patients on a statin therapy.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. ATEROSKLEROZA I DISLIPIDEMIJA.....	3
1.2. LIJEČENJE HIPERLIPIDEMIJA	4
1.3. FARMAKOLOŠKE OSOBITOSTI STATINA	4
1.4. LIJEČENJE STATINIMA	9
1.5. NUSPOJAVE STATINA.....	11
1.6. PLEIOTROPNI UČINCI STATINA	13
1.6.1. Statini i izoprenilirani proteini.....	14
1.6.2. Statini i funkcija endotela	15
1.6.3. Statini i funkcija trombocita	16
1.6.4. Statini i stabilnost plaka.....	16
1.6.5. Statini i upala	17
1.6.6. Kliničke studije sa statinima.....	17
1.7. INTERAKCIJE LIJEKOVA.....	19
1.7.1. Podjela interakcija	19
1.7.2. Interakcije u bolesnika starije životne dobi.....	21
1.7.1. Pojavnost interakcija lijekova.....	22
1.8. INTERAKCIJE STATINA	23
1.8.1. Jetreni transportni mehanizam.....	25
1.8.2. Metabolizam statina.....	25
1.8.3. Interakcije statina s amiodaronom	25
1.8.4. Interakcije statina s azolnim antifungicima	26
1.8.5. Interakcije statina s anion izmjenjivačkim smolama (kolestipol i kolestiramin).....	26
1.8.6. Interakcije statina s blokatorima kalcijevih kanala (amlodipin, lacidipin, verapamil i diltiazem).....	27
1.8.7. Interakcije statina s makrolidnim antibioticima	27
1.8.8. Interakcije statina s klopidogrelom.....	28
1.8.9. Interakcije statina s varfarinom	28

1.8.10. Interakcije statina s ciklosporinom	29
1.8.11. Interakcije statina s fibratima (gemfibrozil i fenofibrat)	29
1.8.12. Interakcije statina s furanokumarinima	30
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	31
3. ISPITANICI I METODE	32
4. REZULTATI	33
4.1. DEMOGRAFSKI PODACI	33
4.2. INTERAKCIJE STATINA	33
4.3. KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE POJEDINIH STATINA	34
4.4. NAJČEŠĆE PARALELNO KORIŠTENI LIJEKOVI UZ STATIN	35
4.5. NAJČEŠĆE KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE	36
4.6. UČESTALOST INTERAKCIJA STATINA KOD ISPITANIKA U ODNOSU NA SPOL I BROJ ISTODOBNO KORIŠTENIH LIJEKOVA	38
5. RASPRAVA	39
6. ZAKLJUČAK	43
7. LITERATURA	44
8. ŽIVOTOPIS	51

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Dislipidemija je poremećaj metabolizma lipoproteina. Može se manifestirati povećanjem koncentracije ukupnog kolesterola, lipoproteina niske gustoće (*LDL – low-density lipoproteins*), triglicerida te smanjenjem koncentracije lipoproteina visoke gustoće (*HDL – high-density lipoproteins*) u krvi. Poremećen metabolizam lipoproteina zajedno s drugim čimbenicima kardiovaskularnog rizika (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, pušenje, pretilost, smanjena tjelesna aktivnost, muški spol, genetski čimbenici i dob) dovodi do razvoja ateroskleroze. Kardiovaskularne bolesti su na prvom mjestu kao uzrok smrti u svijetu. Od kardiovaskularnih bolesti je u 2012. godini umrlo 17,5 milijuna ljudi. Procijenjuje se da će do 2030. godine ta brojka narasti do 23,3 milijuna ljudi (1). Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti i u Hrvatskoj sa 24 988 umrlih osoba, odnosno s udjelom od 48,3% u ukupnom mortalitetu 2012. godine u Hrvatskoj. Smrtnost od KVB (kardiovaskularnih bolesti) u muškaraca i žena raste s dobi i viša je u muškaraca nego u žena u svim dobnim skupinama. Intenzivniji porast smrtnosti počinje u dobi iznad 50 godina. Nedavno provedeno istraživanje u Hrvatskoj u ordinacijama obiteljske medicine na 2467 ispitanika pokazalo je da 80% ispitanika ima povećani ukupni kolesterol, a njih 75% LDL-kolesterol veći od 3.0 mmol/L. Posljednjih godina prisutan je pozitivan trend smanjenja smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti i u Hrvatskoj, što je izraženije za cerebrovaskularne bolesti (2,3).

Ukupan kardiovaskularni rizik treba procjenjivati na temelju SCORE (*Systemic Coronary Risk Evaluation*) tablica koje se temelje na podacima o ukupnom kolesterolu, arterijskom tlaku, pušenju, životnoj dobi i spolu. U njima je apsolutni rizik izražen kao rizik da osoba umre od nekog kardiovaskularnog događaja u sljedećih 10 godina. Postoji podjela stupnjeva rizika na četiri razine sukladno SCORE sustavu na vrlo visoki, visoki, umjereni i niski rizik s pristupom liječenju dislipidemija temeljenom na pet razina LDL-kolesterola (LDL-kolesterol manji od 1,8 mmol/l, 1,8 do 2,5 mmol/l, od 2,5 do 4,0 mmol/L, od 4,0 do 4,9 mmol/l i LDL-kolesterol veći od 4,9 mmol/l). Pozornost ne treba obraćati samo na one s vrlo visokim i visokim rizikom, već i na osobe s umjerenim rizikom (4). Nove europske smjernice za liječenje dislipidemije preporučuju da gotovi svi bolesnici s dijabetesom trebaju dobivati lijekove za liječenje dislipidemije. Svi bolesnici s dijabetesom tipa 2 trebali bi imati LDL-kolesterol manji od 2,5 mmol/l. Bolesnici s dijabetesom tipa 2 koji imaju i dokazanu neku kardiovaskularnu bolest, ali i oni koji je nemaju, ali su stariji od 40 godina i imaju jedan ili

više drugih čimbenika kardiovaskularnog rizika, trebali bi imati LDL-kolesterol manji od 1,8 mmol/l (5). Prevencija i liječenje hiperlipidemije se temelji na smanjenju serumske koncentracije LDL-a i triglicerida te na povećanju HDL-a. Prema podacima HALMED-a (Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske) o potrošnji lijekova u 2013. godini, hipolipemici su bili na 6. mjestu (53,54 DDD/1000/dan), dok su se među 50 najkorištenijih lijekova u 2013. godini nalazila dva statina (atorvastatin na 6. mjestu, simvastatin na 19. mjestu) (6). Hiperlipidemija je usko povezana s drugim čimbenicima kardiovaskularnog rizika (povišen tlak, dijabetes.). Samo za liječenje šećerne bolesti tipa 2 primjenjuje se u praksi 2-3 lijeka, za terapiju hipertenzije također 2-3 lijeka, a poremećaji lipida se liječe s 1-2 lijeka (7). Povećanjem broja lijekova u terapiji raste i vjerojatnost od nastanka interakcija lijekova. Interakcije lijekova mogu biti ozbiljna prijetnja zdravlju pa je praćenje interakcija od iznimne važnosti za sigurnu i racionalnu farmakoterapiju.

1.1. ATEROSKLEROZA I DISLIPIDEMIJA

Aterom je bolest intime velikih i srednjih arterija. Upala ima središnju ulogu u nastajanju i napredovanju aterosklerotskog procesa. Patogeneza traje desetljećima, a pojava simptoma upućuje na uznapredovalu bolest ili nadolazeću trombozu. Aterogeneza uključuje nekoliko stadija kao što su endotelna disfunkcija, ozljeda disfunkcionalnog endotela (koju može uzrokovati oksidativni stres, oksidirani LDL slobodni radikali nastali uslijed pušenja, hiperglikemija, arterijska hipertenzija, genetske promjene, povišene vrijednosti homocisteina i infektivni mikroorganizmi.) i nakupljanje upalnih stanica (monociti, makrofagi, T-stanice) koji migriraju u subendotelne slojeve arterijske stijenke, vezanje LDL-a na endotel i oksidacija, unos LDL-a u makrofage koji migriraju u subendotel gdje subendotelne nakupine pjenušavih stanica i T-limfocita stvaraju masne pruge, trombociti, makrofagi i endotelne stanice oslobađaju citokine i faktore rasta i uzrokuju proliferaciju glatkomišićnih stanica čime se stvara gusti vezivni pokrov koji sa lipidnom jezgrom i ostacima raspadnutih stanica tvore „ateromatozni plak“. Formiranjem „ateromatoznog plaka“ dolazi do smanjenja promjera arterije, a time i smanjene količine krvi koja može proći kroz suženu arteriju. Obzirom da se na opisanim plakovima vrlo lako formiraju i trombi, lumen krvne žile se može potpuno zatvoriti.

Lipidi i kolesterol putuju krvotokom kao makromolekularni kompleksi s proteinima (lipoproteini). Sastoje se od hidrofobne lipidne jezgre i hidrofilnog pokrova. Postoje četiri glavne skupine lipoproteina s obzirom na omjer lipidnih tvari u jezgri i tip apoproteina. Također se razlikuju i prema veličini i gustoći pa ih dijelimo na lipoproteine velike gustoće (HDL), lipoproteine male gustoće (LDL), lipoproteine vrlo male gustoće (VLDL) i hilomikrone. Većina kolesterola u organizmu prenosi se kao LDL.

Dislipidemije mogu biti primarne i sekundarne. Primarne dislipidemije su genetski uvjetovane i prema Fredericksonovoj klasifikaciji dijele se prema vrsti povišenih lipoproteinskih čestica u šest fenotipova. Sekundarna dislipidemija nastaje kao posljedica šećerne bolesti, alkoholizma, nefrotskog sindroma, bolesti jetre, kroničnog zatajenja bubrega (8).

1.2. LIJEČENJE HIPERLIPIDEMIJA

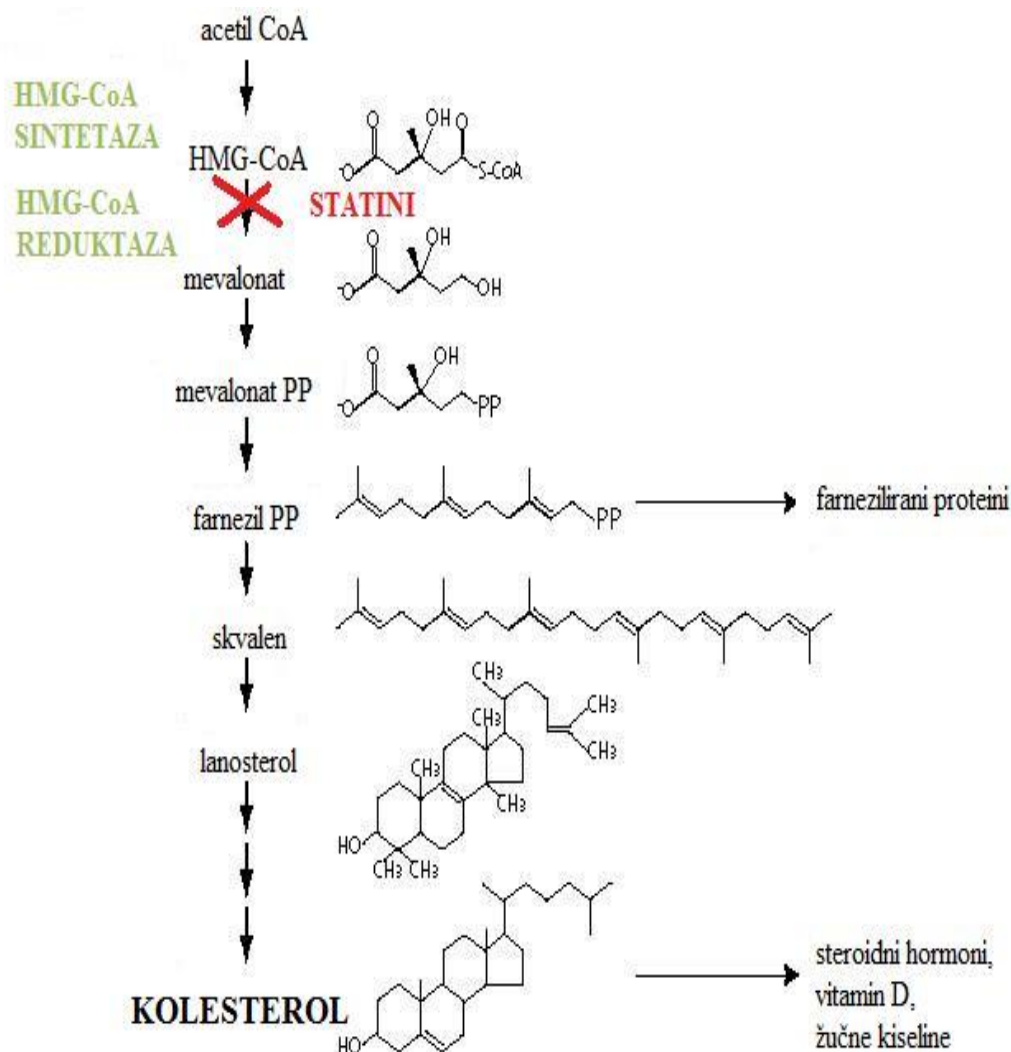
Glavni cilj u terapiji hiperlipidemija je sniženje koncentracije LDL kolesterola. Svako smanjenje LDL kolesterola za 1 mmol/L dovodi do smanjenja smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti za 22% (4). Promjena životnih navika je veoma bitna, kao što su dijeta, tjelovježba, gubitak tjelesne mase, prestanak pušenja i unosa alkohola, unos dodataka prehrani (fitosteroli, omega-3 masne kiseline, prehrambena vlakna, crvena riža) (9). Dijeta podrazumijeva unos nezasićenih masnih kiselina, povećani unos vlakana, smanjeni unos zasićenih masnih kiselina. Smanjenjem tjelesne mase povećava se inzulinska osjetljivost i dolazi do smanjenja koncentracije triglicerida.

Farmakoterapija može uključivati statine, fibrate (gemfibrozil, fenofibrat), adsorbense žučnih kiselina (kolestiramin, kolestipol), nikotinsku kiselinu i derivate te inhibitore apsorpcije kolesterola (ezetimib). Dokazano je da primjena hipolipemika u smanjenju ukupnog, a posebno LDL kolesterola, u primarnoj i sekundarnoj prevenciji smanjuje smrtnost od kardiovaskularnih bolesti. Statini su se pokazali učinkovitijima od drugih skupina hipolipemika (10).

1.3. FARMAKOLOŠKE OSOBITOSTI STATINA

Kolesterol je osnovna komponenta staničnih membrana i prekursor steroidnih hormona i žučnih kiselina. U povećanim količinama, kolesterol postaje važan rizični faktor kardiovaskularnih bolesti. Iako smanjenje unosa kolesterola hranom može doprinjeti promjeni razine serumskog kolesterola, više od dvije trećine ga se sintetizira u jetri, pa je inhibicija sinteze kolesterola postala glavni izbor u redukciji razine serumskog kolesterola.

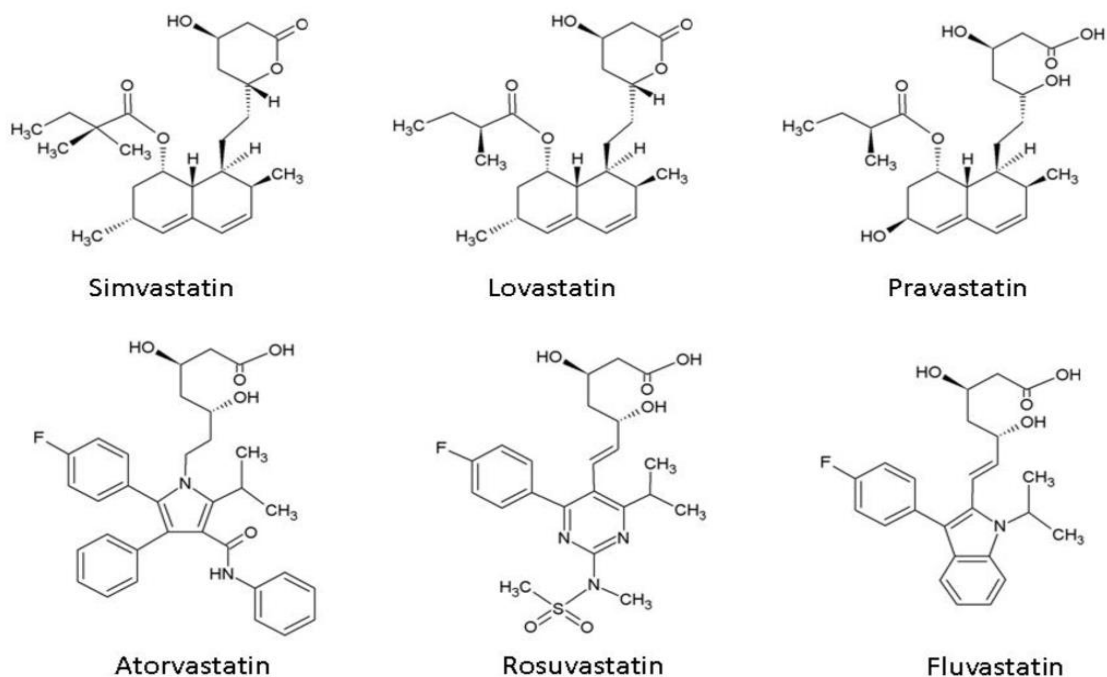
Statini, inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze, reverzibilno inhibiraju djelovanje enzima HMG-CoA-reduktaze koji katalizira pretvorbu HMG-CoA u mevalonsku kiselinu (slika 1.) (8). Kompetitivnim inhibiranjem HMG-CoA-reduktaze, statini u jetri ometaju stvaranje kolesterola, te uzrokuju povećanu ekspresiju LDL-receptora na membrani hepatocita i time povećavaju ulazak LDL kolesterola iz plazme u jetru čime se smanjuje serumska koncentracija ukupnog i LDL kolesterola u pacijenata na terapiji statinima (11).



Slika 1. Shematski prikaz djelovanja statina

Statini su heterogena skupina lijekova koja se razlikuje po načinu na koji su dobiveni, strukturnim – fizikalno – kemijskim svojstvima i kliničkim učincima. Iz gljivice *Penicillium citrinum* 1973. godine izoliran je mevastatin (compactin, ML-236B) koji je bio potentni inhibitor HMG-CoA-reduktaze. U svojoj aktivnoj formi sličio je HMG-CoA, prekursoru kolesterola. Zbog hepatocelularne toksičnosti na pse i majmune započela je potraga za drugačijim statinom. Lovastatin (mevinolin) je 1978. godine izoliran iz gljivice *Aspergillus terreus* koji je značajno smanjivao razinu kolesterola dobro se tolerirao, bez pojave tumora. FDA (*Food and Drug Administration*) je 1987. godine dala odobrenje za stavljanje lovastatina u promet, čime je on postao prvi statin koji je dobio odobrenje za primjenu kod ljudi (12). Lovastatin, simvastatin i pravastatin dobiveni su prirodnim postupkom, kao

produkti gljiva, dok su atorvastatin, fluvastatin i rosuvastatin dobiveni sintetskim putem. Smanjenje serumskog LDL kolesterola predstavlja učinak skupine („class effect“) (13). Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin i simvastatin su relativno lipofilni, dok su pravastatin i rosuvastatin hidrofilni zbog svojih hidroksi skupina i metan sulfonamidne skupine. Kemijske strukture različitih statina prikazane su na Slika 2 (14).



Slika 2. Kemijske strukture statina

Lovastatin i simvastatin su prolijekovi (laktomi) i potrebna je enzimatska hidroliza da bi prešli u aktivnu formu. Svi statini se brzo apsorbiraju nakon oralne primjene, a vršnu koncentraciju (T_{max}) postižu za manje od 4 sata. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) statina se kreće od 4 sata do 15 sati. Poluvrijeme eliminacije pravastatina, fluvastatina, lovastatina i simvastatina je kratko pa bolje snižavaju kolesterol ako ih se uzima navečer jer se steroidi sintetiziraju tijekom noći. Atorvastatin i rosuvastatin imaju dugo vrijeme polueliminacije pa se mogu uzeti u bilo koje doba dana. Vrijeme za postizanje maksimalnog učinka statina je od 4 do 6 tjedana. Većina se statina veže za proteine plazme (iznimka je pravastatin), pa je sustavna izloženost nevezanom, farmakološki aktivnom, lijeku malena. Iako je razina nevezanog pravastatina velika u cirkulaciji, prevelika distribucija u okolna tkiva je spriječena zbog hidrofilnosti pravastatina

(15). Statini se metaboliziraju putem citokroma P450. Preko CYP3A4 izoenzima metabolizira se većina statina. Lipofilni statini podložni su metabolizmu prvog prolaska zbog pasivne difuzije u hepatocite, pa je njihova bioraspoloživost smanjena, tako bioraspoloživost simvastatina i lovastatina je jako niska (do 5%) dok bioraspoloživost drugih statina se kreće od 12% (atorvastatin) do 60% (pitavastatin). Varijabilna aktivnost CYP3A4 i transportnih proteina (OATP – organski anionski transportni polipeptid), kao i pH gastrointestinalnog trakta mogu uzrokovati različitosti u bioraspoloživosti statina. OATP1B1 odgovoran je za hepatički unos većine statina, ali najviše za hidrofilne statine, kao što su pravastatin i rosuvastatin. Polimorfizam SLCO1B1 (SLCO – *Solute carrier organic anion transporter*) gena, odgovornog za OATP1B1, može uzrokovati varijabilnost u koncentraciji statina u plazmi. Smanjena aktivnost OATP1B1 može smanjiti učinak statina bez obzira na povećanje plazma koncentracije (16, 17). Većina statina eliminira se putem jetre, pa je kod pacijenata s oštećenjem jetrene funkcije veća mogućnost miopatija. U tom slučaju se preporuča oprez kod propisivanja lipofilnih statina takvim pacijentima. Pravastatin i rosuvastatin se izlučuju i bubrezima i jetrom, uglavnom u nepromijenjenom obliku, pa prilagodba doze nije potrebna kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (15). Poluvijeme eliminacije pravastatina, fluvastatina, lovastatina i simvastatina je kratko i učinak na snižavanje kolesterola im je bolji ako se uzimaju navečer jer je sinteza kolesterola najaktivnija tijekom noći. Rosuvastatin i atorvastatin imaju poluvijeme života između 14 i 20 sati pa se mogu uzimati u bilo koje doba dana. Vežanje za proteine plazme je kod lipofilnih statina veliko (>95%) u usporedbi sa rosuvastatinom (90%) ili pravastatinom (50%).

Neke od farmakokinetičkih osobitosti statina prikazane su u Tablici 1. (15).

Tablica 1. Farmakokinetička svojstva statina

	ATORVASTATIN	CERIVASTATIN	FLUVASTATIN	LOVASTATIN	PRAVASTATIN	SIMVASTATIN	ROSUVASTATIN
Doziranje (mg)	10-80		20-80	10-80	5-40	5-80	5-40
Uzimanje lijeka	Po želji	navečer	Prije spavanja	Uz obrok ujutro i navečer	Prije spavanja	navečer	Po želji
Bioraspoloživost (%)	12	60	24	5	18	5	20
Lipofilnost	lipofilan	lipofilan	lipofilan	lipofilan	hidrofilan	lipofilan	hidrofilan
Učinak hrane	Smanjena bioraspoloživost	Bez efekta	Smanjena bioraspoloživost	Povećanja bioraspoloživost	Smanjena bioraspoloživost	Bez efekta	Bez efekta
Vežanje za proteine (%)	98	>99	>98	>95	50	95-98	90
Aktivni metaboliti	+	+	-	+	-	+	+
Poluvrijeme eliminacije (t_{1/2}, h)	14	2.5	1.2	3	1.8	2	19
CYP 450 metabolizam	3A4	3A4, 2C8	2C9	3A4	-	3A4	ograničeno
Bubrežno izlučivanje	<5	30	6	10	20	13	10
Prolijek (lakton)	ne	ne	ne	da	ne	da	ne
Podrijetlo	sintetsko	sintetsko	sintetsko	prirodno	polusintetsko	polusintetsko	sintetsko

Statini su visoko učinkoviti u snižavanju razine LDL-kolesterola. Primjena statina rezultira smanjenjem ukupnog kolesterola za 20-30%, a LDL-kolesterola za 20-60% (16). Rosuvastatin je najučinkovitiji statin s redukcijom do 63% uz primjenu dnevne doze od 40 mg (18). Atorvastatin i rosuvastatin su najpotentniji u snižavanju LDL-kolesterola. Simvastatin i rosuvastatin, ako se primjenjuju u visokim dozama, imaju značajan učinak na povećanje HDL-kolesterola (19). U Tablici 2. prikazana je usporedba djelovanja statina na različite lipidne frakcije (15).

Tablica 2. Usporedba djelovanja statina na različite lipidne frakcije

	ATORVASTATIN	CERIVASTATIN	FLUVASTATIN	LOVASTATIN	PRAVASTATIN	SIMVASTATIN	ROSUVASTATIN
Sniženje LDL kolesterola (%)*	50	28	24	34	34	41	63
Porasta HDL kolesterola (%)*	6	10	8	9	12	12	10
Sniženje triglicerida (%)*	29	13	10	16	24	18	28

* mjereno kod pacijenata s hiperkolesterolemijom nakon uzimanja dnevne doze 40 mg za atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin i rosuvastatin i 0,3 mg za cerivastatin (15).

1.4. LIJEČENJE STATINIMA

Statini su jedni od najbolje proučavanih lijekova, što potvrđuju brojne statinske studije primarne i sekundarne prevencije (22,24,25,26,31). Također statini se ubrajaju među najpropisivanije lijekove (6). Primjena statina značajno smanjuje pojavnost kardiovaskularnih incidenata i na taj način smanjuje smrtnost. Opravdanost primjene statina raste povećanjem ukupnog kardiovaskularnog rizika neovisno o početnim vrijednostima kolesterola (bolesnici s visokim ili vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom – bolesnici s dijabetesom tipa 2 ili hipertoničar s još najmanje jednim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, kao što su pretilost, pušenje, dob i spol) (19, 20). Brojne statinske studije primarne (WOSCOPS, CARDS, ASCOT-LLA) (19, 21, 22) i sekundarne (4S, CARE, LIPID, PROSPER) (23, 24, 25, 26) prevencije pokazale su smanjenje smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s povećanim kardiovaskularnim rizikom, pri čemu vrijedi pravilo da svako smanjenje LDL-kolesterola za 1 % rezultira isto tolikim smanjenjem rizika od kardiovaskularnih događaja.

U procjeni kardiovaskularnog rizika koristi se sustav SCORE (*Systemic Coronary Risk Evaluation*) kojeg su izradili Europsko kardiološko društvo i srodna stručna društva. Ukupni rizik treba procjenjivati na temelju, SCORE tablica koje se temelje na podacima o ukupnom kolesterolu, arterijskom tlaku, pušenju, životnoj dobi i spolu. U njima je apsolutni rizik izražen kao rizik da osoba umre od nekog kardiovaskularnog događaja u sljedećih 10 godina. Prema sustavu SCORE postoji podjela stupnjeva rizika na četiri razine sukladno SCORE sustavu: vrlo visoki, visoki, umjereni i niski rizik. Smjernice liječenja dislipidemija imaju pristup liječenju dislipidemija temeljenom na pet razina LDL-kolesterola i to: LDL-kolesterol manji od 1,8 mmol/l, zatim od 1,8 do 2,5 mmol/l, od 2,5 do 4,0 mmol/L, od 4,0 do 4,9

mmol/l i LDL-kolesterol veći od 4,9 mmol/l. Smjernice upućuju da pozornost nikako ne treba obraćati samo na one s vrlo visokim i visokim rizikom, već bi i osobe s umjerenim rizikom trebale dobiti stručni savjet o tome kako promijeniti nezdrave životne navike (neki čak i da uz to uzimaju lijekove), a oni s niskim rizikom kako da održe povoljno zdravstveno stanje.

Tablica 3. Strategije liječenja kao funkcija totalnog kardiovaskularnog rizika i razine LDL – kolesterola

TOTALNI KV RIZIK (%)	LDL-C <1,8 mmol/l	LDL-C 1,8 – 2,5 mmol/l	LDL-C 2,5 – 4,0 mmol/l	LDL-C 4,0 – 4,9 mmol/l	LDL-C > 4,9 mmol/l
<1 mali rizik	Nije potrebna terapija	Nije potrebna terapija	Promjena načina života	Promjena načina života	Promjena načina života, razmisliti o terapiji
≥1>5 umjeren rizik	Promjena načina života	Promjena načina života	Promjena načina života, razmisliti o terapiji	Promjena načina života, razmisliti o terapiji	Promjena načina života, razmisliti o terapiji
≥5>10 visoki rizik	Promjena načina života, razmisliti o terapiji	Promjena načina života, razmisliti o terapiji	Promjena načina života, uvesti terapiju	Promjena načina života, uvesti terapiju	Promjena načina života, uvesti terapiju
≥10 vrlo visoki rizik	Promjena načina života, razmisliti o terapiji	Promjena načina života, uvesti terapiju	Promjena načina života, uvesti terapiju	Promjena načina života, uvesti terapiju	Promjena načina života, uvesti terapiju

U bolesnika s vrlo visokim rizikom KVB, a to su svi oni s dokazanom KVB (invazivnim ili neinvazivnim dijagnostičkim metodama, oni s preboljelim infarktom miokarda, akutnim koronarnim sindromom, ishemijskim moždanim udarom ili pak nakon koronarne revaskularizacije) ili s dijabetesom tipa 2 odnosno dijabetesom tipa 1 i oštećenjima ciljnih organa (primjerice mikroalbuminurijom) te oni s umjerenim ili teškim zatajenjem bubrega, odnosno oni s razinom SCORE $\geq 10\%$, LDL-kolesterol treba smanjiti na ispod 1,8 mmol/l, odnosno za najmanje 50% ako se ova ciljna vrijednost nikako ne može postići. U bolesnika s visokim rizikom za KVB, a to su one s izraženim jednim čimbenikom rizika (primjerice jako povećanim kolesterolom), odnosno s razinom SCORE ≥ 5 do $< 10\%$, valja postići LDL-kolesterol manji od 2,5 mmol/l. Osobe s umjerenim rizikom za KVB, kojih ima mnogo među onima srednje životne dobi, a to su osobe sa SCORE > 1 do $< 5\%$, trebaju imati LDL-kolesterol manji od 3,0 mmol/l dok oni s niskim rizikom (SCORE $< 1\%$) ne zahtijevaju nikakvu intervenciju ili, ako im je LDL-kolesterol veći od 2,5 mmol/l, trebaju samo promijeniti način života u onaj zdraviji (4).

I u primarnoj i sekundarnoj prevenciji liječenje hiperlipidemije započinje nefarmakološkim mjerama (prestanak pušenja, smanjenje tjelesne mase, smanjen unos soli, povećana tjelesna aktivnost) (4). Kod povišenog LDL – kolesterola korisni su statini, adsorbensi žučnih kiselina i nikotinska kiselina. Za povišene trigliceride koriste se fibrati, nikotinska kiselina i statini, a kod snižene razine HDL – kolesterola učinkoviti su fibrati, nikotinska kiselina (30). S obzirom da statini uglavnom djeluju na LDL – kolesterol, kod povećanih triglicerida i smanjenog HDL – kolesterola koriste se kombinacije statina s fibratima, te eventualno statina i nikotinske kiseline ili statina i omega-3 masnih kiselina, a moguće je i liječenje kombinacijom statina, fenofibrata i omega-3 masnih kiselina. Ako se samim statinom ne uspije previsoki LDL-kolesterol smanjiti na ciljne vrijednosti, može se davati kombinacija statina s ezetimibom ili statina s ionskim izmjenjivačima ili čak kombinacija sve tri vrste spomenutih lijekova na što također upućuju rezultati novijih istraživanja (31). Snižena razina HDL – kolesterola je ostati rizik na koji statini slabo djeluju, a svako povećanje HDL – kolesterola za 1 % prati smanjenje relativnog rizika od pojave kronične bolesti srca. Kombinirana terapija statina s fibratima ili niacinom potrebna je kod vrijednosti HDL – kolesterola kod žena < 1.0 mmol/l i kod muškaraca < 1.2 mmol/l (31).

1.5. NUSPOJAVE STATINA

Nuspojave statina su najčešće blage i prolazne (bolovi u trbuhu, glavobolja, vrtoglavica, opstipacija), Statini mogu uzrokovati oštećenje mišića (miopatije) i povišenje jetrenih enzima. Miopatija se može manifestirati od benigne mialgije do vrlo opasne rabdomiolize. Učestalost miopatije je 1:1000, povezane su s dozom lijeka i/ili interakcijama s drugim lijekovima. Određeni lijekovi mogu smanjiti metabolizam statina i na taj način povećavati njihovu koncentraciju u plazmi. Na kliničku pojavu interakcije mogu ujecati i interindividualne karakteristike pacijenata (starija dob, ženski spol, niža tjelesna masa, povećano konzumiranje alkohola) (30, 32). Mišićne nuspojave statina možemo podijeliti na miopatiju koja predstavlja bilo koju mišićnu bolest, mialgiju koju prate bolnost ili slabost mišića bez povećanja kreatin – kinaze, miozitis koji je popraćen mišićnim simptomima uz povećanje kreatin – kinaze i rabdomioliza koju karakteriziraju mišićni simptomi, značajno povećanje kreatin – kinaze i oštećena funkcija bubrega (32). Laboratorijsko praćenje potrebno je kod pacijenata koji sa statinom istovremeno koriste neki inhibitor CYP 3A4 (ciklosporin, klaritromicin, ketokonazol), kod pacijenata s hipertireozom i nefropatijom, te

kod osoba koje će biti izložene dugom fizičkom naporu ili dugotrajnom kirurškom zahvatu (32). Prekid terapije se zahtijeva kod svih bolesnika koji se žale na nepodnošljivu bol u mišićima neovisno o vrijednostima CK. Nakon rhabdomiolize može se ponovno uvesti statin, ali samo u bolesnika u kojih je ukupan kardiovaskularni rizik veći od rizika od ponovnog mišićnog oštećenja. Kod blažih miopatija mogu se koristiti statini koji manje uzrokuju miopatije (fluvastatin, rosuvastatin), atorvastatin ili rosuvastatin davati svaki drugi ili treći dan zbog svog dugog poluvremena života ($t_{1/2}$). Da bi se izbjegle neželjene reakcije statina kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije treba primjeniti lipofilni statin (fluvastatin, atorvastatin) (32).

1.6. PLEIOTROPNI UČINCI STATINA

Smanjenjem ukupnog i LDL – kolesterola značajno se smanjuje kardiovaskularni rizik. No brojne studije pokazuju da primjenu statina prati značajno brže smanjenje kardiovaskularnih rizika od nestatinskih hipolipemika (24,25,32). Taj dodatan učinak statini postižu nizom nelipidnih – pleiotropnih učinaka (34).

Pleiotropni (grč. *plelo* – mnogo i *trepein* – utjecaj) učinci obuhvaćaju učinke statina na endotel, upalnu reakciju, stabilnost plaka i trombogenezu (Tablica 4)(35).

Tablica 4. Pleiotropni učinci statina

CILJNI MEHANIZAM	UČINAK
Endotelna disfunkcija	↑ učinak NO ↑ učinak endotelnih progenitornih stanica ↓ učinak cikooksigenaze 2 ↓ učinak endotelina 1 ↓ učinak adhezijskih molekula
Upala	↓ učinke CRP-a ↓ učinke CD40 ↓ učinak adhezijskih molekula ↓ učinak protuupalnih citokina
Tromboza	↓ učinak fibrinogena ↓ agregaciju trombocita ↓ učinak tromboksana A2 ↓ učinak inhibitora aktiviranog plazminogena (PAI) 1 ↑ učinak aktivatora tkivnog plazminogena

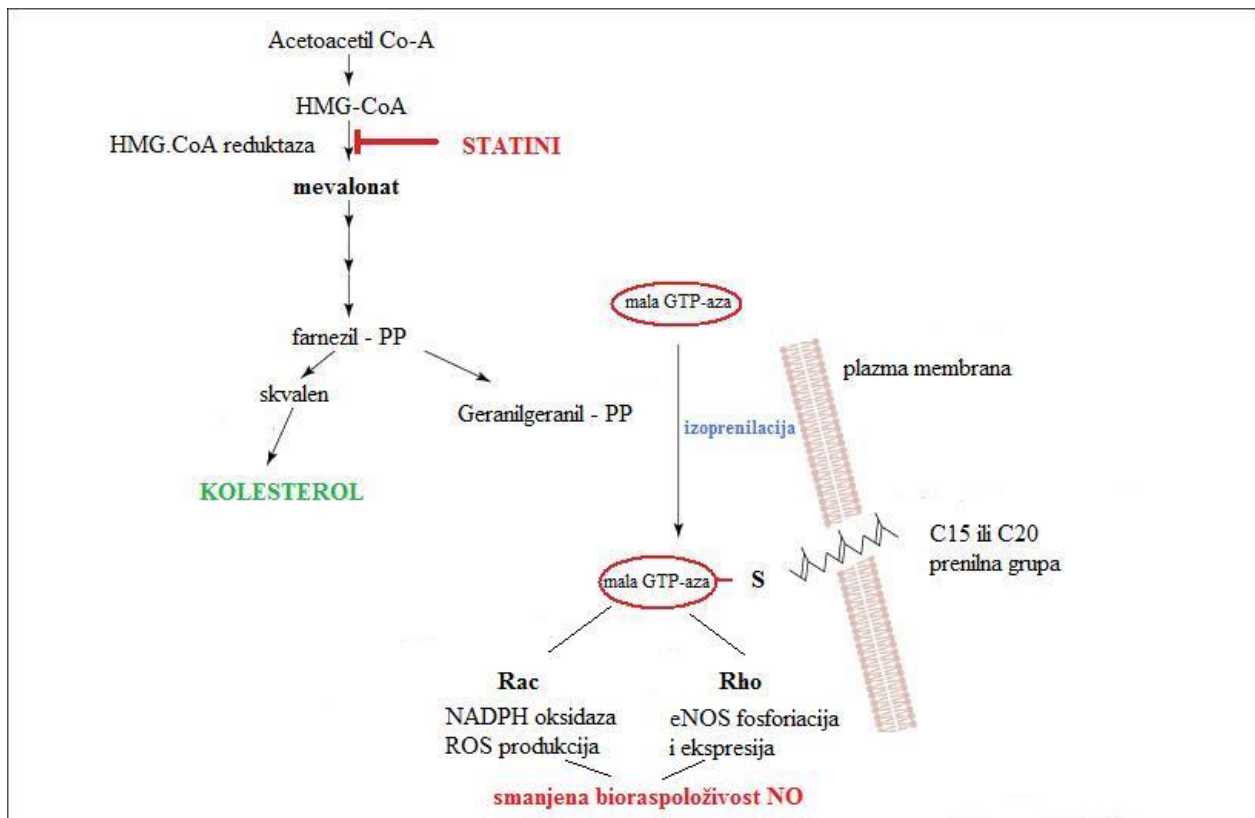
Pleiotropni učinci statina uključuju poboljšanje endotelne funkcije, povećavanje stabilnost aterosklerotskog plaka, smanjenje oksidativnog stresa, upale i inhibiciju trombogenog odgovora (35, 36). Također mogu imati i pozitivne učinke na imunološki sustav, središnji živčani sustav i kosti. Mnogi od ovih učinaka su posredovani inhibicijom izoprenoida. Izoprenoidi su važni dodaci za postranslacijsku modifikaciju mnogih proteina uključenih u

unutarstanične signalne puteve, uključujući i GTP-vezajuće proteine koji sudjeluju u diferencijaciji stanica, ekspresiji gena, nuklearnom transportu. (37).

Među važnijim učincima je smanjenje oksidativnog stresa i to na način da reduciraju reaktivne kisikove spojeve pomoću vaskularne NAD(P)H oksidaze, inhibicijom respiratornog naleta fagocita, antagoniziranjem prooksidativnih učinaka angiotenzina II i endotelina – 1 i povećanjem sinteze vaskularnog dušikovog oksida (37, 38).

1.6.1. Statini i izoprenilirani proteini

Inhibicijom sinteze L – mevalonske kiseline, statini također sprečavaju sintezu drugih izoprenoida, kao farnezilpirofosfata (FPP) i geranilgeranilpirofosfata (GGPP). Ti spojevi služe kao važni lipidni dodaci u postranslacijskoj modifikaciji malih GTP-vezajućih unutarstaničnih signalizacijskih proteina (*trimeric G-proteins*) kao što su Rho, Ras, Rac koji sudjeluju u staničnom ciklusu, ekspresiji endotelne sinteze dušičnog oksida, migraciji glatkih mišićnih stanica, ekspresiji aktivatora inhibitora aktivatora tkivnog plazminogena, aktivnosti NAD(P)H – oksidaze i drugih važnih procesa koji sudjeluju u aterotrombogenezi (Slika 3.). Ras i Rho su mali GTP-vezajući proteini koji cirkuliraju između inaktivnog GDP vezajućeg stanja i aktivnog GTP vezajućeg stanja. U endotelnim stanicama Ras translokacija iz citoplazme u plazma membranu je ovisna o farnelizaciji, a Rho translokacija o geranilizaciji (37). Statini inhibiraju Ras, Rho i Rac izoprenilaciju i na taj način akumuliraju inaktivne Ras, Rho i Rac u citoplazmi stanice (34, 36).



Slika 3. Shematski prikaz pleiotropnih učinaka statina (37)

1.6.2. Statini i funkcija endotela

Hiperkolesterolemija uzrokuje disfunkciju endotela koja predstavlja najraniju manifestaciju ateroskleroze. Kod endotelne disfunkcije narušeni su sinteza, otpuštanje i aktivnost endotelnog dušikovog oksida, koji je ključan čimbenik u inhibiciji nekih komponenti u procesu aterogeneze, kao što su vaskularna relaksacija, inhibicija agregacije trombocita, proliferacija glatkih mišićnih stanica. Inaktivacija NO dovodi do vazokonstrikcije i hipertenzije (42). Statini povećavaju endotelnu produkciju NO stimulacijom endotelne NO sintaze (41, 43), povećavaju ekspresiju aktivatora tkivnog plazminogena (t – PA) i inhibiraju ekspresiju endotelina – 1 (jak vazokonstriktor) (38).

Također, statini povećavaju broj cirkulirajućih endotelnih progenitornih stanica (EPCs). EPCs sudjeluju u formiranju novih krvnih žila, pa je njihova uloga značajna kod mnogih poremećaja (44). Statini induciraju angiogenezu potičući proliferaciju i migraciju cirkulirajućih EPCs (45). Važan regulator vazokonstrikcije krvnih žila je peptid endotelin – 1 koji se sintetizira u endotelnim stanicama. Produkcija vaskularnog endotelina – 1 je inhibirana

NO kojeg sintetiziraju endotelne stanice. Na taj način statini indirektno povećanjem produkcije NO smanjuju sintezu endotelina – 1. Isto tako, geranilgeranilacija i prisutnost Rho proteina su važni za ekspresiju gena pre-pro-endotelina – 1, što potvrđuje hipotezu da je inhibicija sinteze izoprenoida statinima važan mehanizam u regulaciji produkcije endotelina – 1 (38).

1.6.3. Statini i funkcija trombocita

Trombociti igraju važnu ulogu u akutnom koronarnom sindromu. Cirkulirajući trombociti sudjeluju u formiranju tromba na mjestu rupture plaka. Hiperkolesterolemija je praćena sa povećanjem aktivnosti trombocita. Statini mogu inhibirati agregaciju trombocita smanjujući razinu LDL – kolesterola. Statini također mogu utjecati na funkciju trombocita promjenom količine kolesterola u membranama trombocita, čime se mijenja fluidnost membrana. Povećanjem dušikova oksida statini inhibiraju agregaciju trombocita. Inhibiraju ekspresiju inhibitora aktivatora plazminogena (PAI – 1), a povećavaju ekspresiju aktivatora tkivnog plazminogena (tPA) u endotelnim stanicama (38).

1.6.4. Statini i stabilnost plaka

Ruptura plaka je važan uzrok akutnog koronarnog sindroma. Fibrozna kapa štiti aterosklerotski plak od pucanja, no erozijom i ulceracijom fibrozne kape dolazi do ruptуре plaka i tromboze. Kolagen je glavna komponenta fibrozne kape. Sekretijom proteolitičkih enzima (metaloproteinaza) aktivirani makrofazi mogu oslabiti fibroznznu kapu i time dovesti do nestabilnosti plaka, ruptуре i tromboze. Statini mogu povećati stabilnost plaka smanjenjem veličine plaka ili modifikacijom lipidne jezgre (46).

1.6.5. Statini i upala

Upala ima središnju ulogu u nastajanju i napredovanju aterosklerotskog procesa. Ateroskleroza je karakterizirana prisutnošću monocita, makrofaga i T limfocita u ateromu koji migriraju u subendotelne slojeve arterijske stijenke i oslobađaju citokine koji potiču kemotaksiju upalnih stanica na mjesto ozljede endotela i migraciju glatkih mišićnih stanica koje poprimaju fagocitnu sposobnost i zajedno sa makrofagima koji su nastali od monocita fagocitiraju čestice LDL – kolesterola i pretvaraju ih u pjenaste stanice koje postaju dio lipidne jezgre ateroma (47). Interakcija između leukocita u krvi i vaskularnog endotela predstavlja ključan korak u aterogenezi. Statini mogu utjecati na adheziju leukocita i endotelnih stanica (LECA) različitim mehanizmima koji ovise o sposobnosti inhibicije HMG-CoA reduktaze ali su neovisni o staničnoj biosintezi kolesterola. Još jedan protuupalni učinak je prikazan kod nekoliko statina a odnosi se na redukciju produkcije proinflammatoryh citokina (38). Klinički marker upale je visoko osjetljivi C – reaktivni protein (hs – CRP). U akutnoj fazi hs – CRP proizvodi jetra kao odgovor na proinflammatory citokine (IL – 6). Povišene razine hs – CRP povećavaju rizik od koronarne bolesti. CRP povećava ekspresiju inhibitora aktivatora plazminogena (PAI-1), staničnih adhezijskih molekula i smanjuje ekspresiju endotelne NO sintetaze (eNOS) što dovodi do upale, tromboze i endotelne disfunkcije (48). Statini smanjuju hs-CRP kod pacijenata sa hiperkolesterolemijom. U CARE studiji statini značajno smanjuju razinu plazma hs-CRP kroz period od pet godina u pacijenata koji nisu imali ponovljeni koronarni događaj (34). Isto tako PROVE IT studija pokazuje da bolesnici s akutnim koronarnim sindromom koji su liječeni statinima i koji su postigli ciljanu razinu CRP-a manju od 2 mg / l su pokazali značajan napredak u preživljavanju (49). Brojne studije pokazuju da su statini učinkoviti u smanjenju i sistemske i vaskularne upale.

1.6.6. Kliničke studije sa statinima

Rezultati različitih metaanaliza studija koje se tiču smanjenja razine kolesterola sugeriraju da modifikacija razine lipida značajno pridonosi smanjenju kardiovaskularnog rizika (34). Studije primarne prevencije (WOSCOPS, CARDS, HPS) pokazuju da primjena statina u bolesnika sa povećanim kardiovaskularnim rizikom smanjuju broj neželjenih kliničkih ishoda, posebno kardiovaskularnu smrtnost, u odnosu na skupinu sa placebo. Smatra se da je ovaj pozitivan učinak posljedica smanjenja upale statinima, što je potvrđeno praćenjem hs-CRP-a, čije su vrijednosti bile značajnije snižene u odnosu na grupu sa placebo (39). JUPITER

studija pokazala je da primjena rosuvastatina u dozi od 20 mg/dan učinkovita i u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Smanjenje kardiovaskularnog rizika u ovo grupi pacijenata bolje je koreliralo sa smanjenjem hs-CRP-a nego sa smanjenjem LDL-kolesterola, što je još jedna potvrda pleiotropnih učinaka statina (32).

Statinska studija (MIRACL) provedena na pacijentima s akutnim koronarnim sindromom je pokazala da visoke doze atorvastatina (80 mg/dan) primjenjene unutar 24 – 96 sati od nastanka AKS-a postiže značajnije sniženje hs-CRP-a u odnosu na standardne doze statina uz značajno smanjenje smrti i nefatalnog infarkta miokarda (50).

Tablica 5. Tumačenje akronima kliničkih studija

4S	Scandianavian Simvastatin Survival Study
ASCOT-LLT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm
CARE	The Cholesterol and Recurrent Events
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
HPS	Heart Protection Study
JUPITER	Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)
LIPID	Long Term Prevention With Pravastatin In Ischemic Disease
MIRACL	Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering
PROSPER	PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study

1.7. INTERAKCIJE LIJEKOVA

Interakcije lijekova se definiraju kao promjena učinka jednog lijeka zbog istodobne ili prethodne primjene drugog lijeka. Mogu biti očekivane i neočekivane. Najčešće posljedice interakcija mogu biti povećanje ili smanjenje terapijskog učinka, promjena brzine postizanja terapijskog učinka, povećanja učestalosti nuspojava, pojava nove nuspojave i intoksikacija. Sve to može kompromitirati tijek i ishod liječenja. Interakcije mogu biti i povoljne tako interakciju često koristimo u terapiji (liječenje TBC, složenih infekcija, hipertenzije, bronhalne astme).

Uzroci interakcija mogu biti politerapija, istovremeno korištenje više lijekova, pripadnost rizičnim skupinama bolesnika (bolesnici starije životne dobi, bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega i jetre) i kemijska struktura i svojstva lijeka. U interakcije s drugim lijekovima najčešće stupaju lijekovi uske terapijske širine (teofilin, litij, digoksin, ciklosporin) (51).

1.7.1. Podjela interakcija

Interakcije možemo podijeliti prema mehanizmu nastanka na farmakokinetičke i farmakodinamičke, prema posljedicama na korisne i štetne i prema smjeru na jednosmjerne i dvosmjerne.

Farmakokinetičkom interakcijom smatra se promjena učinkovitosti lijeka zbog promjene njegove koncentracije na mjestu djelovanja, a može se javiti na mjestu apsorpcije, distribucije, metabolizma ili eliminacije, pri čemu se mijenja količina lijeka u tkivu ili plazmi. Tijekom apsorpcije može doći do stvaranja kelata (npr. smanjena apsorpcija tetraciklina, uz istovremenu primjenu lijekova koji sadrže metalne ione (Ca, Mg, Al, Fe)). Antacidi smanjuju apsorpciju kinolona, glikozida digitalisa, beta-blokatora, a povećavaju bioraspoloživost levodope. Kolestiramin i kolestipol vežu lijekove: hormone štitnjače, varfarin, kardiotonike, tiazide, a metoklopramid i laksativi ubrzavaju prolaz i smanjuju resorpciju u probavnom traktu. Tijekom distribucije može doći do kompetitivnog natjecanja za veze s proteinima plazme (npr. salicilati i drugi NSAR potiskuju iz veze peroralne antikoagulanse, oralne antidijabetike). Klinički najznačajnije interakcije su one na razini metabolizma. Postoje induktori mikrosomalnih enzima jetre (barbiturati, karbamazepin, fenitoin, rifampicin, policiklički ugljikovodici u dimu cigarete) i inhibitori mikrosomalnih enzima jetre (alopurinol, amiodaron, androgeni, cimetidin, ciprofloksacin, diltiazem, disulfiram, eritromicin, flukonazol, fluoksetin, fluvoksamin, sok od grejpa, izoniazid, itrakonazol,

ketokonazol, kloramfenikol, kotrimoksazol, metronidazol, meksiletin, mikonazol, omeprazol, paroksetin, ritonavir, sulfonamidi, verapamil). Kod inhibitora enzima dolazi do povećanog ili produljenog terapijskog odgovora i inhibicija je ovisna o dozi. Kod induktora enzima potrebna je sinteza proteina, pa je njihov učinak vidljiv tek nako 2-3 tjedna od uvođenja induktora u terapiju. Aktivne komponente soka od grejpa (furanokumarini koji inhibiraju CYP3A4 i druge nepoznate koje inhibiraju P-glikoprotein) dovode do porasta koncentracije makrolidnih antibiotika, terfenadina, midazolama, triazolama, felodipina, nifedipina, nimodipina, nizoldipina, nitrendipina, etinilestradiola, ciklosporina i statina u serumu. Može doći do promjene izlučivanja mokraćom npr. u kiselom urinu salicilati će se reapsorbirati, a barbiturati u alkalnom bolje izlučivati (51).

Kod farmakokinetičkih interakcija važnu ulogu igra CYP450 enzimatski sustav. CYP450 enzimi su superporodica mono-oksigenaza koji se nalaze u membranama endoplazmatskog retikuluma hepatocita, ali i u još nekim stanicama. To su enzimi prve faze metabolizma. Njihovi fiziološki supstrati su steroidi, masne kiseline, prostaglandini, leukotrijeni i biogeni amini. Kataliziraju oksidacijske reakcije, te time stvaraju funkcionalne skupine koje služe kao konjugacijska mjesta za reakcije druge faze. Najznačajniji CYP enzimi su CYP1A2, CYP2A6, CYP2B, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A.

Tablica 6. Inhibitori CYP450 enzima

INHIBITORI CYP450 ENZIMA
CIMETIDIN
CIPROFLOKSACIN
OMEPRAZOL
VERAPAMIL
KETOKONAZOL

Tablica 7. Induktori CYP450 enzima

INDUKTORI CYP450 ENZIMA
RIFAMPICIN
BARBITURATI
FENITOIN
KARBAMAZEPIN
PUŠENJE
DEKSAMETAZON

Farmakodinamičkom interakcijom se smatra promjena učinkovitosti lijeka bez promjene njegove koncentracije na mjestu djelovanja. Kod farmakodinamičkih interakcija ne dolazi do promjene koncentracije lijeka u plazmi. Razlikujemo antagonističke (salbutamol i β -blokator), sinergističke (varfarin i ASK), interakcije uzrokovane promjenama u transportnim mehanizmima lijeka, interakcije uzrokovane poremećajima elektrolita (ACEi i kalij štedeći diuretici) i indirektno interakcije (β -blokatori i hipoglikemici).

Interakcije se prema kliničkoj značajnosti stupnjuju u 5 kategorija: A, B, C, D, X (A – najmanje klinički značajna interakcija; X – klinički značajna interakcija najvišeg stupnja) prema Lexi-Interact modulu Lexicomp (51).

Klinička značajnost interakcije ovisi o farmakokinetici lijeka, mehanizmu eliminacije, terapijskoj širini lijeka, tipu induktora/inhibitora, broju lijekova, istodobnoj primjeni lijekova.

1.7.2. Interakcije lijekova u bolesnika starije životne dobi

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, starija populacija obuhvaća starije od 65 godina (52). Razlikujemo kronološku dob i fiziološku dob. Zbog razlika u funkcionalnom stanju pojedinih organskih sustava treba težiti postavljanju kriterija biološke dobi.

Udio starijih u ukupnoj populaciji stalno raste, tako u 2013. godini je bilo 840 milijun starijih osoba što je 4 puta više nego 1950. godine kada je zabilježeno 202 milijuna. Procjenjuje se da će se broj starijih od 60 godina do 2050. godine utrostručiti (53). U Republici Hrvatskoj, prema zadnjem popisu stanovništva iz 2011. godine broj osoba starijih od 65 godina premašio je 17%, pa prema kriterijima SZO i UN-a pripadamo u države s „vrlo starim stanovništvom“ (54). Osobe starije životne dobi su visokorizična skupina pacijenata. Načešći uzroci

medikacijskih pogrešaka, interakcija i nuspojava su fiziološke promjene organskih sustava, komorbiditeti, polipragmazija i smanjena suradljivost. Najčešće fiziološke promjene koje mogu imati utjecaja na farmakoterapiju su smanjenje ukupne tjelesne tekućine, smanjenje tjelesne težine i mišićne mase, povećanje udjela masnog tkiva, smanjena apsorpcija i raspodjela lijekova, smanjen srčani minutni volumen i protok krvi, smanjena koncentracija serumskih albumina, povećan pH želuca, smanjen protok krvi kroz jetru, smanjen klirens i masa bubrega. Sve to može dovesti do promjene farmakokinetike lijeka. Tako naprimjer zbog smanjenog metabolizma prvog prolaza lijekovi kao verapamil, nifedipin i propranolol, koji imaju intenzivan prvi prolazak kroz jetru, imaju povećanu sistemsku raspoloživost pa je potrebno dozu takvih lijekova smanjiti za čak 30 %. Kod nekih pro-lijekova (ACE-inhibitori) zbog ovog razloga dolazi do smanjene bioraspoloživosti jer je usporena aktivacija. Značajne promjene su zabilježene kod lijekova koji se eliminiraju bubrezima, a zbog smanjenog protoka krvi i glomerularne filtracije dolazi do smanjene eliminacije lijekova. Osim farmakokinetike može biti i promijenjena farmakodinamika lijeka. Češće su potrebne niže doze lijekova za postizanje istog učinka zbog promijenjenog broja receptora na mjestu djelovanja lijeka ili promjene strukture samog receptora. Zbog čestih bolesti u starijoj populaciji (koronarne bolesti, dijabetes, demencija, depesija, zatvor, ulkusne bolesti želuca) i fizioloških promjena potrebna je individualizacija terapije kod osoba starije životne dobi (51). Polipragmazija je česta u starijoj životnoj dobi, a podrazumijeva nesvršishodno i nekritičko propisivanje većeg broja lijekova istom pacijentu, sa brojem lijekova raste i opasnost od nuspojava i interakcija, ako pacijent dobiva do 5 lijekova, nuspojave se javljaju u 4% pacijenata, no kako broj lijekova raste, postotak nuspojava se može povećati na čak 40%. Izgledi za interakcije istodobnom primjenom dva lijeka mogu biti čak 50%, a primjenom više lijekova mogu narasti i na 100%. Da bi se izbjegla opasnost interakcije lijekova, treba dati najmanji potreban broj lijekova i težiti tome da taj broj, ako je moguće, ne bude veći od tri (55).

1.7.3. Pojavnost interakcija lijekova

Pojavnost klinički značajnih interakcija u općoj populaciji je manja od 1%. Retrospektivna opservacijska studija koju je proveo HALMED obuhvaćala je 1209 izvješća koja uključuju barem dva lijeka u svrhu analize potencijalnih i aktualnih interakcija i da bi se utvrdila njihova incidencija. Od toga 468 (38.7%) izvješća je sa potencijalnim interakcijama, a od toga 94 (7,8% od ukupno) su stvarne interakcije lijekova, od čega 53 (56,4%) su ozbiljne

nuspojave kao posljedica interakcija lijekova (56). Pojavnost interakcija je veća kod bolesnika starije životne dobi. U jednoj studiji u 300 pacijenata (44.5% od ukupno 674 pacijenata starije populacije koji uzimaju barem dva lijeka) 398 potencijalnih interakcija je utvrđeno. U 172 (25,5%) pacijenata utvrđeno je da je kombinacija lijekova odgovorna za barem jednu neželjenu reakciju koja je dovela do smanjene učinkovitosti terapije (57).

Interakcije lijekova mogu dovesti do pojave varijabilnosti terapijskog odgovora sa značajnim posljedicama. One su dio medikacijskih pogrešaka i može ih se spriječiti za što je bitan individualan pristup pacijentu

1.8. INTERAKCIJE STATINA

Statini su lijekovi koji se široko primjenjuju za snižavanje rizika od kardiovaskularnih događaja i smrti. Većina registriranih statina se dobro podnosi i sigurni su za primjenu (56). Interakcije statina je bilo teško objasniti dok se nije shvatila uloga CYP enzima prvenstveno CYP3A4 enzima i transportnih proteina. Cerivastatin je uzrokovao stotine slučajeva rabdomiolize prije njegovog povlačenja 2001. godine. Mnogi slučajevi su se javili zbog istovremene primjene sa gemfibrozilom (59).

Miopatija je potencijalna nuspojava svih statina i fibrata. Rabdomioliza kao najgori slučaj miotoksičnosti je veoma rijetka kod uporabe današnjih statina (60).

Najčešće interakcije su farmakokinetičke, pa za razumijevanje interakcija je bitno poznavati i farmakokinetičke karakteristike statina.

Tablica 8. Lijekovi koji mogu povećati rizik od mioptije i rabdomiolize a koriste se zajedno sa statinima

CYP SUPSTRATI (STATINI)	INDUKTORI	INHIBITORI
CYP3A4 (atorvastatin, simvastatin, lovastatin)	Fenitoin, fenobarbital, barbiturati, rifampicin, deksametazon, ciklofosamid, karbamazepin, troglitazon, omeprazol	Ketokonazol, itrakonazol, flukonazole eritromicin, klaritromicin, triciklički antidepresivi, venlafaksin, fluvoksamin, fluoksetin, sertralin, ciklosporin A, takrolimus, diltiazem, verapamil, proteaza inhibitori, midazolam, kortikosteroidi, sok od grejpa, tamoksifen, amiodaron
CYP2C9 (fluvastatin, rosuvastatin)	Rifampicin, fenobarbital, fenitoin, troglitazon	Ketokonazol, flukonazol

Tablica 9. Učinkovitost i sigurnost statina

	Raspon doziranja	Metabolizam	Najznačajnija interakcija
Lovastatin	20-80 mg/dan	CYP3A4	Potentni inhibitori CYP3A4
Simvastatin	5-80 mg/dan	CYP3A4	Potentni inhibitori CYP3A4
Pravastatin	20-80 mg/dan	Sulfatacija, bilijarna i urinarna ekskrecija	
Fluvastatin	20-80 mg/dan	CYP2C9 (neki i preko CYP2C8 i CYP3A4)	Inhibitori CYP2C9
Atorvastatin	10-80 mg/dan	CYP3A4	Potentni inhibitori CYP3A4
Rosuvastatin	5-40 mg/dan	Uglavnom bilijarna ekskrecija	
Pitavastatin	2-4 mg/dan	Laktonizacija i bilijarna ekskrecija	

1.8.1. Jetreni transportni mehanizmi

Hidrofilni pravastatin i rosuvastatin imaju limitirani prolaz u nehepatičke stanice zbog spore pasivne difuzije kroz stanične membrane. Najčešće se prenose putem transportera u membranama i to uz pomoć organskog anionskog transportnog polipeptida (OATP1B1) (16, 17, 58). OATP1B1 nosači su odgovorni za unos većine statina u hepatocite, a posebno za hidofilne statine. Statini se uglavnom eliminiraju putem jetre, a njihov unos u hepatocite, metabolizam i žučna sekrecija su važni mehanizmi u regulaciji ukupnog klirensa. Transporteri smješteni u membrani hepatocita, kao MDR1 (*multidrug resistance protein 1*), MPR 2 (*multidrug resistance associated protein 2*), BCRP (*breast cancer resistance protein*) su završni korak u transportu mnogih lijekova iz portalne cirkulacije u žuč. Smetnje u funkciji ovih proteina mogu biti mehanizam smanjenja eliminacije statina (62). OATP1B1 je bitan i u eliminaciji statina, ali i u prijenosu statina u hepatocite, stoga njegova smanjena aktivnost može dovesti do smanjenja učinka statina unatoč povećanoj plazma koncentraciji statina (63). Statini su također i supstrati P-glikoproteina, transportera koji je prisutan u tankom crijevu, i na taj način se mijenja njihova oralna bioraspoloživost.

1.8.2. Metabolizam statina

CYP3A4 enzim je važan za eliminaciju lovastatina, simvastatina i atorvastatina. Isto tako je bitan za biotransformaciju atorvastatina. Fluvastatin se uglavnom metabolizira putem CYP2C9, dok se pravastatin i rosuvastatin uglavnom izlučuju nepromijenjeni urinom. Oko 10% rosuvastatina se metabolizira uz pomoć CYP2C9.

Laktonska forma svih statina se brže metabolizira putem CYP enzima nego njihova kisela forma. Kisele skupine statina se mogu konvertirati u laktonske uz pomoć uridin difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) (62).

1.8.3. Interakcije statina s amiodaronom

Amiodaron inhibira aktivnost CYP3A4 (64). Povećava rizik od miopatije i rabdomiolize zbog smanjenog metabolizma atorvastatina, lovastatina i simvastatina čime se povećava serumska koncentracija statina u plazmi. On je umjereni CYP3A4 i CYP2C9 inhibitor (64). Maksimalna doza simvastatina u kombinaciji s amiodaronom je 20 mg/dan dok lovastatin primjenjivati do maksimalne doze od 40 mg/dan. Potrebno je smanjiti i doze atorvastatina.

Amiodaron može djelovati i na CYP2C9 enzim i time smanjiti metabolizam fluvastatina. Potrebno je paziti na simptome toksičnosti (mialgija, povišeni parametri hepatograma, rabdomiolizu) uz mogućnost smanjenja doze ili zamjene s drugim statinom. Najbolje je u kombinaciji koristiti pravastatin ili rosuvastatin koji se ne metaboliziraju putem CYP3A4 enzima. (65).

1.8.4. Interakcije statina s azolnim antifungicima

U azolne antifungike ubrajamo itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, posakonazol i vorikonazol. Oni su supstrati i inhibitori CYP450 enzima i membranskih transportera kao P-glikoproteina. Svi azoli inhibiraju CYP3A4 izoenzim preko kojeg se metaboliziraju neki statini. Itrakonazol i posakonazol su nešto potentniji inhibitori od flukonazola i vorikonazola. No flukonazol i vorikonazol su također inhibitori CYP2C9 i CYP2C19 izoenzima. Istovremena primjena sa statinima povećava rizik od miopatije i rabdomiolize zbog smanjenog metabolizma statina i posljedično povećanja njihove serumske koncentracije. Potrebno je izbjeći istovremenu primjenu statina s ovim antifungicima ili smanjiti dozu statina. Maksimalna doza atorvastatina uz istodobnu primjenu s itrakonazolom je 40 mg dnevno. Kontraindicirana je primjena sa simvastatinom, tijekom terapije azolnim antifungicima potrebno je stopirati primjenu simvastatina. Ova interakcija je farmakokinetička, na razini metabolizma (64, 66).

1.8.5. Interakcije statina s anion izmjenjivačkim smolama (kolestipol i kolestiramin)

Kolestipol i kolestiramin su sekvestranti žučnih kiselina. Oni na sebe vežu žučne kiseline i eliminiraju ih iz tijela, a gubitak se nadomješta razgradnjim kolesterola do žučnih kiselina čime se smanjuje razina kolesterola u krvi. Oni smanjuju bioraspoloživost statina njihovim vezivanjem u crijevima. Zato je potrebno uzeti statin 1 sat prije ili 4 sata nakon uzimanja kolestipola ili kolestiramina (67).

1.8.6. Interakcije statina s blokatorima kalcijevih kanala (amlodipin, lacidipin, verapamil i diltiazem)

Amlodipin, lacidipin, verapamil i diltiazem su inhibitori CYP 3A4 enzima čime pridonose povećanju serumske koncentracije statina. Istovremena primjena simvastatina s amlodipinom dovodi do povećanja serumske koncentracije simvastatina. Kombinaciju je potrebno izbjegavati ili koristiti doze simvastatina ne veće od 20 mg/dan uz praćenje znakova/simptoma toksičnosti. Istodobna primjena simvastatina s amlodipinom povisila je koncentraciju simvastatinske kiseline za 1,6 puta. Isto tako rizik od miopatije i rabdomiolize je povećan kod istodobne primjene verapamila u dozi od 40 ili 80 mg ili diltiazema u dozi od 80 mg. Zbog povećanja serumske koncentracije simvastatina kod istodobne primjene potrebno je ograničiti dozu simvastatina na 20 mg/dan (65). Istovremena primjena simvastatina (40 mg/dan) i lacidipina (4 mg/dan) povećava AUC simvastatina za 35% i Cmax simvastatina za 70% u studiji provedenoj na 18 zdravih dobrovoljaca (68). Diltiazem također može inhibirati i P-glikoprotein. Preporučljivo je koristiti statine koji ne ulaze u interakciju s blokatorima kalcijevih kanala (pravastatin, rosuvastatin, atorvastatin) (66) iako postoje podaci o interakciji atorvastatina sa blokatorima kalcijevih kanala. Verapamil može povećati serumsku koncentraciju atorvastatina, a isto tako atorvastatin može povećati i serumsku koncentraciju verapamila. U jednom ispitivanju provedenom na 12 zdravih dobrovoljaca utvrđeno je da su AUC verapamila, korištenog u dozi od 60 mg/dan, i njegova bioraspoloživost bili u prosjeku veći za 43 % kad je istovremeno korišten atorvastatin u dozi od 40 mg/dnevno. Isto tako i omjer norverapamila/verapamila je bio manji za nekih 28 % kada je istovremeno primjenjivan atorvastatin, što ukazuje na to da atorvastatin inhibira metaboliziranje verapamila u norverapamil (69).

1.8.7. Interakcije statina s makrolidnim antibioticima

Od makrolida koji stupaju u interakciju sa statinima ubrajamo eritromicin, klaritromicin i telitromicin. Oni inhibiraju metabolizam statina putem CYP3A4 enzima čime se povećava njihova serumska koncentracija i rizik od miopatije i rabdomiolize. Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu makrolida sa simvastatinom i lovastatinom. Kod produžene terapije makrolidima potrebno je razmisliti o uvođenju fluvastatina ili rosuvastatina (61). Ako se ne može izbjeći terapija simvastatinom uzeti u obzir azitromicin (70). U slučaju kada je istovremena primjena klaritromicina i atorvastatina neophodna, preporučuju se doze

atorvastatina do 40 mg (66). Istodobna primjena eritromicina i rosuvastatina rezultira smanjenjem bioraspoloživosti za 20 %, ova interakcija može biti uzrokovana povećanjem motiliteta crijeva koju uzrokuje eritromicin (71).

1.8.8. Interakcije statina sa klopidogrelom

Istovremena primjena rosuvastatina i klopidogrela povećava rizik od miotoksičnosti rosuvastatina. To je interakcija stupnja značajnosti C kojoj je mehanizam nepoznat. U jednoj kliničkoj studiji u koju su uključeni pacijenti sa stabilnom koronarnom bolešću, primjenom 40 mg rosuvastatina i u isto vrijeme 300 mg a zatim 75 mg klopidogrela dnevno povećava AUC rosuvastatina za čak 96 % (72). Maksimalna preporučena doza rosuvastatina uz primjenu sa klopidogrelom je 20 mg/dan.

Simvastatin smanjuje antikoagulacijski učinak klopidogrela kada se primjenjuju zajedno. U ispitivanju provedenom na 47 bolesnika liječenih klopidogrelom uz istovremenu primjenu atorvastatina ili simvastatina utvrđeno je znatno smanjenje antiagregacijskog djelovanja klopidogrela i to više kod udarne doze (300 mg) nego kod doze održavanja (75 mg) (73). Mehanizam ove interakcije je inhibicija CYP3A4 enzimom posredovanog metabolizma klopidogrela u njegove aktivne metabolite izazvana supstratom CYP3A4 enzima (atorvastatinom, lovastatinom ili simvastatinom) (74).

1.8.9. Interakcija statina s varfarinom

Statini mogu pojačati antikoagulacijski učinak varfarina, stoga je potrebno naglasiti da je potrebno pratiti bolesnika zbog pojačanog učinka varfarina. INR vrijednosti su porasle 27% u 29 bolesnika na stabilnoj terapiji varfarinom nakon uvođenja simvastatina u terapiju (75). Na isti način se opisuje povećanje INR-a za 50% nakon uvođenja fluvastatina (20-40 mg/dan) kod pacijenata na terapiji varfarinom (76). Atorvastatin ne ulazi u interakciju s varfarinom ili u samo manjoj mjeri (77). Predloženi mehanizam interakcije je smanjen metabolizam varfarina i njegovog istiskivanja sa mjesta na proteinima plazme. Poseban oprez treba imati kod istovremenog korištenja varfarina sa lovastatinom kojeg ima u preparatima crvene riže.

1.8.10. Interakcije statina s ciklosporinom

Rizik od lipidnih poremećaja i kardiovaskularne bolesti je velik kod transplantiranih bolesnika, stoga uz terapiju imunosupresivima dobivaju i lijekove za snižavanje lipida. Ciklosporin je potentni inhibitor nekoliko membranskih transportera (OATP1B1, OATP2B1, OATP1B3, MPR2 i MDR1) kao i CYP3A4 izoenzima (64, 78). Prema tome ciklosporin povećava rizik od miopatije i rabdomiolize. Sam je također povezan uz miopatiju. Istovremena primjena atorvastatina (10 mg) i ciklosporina (5,2 mg/kg/dan) rezultirala je porastom AUC atorvastatina za 8,7 puta. Kada je istovremena primjena neophodna, doza atorvastatina ne smije prijeći 10 mg. Rezultati ispitivanja u kojem je korišten fluvastatin (80 mg) kod bolesnika s bubrežnim transplantantom koji su bili na stabilnom režimu ciklosporina, pokazali su da AUC i C_{max} fluvastatina su povećani 2 puta u odnosu na anamnestičke podatke zdravih ispitanika. Početna doza i doza održavanja fluvastatina moraju biti što niže pri istovremenoj primjeni s ciklosporinom. AUC rosuvastatina, kod istodobne primjene s ciklosporinom, je bio 7 puta veći nego u zdravih dobrovoljaca. Simvastatin i rosuvastatin su kontraindicirani u bolesnika koji istovremeno primaju ciklosporin (65, 66, 71, 79).

1.8.11. Interakcija statina s fibratima (gemfibrozil, fenofibrat)

Do sada su se u liječenju često zanemarivale povišene vrijednosti triglicerida u pacijenata iako je dokazana njihova važnost u tzv. rezidualnom riziku (rizik smrtnosti od KVB nakon što smo u bolesnika postigli ciljne vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, arterijskog tlaka i glikemije). Prema novim smjernicama kod pacijenata sa visokim i vrlo visokim rizikom za obolijevanje od KVB koje imaju vrijednosti triglicerida > 2.3 mmol/L preporučuje se kombinirana terapija statina i fibrata ili statina i omega-3 masnih kiselina. Fibrati imaju aditivan učinak na miopatiju i rabdomiolizu, osim toga gemfibrozil inhibira hepatičku glukuronidaciju statina, dok fenofibrat je CYP2C9 inhibitor. Ova interakcija je farmakodinamčkog tipa (60, 74). Uglavnom se izbjegava istovremena primjena gemfibrozila sa statinima zbog specifičnog djelovanja na CYP450 enzimatski sustav, ali i zbog toga što interferira sa hepatičkom glukuronidacijom statina koristeći iste izoenzime i organske anionske transportere u jetri. Kod kombinirane terapije se stoga preferira korištenje fenofibrata (81).

1.8.12. Interakcije statina s furanokumarinima

Sok od grejpfruta je poznati inhibitor CYP3A4 enzima i P – glikoproteina. Istovremenim uzimanjem simvastatina sa velikom količinom soka od grejpa, simvastatinska kiselina se povisila više od 7 puta. Kod konzumacije i jedne čaše soka, koncentracija simvastatina i atorvastatina se u plazmi povećava, pa je tijekom terapije statinima potrebno izbjegavati konzumaciju grejpfruta. Jedino fluvastatin nije pokazao interakciju sa sokom grejpfruta (65).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Liječenje dislipidemija je dio liječenja i prevencije kardiovaskularnih bolesti. U smanjenju kardiovaskularnog rizika, statini su se pokazali učinkovitiji od drugih hipolipemika te se stoga češće nalaze u politerapijskom pristupu prevencije i liječenja kardiovaskularnih bolesti. Zbog te činjenice kao i zbog njihove sposobnosti za stupanje u interakcije s drugim lijekovima (metabolički put, visok postotak vezivanja za proteine plazme), vjerojatnost pojave interakcija statina je relativno visoka. Kliničke posljedice ovih interakcija mogu biti vrlo ozbiljne, uključujući fatalne ishode od rabdomiolize. Kako statine većim dijelom koriste bolesnici starije životne dobi, tako kliničke posljedice njihovih interakcija s drugim lijekovima mogu biti češće i još ozbiljnije.

Cilj ovoga rada je istražiti pojavnost i vrste potencijalnih klinički značajnih interakcija statina kod pacijenata, koji u svojoj terapiji uz statin imaju propisan najmanje još jedan lijek te dobiti uvid u pojavnost i potencijalni klinički značaj interakcija statina.

3. ISPITANICI I METODE

U ovo retrospektivno istraživanje potencijalnih interakcija statina uključeno je 153 pacijenta iz javne ljekarne bez obzira na spol i dob, koji redovito podižu svoju propisanu terapiju. Uključeni su svi pacijenti koji su uz statine imali propisan barem još jedan lijek. Korišteni su podatci iz službenog registra izdanih farmakoterapija, pohranjenog u elektroničkoj bazi ljekarne, u razdoblju od 40 dana. Za provjeru interakcija koristila se baza podataka Lexicomp®, Lexi-Interact™ online, koja razvrstava interakcije u 5 kategorija (A, B, C, D, X). U obradu nisu uzeti lijekovi za lokalnu primjenu. U obradu podataka su uzete samo klinički značajne interakcije stupnja značajnosti C, D, X.

Tablica 10. Definicije rizika - stupnja kliničke značajnosti (82)

Stupanj kliničke značajnosti	Postupanje	Obrazloženje
A	Interakcija nije poznata	Podaci ne pokazuju niti farmakodinamičku niti farmakokinetičku interakciju između odabranih lijekova.
B	Nije potrebna intervencija pri liječenju	Podaci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u interakciju. No, ima malo ili uopće nema dokaza o postojanju klinički značajne interakcije kao posljedice njihove istovremene uporabe.
C	Potrebno je pratiti bolesnika tijekom liječenja	Podaci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Korist istovremene primjene ovih lijekova najčešće je veća od rizika. Bolesnika je potrebno pratiti, kako bi se na vrijeme uočili mogući negativni učinci. Prilagodba doza jednog ili oba lijeka može biti potrebna kod manjeg broja bolesnika.
D	Razmisliti o prilagodbi terapije	Podaci pokazuju da dva lijeka mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Kod svakog bolesnika potrebno je procijeniti da li je korist istovremene uporabe veća od rizika. Potrebno je provesti određene postupke kako bi se procijenila korist i minimizirala toksičnost koja nastaje kao rezultat istovremene uporabe ovih lijekova. Spomenuti postupci uključuju pažljivo praćenje bolesnika, prilagodbe doza, odabir alternativnih lijekova.
X	Izbjegavati kombinaciju	Podaci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Rizik povezan s istovremenom uporabom ovih lijekova u većini slučajeva je veći od koristi. Ovi lijekovi se uglavnom smatraju kontraindiciranim.

4. REZULTATI

4.1. DEMOGRAFSKI PODACI

U ovom istraživanju sudjelovalo je 153 pacijenata, od toga 80 (52,3%) žena i 73 (47,7%) muškaraca. Prosječna dob ispitanika je 65,5 godina, a prosječan broj drugih istovremeno primjenjivanih lijekova je 3,99.

Tablica 11. Demografski podaci

Ukupan broj pacijenata	153
Dob/god	
Srednja vrijednost	65,5
Raspon vrijednosti (min – max)	41 - 84
Spol (broj pacijenata, %)	
Muškarci	73 (47,7)
Žene	80 (52,3)
Broj drugih propisanih lijekova	
Srednja vrijednost	3,99
Raspon vrijednosti (min – max)	1 - 11

4.2. INTERAKCIJE STATINA

Identificirane su 62 klinički značajne interakcije, od toga 46 (74,2%) C stupnja i 16 (25,8%) D stupnja. Interakcije X stupnja nisu utvrđene. Potencijalne klinički značajne interakcije statina utvrđene u terapiji 34 % ispitanika. Kod 42 (27,5 %) ispitanika utvrđeno je postojanje jedne interakcije sa statinom. U 10 (6,5 %) ispitanika zabilježene su dvije klinički značajne interakcije sa statinom.

Tablica 12. Interakcije statina

INTERAKCIJE (broj)	62	Broj pacijenata, n (%)
C, n (%)	46 (74,2)	41 (26,8)
D, n (%)	16 (25,8)	15 (9,8)
X, n (%)	0	0

Skraćenice: Oznaka C - Potrebno je pratiti bolesnika tijekom liječenja, Oznaka D - Razmisliti o prilagodbi terapije, Oznaka X - Izbjegavati kombinaciju

4.3. KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE POJEDINIH STATINA

Tablica 13. Klinički značajne interakcije statina

STATIN	Pacijenti			
	n (%)	C	D	X
ATORVASTATIN	92 (60,1)	30	5	0
SIMVASTATIN	35 (22,9)	7	11	0
ROSUVASTATIN	24(15,7)	9	0	0
FLUVASTATIN	2 (1,3)	0	0	0

U farmakoterapijama ispitanika pobrojana su četiri korištena statina: atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, fluvastatin. To su ujedno i svi statini registrirani u Republici Hrvatskoj u 2013. godini. Najviše interakcija je zabilježeno s atorvastatinom, najpropisivanijim statinom u RH 2013. godine, a bio je prisutan u terapiji kod 60,1 % ispitanika. Pobrojano je 30 interakcija C stupnja i 5 interakcije D stupnja. Kod simvastatina je zabilježeno više interakcija D stupnja i to njih 11, dok je 7 interakcija bilo C stupnja kliničke značajnosti, a koristilo ga je 22,9 % ispitanika. Kod rosuvastatina je zabilježeno 9 interakcija C stupnja, a prisutan je u terapiji 15,7 % ispitanika. Fluvastatin je koristilo samo dvoje ispitanika, a klinički značajne interakcije s njim nisu zabilježene. U 10 (6,5 %) ispitanika zabilježene su čak po dvije klinički značajne interakcije sa statinom. Ukupna učestalost interakcija statina u skupini ispitanika iznosila je 34 %.

4.4. NAJČEŠĆE PARALELNO KORIŠTENI LIJEKOVI UZ STATIN

Tablica 14. Najčešće korišteni lijekovi uz statin

Paralelno korišteni lijekovi sa statinima	Broj pacijenata (%)
Beta blokatori	64 (41,8)
ACE inhibitori	63 (41,2)
Oralni antidijabetici	52 (33,9)
Blokatori kalcijevih kanala	47 (30,7)
Tiazidi	34 (22,2)
Antagonisti angiotenzina II	21 (13,7)
Diuretici niskog praga	20 (13,1)
Inhibitori protonske pumpe	17 (11,1)
NSAID	16 (10,5)
Ostali hipolipemici	13 (8,5)
Inzulini	13 (8,5)
Antagonisti H2 receptora	12 (7,8)
Diuretici Henleove petlje	12 (7,8)
Antihipertenzivi	10 (6,5)
Klopidogrel	9 (5,9)
Antibiotici	8 (5,2)
Varfarin	8 (5,2)
Alopurinol	6 (3,9)
Levotiroksin	6 (3,9)

Najčešće korišteni lijekovi uz statine su lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav, što je i za očekivati jer su hiperlipidemija i srčane bolesti međusobno usko povezane. Relativno je visok postotak pacijenata (33,9%), koji su uz statine koristili i oralne antidijabetike.

4.5. NAJČEŠĆE KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE, MEHANIZAM NASTAJANJA

Najviše je zabilježenih interakcija statina s inhibitorima protonske pumpe i to njih 17 (Tablica 15.). Najčešće su prisutne interakcije stupnja C, njih 46, dok je interakcija stupnja D bilo 16. Prema mehanizmu nastanka, interakcije statina su farmakokinetičke te uključuju inhibiciju CYP enzima i/ili P-glikoproteina (Tablica 16.).

Tablica 15. Najčešće klinički značajne interakcije u propisanoj farmakoterapiji ispitanika

Lijek	Skupina lijekova	Statin u interakciji	Broj, n	Ukupno interakcija	Kategorija interakcije
pantoprazol	Inhibitor protonske pumpe	atorvastatin	9	16	C
		simvastatin	3		C
		rosuvastatin	4		C
amlodipin	Blokator kalcijevih kanala	simvastatin	9	9	D
ranitidin	Antagonist H2 receptora	atorvastatin	7	7	C
sitagliptin	Inhibitor dipeptidil peptidaze 4	atorvastatin	3	5	C
		simvastatin	2		C
amiodaron	Antiariitmik	atorvastatin	4	5	D
		simvastatin	1		D
karvedilol	Blokator alfa- i beta- receptora	atorvastatin	3	3	C
varfarin	Antikoagulans	rosuvastatin	1	2	C
		simvastatin	1		C
verapamil	Blokator kalcijevih kanala	atorvastatin	1	2	D
		simvastatin	1		D
linagliptin	Inhibitor dipeptidil peptidaze 4	atorvastatin	2	2	C
kalcijev karbonat	Kalcij	simvastatin	1	2	C
		rosuvastatin	1		
klopidogrel	Inhibitor agregacije trombocita	rosuvastatin	2	2	C
esomeprazol	Inhibitor protonske pumpe	rosuvastatin	1	1	C
loperamid	Antidijaroik	atorvastatin	1	1	C
metildigoksin	Kardiotonik	atorvastatin	1	1	C
risperidon	Antipsihotik	atorvastatin	1	1	C
spironolakton	Antagonist aldosterona	atorvastatin	1	1	C
ciprofloksacin	Kinolonski antimikrobik	atorvastatin	1	1	C

Tablica 16. Vrsta i mehanizam interakcije statina

LIJEK KOJI ULAZI U INTERAKCIJU	STATIN	INTERAKCIJA	MEHANIZAM INTERAKCIJE
PANTOPRAZOL/ ESOMEPRAZOL	ATORVASTATIN SIMVASTATIN ROSUVASTATIN	Povećan rizik od miopatije/rabdomiolize zbog porasta serumske koncentracije statina	Točan mehanizam nije jasan (moguća kompetitivna inhibicija CYP3A enzima)
AMLODIPIN	SIMVASTATIN	Povećan rizik od miopatije/rabdomiolize zbog smanjenog metabolizma simvastatina	Točan mehanizam nije jasan (moguća kompetitivna inhibicija CYP3A enzima)
RANITIDIN	ATORVASTATIN	Moguć povećan učinak ranitidina	P - glikoprotein
SITAGLIPTIN/ LINAGLIPTIN	ATORVASTATIN SIMVASTATIN	Mogućnost pojave hipoglikemije kod istovremene primjene sa atorvastatinom	Točan mehanizam nije jasan
AMIODARON	ATORVASTATIN SIMVASTATIN	Povećan rizik od miopatije/rabdomiolize zbog smanjenog metabolizma atorvastatina i simvastatina	P - glikoprotein
KARVEDILOL	ATORVASTATIN	Moguć povećan učinak i atorvastatina i karvedilola (oboje su i supstrati i inhibitori Pgp-a)	P - glikoprotein
VARFARIN	ROSUVASTATIN SIMVASTATIN	Potencijalno povećanje INR-a	Kompeticija za vezna mjesta na proteinima
VERAPAMIL	ATORVASTATIN SIMVASTATIN	Povećan rizik od miopatije/rabdomiolize zbog smanjenog metabolizma atorvastatina i simvastatina . Atorvastatin može povećati serumsku koncentraciju verapamila.	CYP3A4 enzim
KALCIJEV- KARBONAT	SIMVASTATIN ROSUVASTATIN	Smanjen učinak statina.	keliranje Ca sa statinom u gastrointestinalnom traktu
KLOPIDOGREL	ROSUVASTATIN	Povećan rizik od miopatije i rabdomiolize kod istovremene primjene rosuvastatina .	Mehanizam nejasan
LOPERAMID	ATORVASTATIN	Povećan učinak loperamida	P - glikoprotein
METILDIGOKSIN	ATORVASTATIN	Povećanje Cmax digoksina za 20 % i AUC za 15%, kada se istovremeno primjenjuje atorvastatin u dozi od 80 mg. Lagano povišenje koncentracije uz primjenu simvastatina .	Točan mehanizam nije jasan (pretpostavljeni mehanizam preko P – glikoproteina)
RISPERIDON	ATORVASTATIN	Povećan učinak risperidona.	
SPIRONOLAKTON	ATORVASTATIN	Atorvastatin može povećati toksične učinke spironolaktona.	Aditivni učinci na redukciju endogene steroidne aktivnosti
CIPROFLOKSACIN	ATORVASTATIN	Povećan učinak ciprofloksacina.	P - glikoprotein

4.6. UČESTALOST INTERAKCIJA STATINA KOD ISPITANIKA U ODNOSU NA SPOL I BROJ ISTODOBNO KORIŠTENIH LIJEKOVA

U ispitivanom uzorku pacijenata više je bilo žena (52,3%) , dok su muškarci koristili prosječno veći broj lijekova uz statine (4,3 vs 3,8) te imali veći broj i učestalost interakcija lijekova sa statinima, u odnosu na žene (Tablica 17.).

Tablica 17. Učestalost interakcija statina kod ispitanika u odnosu na spol i broj istodobno korištenih lijekova

Broj pacijenata	153	
	muškarci	žene
Broj pacijenata	73 (47,7)	80 (52,3)
Prosječna dob, god (min-max)	65,3 (50 – 83)	65,7 (41 – 84)
Prosječan broj drugih paralelno korištenih lijekova	4,3	3,8
Prosječan broj interakcija po ispitaniku	0,5	0,4
Broj interakcija, ukupno	33	29
C	24	22
D	9	7
X	0	0

5. RASPRAVA

Prema podacima HALMED-a, u 2013. godini čak tri statina nalaze se među 50 najkorištenijih lijekova i to atorvastatin na 6. mjestu, simvastatin na 19. mjestu i rosuvastatin na 22. mjestu (5). Statini su danas često prisutni u politerapiji liječenja i prevencije kardiovaskularnih bolesti, pa je nužno obratiti pozornost na interakcije statina s drugim lijekovima (83). Klinički značajne interakcije su one interakcije čije posljedice izazivaju klinički značajnu promjenu odgovora pacijenta na primjenjenu terapiju, u smislu smanjenja, povećanja, ubrzavanja ili usporavanja farmakološkog učinka lijeka, dovode do povećanja intenziteta i učestalosti nuspojava ili čak nastanka novih te intoksikacije. Potrebne intervencije u cilju sprečavanja posljedica klinički značajnih interakcija variraju prema stupnju značajnosti od dodatnog nadziranja bolesnika, prilagodbe terapije u smislu doza, intervala doziranja ili čak zamjene jednog lijeka drugim do nužne zamjene propisanog lijeka drugim prikladnijim, s kojim određeni lijek neće stupati u klinički značajnu interakciju.

Ovim istraživanjem zabilježene su 62 klinički značajne interakcije, od čega 46 C stupnja i 16 D stupnja. Incidencija interakcija statina u uzorku ispitanika iznosila je 34 %, s tim da je bila veća kod muškaraca u odnosu na žene. Najveći broj ispitanika koristio je atorvastatin, njih 92 (60,1 %), što potvrđuje činjenicu da je najpropisivaniji statin u 2013. godini, kod kojeg je prema tome i zabilježeno najviše klinički značajnih interakcija. Identificirane su 35 klinički značajne interakcije sa atorvastatinom, od čega je 5 D stupnja. Atorvastatin je lipofilan lijek koji ima poluvrijeme eliminacije 14 sati pa se može koristiti u bilo koje doba dana i od svih statina se najmanje izlučuje bubrezima, no supstrat je CYP3A4 enzima, pa inhibitori tog enzima dovode do njegove povećane koncentracije u plazmi i većeg rizika za nuspojave. Kod simvastatina je zabilježeno više interakcija D stupnja (11 interakcija), a 7 interakcija je C stupnja. Simvastatin je također supstrat CYP3A4 enzima. Kod rosuvastatina je utvrđeno 9 interakcija C stupnja, a u terapiji ga je imalo 15,7 % ispitanika. Simvastatin je pokazao najveći potencijal za izazivanje klinički značajnih interakcija u propisanoj terapiji. S fluvastatinom nije zabilježena niti jedna interakcija. Da bi se izbjegle potencijalne interakcije statina, bitno je poznavati njihovu farmakodinamiku i farmakokinetiku, te je potrebno pristupiti individualizaciji terapije pacijenata s obzirom na široku primjenu statina.

Atorvastatin i simvastatin su duže na tržištu i odobreni su i za primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja pa su stoga i najpropisivaniji. Rosuvastatin je relativno nov na tržištu (od 2003. godine), a tek 2010. godine je odobren za primarnu prevenciju.

Rosuvastatin ima najsnažniji učinak na sniženje serumskih lipida, dok fluvastatin ima najslabiji učinak.

Učestalost interakcija statina kod ispitanika u odnosu na spol se nije mnogo razlikovao, nešto je malo više interakcija zabilježeno kod muškaraca, ali kod njih je zabilježeno i više paralelno korištenih lijekova. Učestalost interakcija statina kod muškaraca je 38 %, a kod žena 31 %.

Najčešće interakcije su zabilježene sa pantoprazolom, amlodipinom, ranitidinom, sitagliptinom i amiodaronom.

Inhibitori protonske pumpe povećavaju serumsku koncentraciju statina. Najviše interakcija zabilježeno je s lijekovima koji se koriste za poremećaje kiselosti, s inhibitorima protonske pumpe čak 17 interakcija. Iz prikaza jednog slučaja interakcija se pripisuje esomeprazolom izazvanoj inhibiciji P-glikoproteina, što dovodi do smanjenog istjecanja atorvastatina iz stanice (84). Pantoprazol je najupotrebljavaniji inhibitor protonske pumpe u Republici Hrvatskoj, a 2013. godine bio je među deset najpropisivanijih lijekova u Republici Hrvatskoj. Pantoprazol i ranitidin su u Hrvatskoj lijekovi koje je moguće izdati i bez recepta u ljekarni. Potrebno je pratiti pacijenta na terapiji statina i inhibitora protonske pumpe. Interakcija ranitidina i atorvastatina se javlja preko P-glikoproteina, aktivnog transportnog proteina vezanog za staničnu membranu koji se nalazi u različitim stanicama i tkivima i koristi ATP kao izvor energije. Atorvastatin može povećati serumsku koncentraciju ranitidina, a time i njegov učinak (82, 86). S obzirom na njihov bezreceptni režim i raširenu primjenu, zastupljenost ove interakcije je još i veća. Iz ovoga se može zaključiti koliko je uvođenje registra bezreceptnih lijekova nužno i korisno.

Amlodipin (blokator kalcijevih kanala) može povećati serumsku koncentraciju simvastatina i dovodi do interakcije D stupnja značajnosti zbog čega je potrebno ili izbjegavati istovremenu upotrebu ili prilagoditi dozu simvastatina. Mehanizam ove interakcije nije posve jasan ali može uključivati kompeticiju za CYP3A4 enzim čiji su i amlodipin i simvastatin supstrati. Neke smjernice sugeriraju da u koliko se amlodipin i simvastatin moraju zajednom primjenjivati, potrebno je ograničiti dozu simvastatina na 20 mg. Sa verapamilom zabilježene su 2 interakcije D stupnja. Preporučuje se ograničiti dozu simvastatina kod istovremene primjene sa verapamilom i diltiazemom na 10 mg.

Sitagliptin je noviji lijek za snižavanje šećera u krvi i djeluje preko inkretinskog hormonskog sustava inhibirajući dipeptidil-peptidazu 4. Mehanizam interakcije sa statinima nije posve poznat. Postoje slučajevi u kojima istovremena primjena sitagliptina i simvastatina može biti uzrok mišićne boli (87), dok jedna studija provedena na 12 zdravih volontera ne pokazuje nikakve promjene u farmakokinetici simvastatina kod istovremene primjene sitagliptina (88).

Amiodaron može usporiti metabolizam statina. Interakcija je D stupnja, pa je potrebno razmisliti o uporabi statina koji ne ulazi u interakciju, no ako se koriste zajedno potrebno je prilagoditi dozu statina. Dozu simvastatina u kombinaciji sa amiodaronom potrebno je ograničiti na 20 mg.

Kravedilol i atorvastatin ulaze u interakciju preko P-glikoproteina čiji su ujedno i supstrati i inhibitori. Oprez je potreban jer zbog interakcije može doći do povećanja koncentracije oba lijeka.

Statini također mogu povećati koncentraciju varfarina i time dovesti do povećanog antikoagulantnog učinka, no ta interakcija nije klinički značajna sa atorvastatinom, pa bi on trebao biti lijek izbora. Potreban je poseban oprez jer je varfarin lijek uske terapijske širine.

Klopidogrel može uzrokovati povećanje koncentracije rosuvastatina, pa je potrebno ograničiti dozu rosuvastatina na 20 mg.

Dvije klinički značajne interakcije su zabilježene sa kalcijevim karbonatom, što je moguće izbjeći time da se uzima minimalno dva sata prije ili poslije uzimanja statina. Jedna klinički značajna interakcija je zabilježena sa spirionolaktonom, lopeparamidom, metildigoksinom, ciprofloksacinom i risperidonom.

S obzirom da su statini rijetko zasebna terapija, već dio politerapije, i da je kod 153 pacijenata utvrđeno čak 62 klinički značajne interakcije, koje traže ili praćenje terapije ili prilagodbu terapije, veoma je bitan oprez kod izdavanja lijekova pacijentima, isto tako je važno identificirati svaku interakciju, dokumentirati i pratiti pacijenta na terapiji. Interakcije se rijetko dokumentiraju pa je teško i istražiti interakcije koje mogu dovesti do nekih ozbiljnijih neželjenih nuspojava.

Programski sustavi kao što je ljekarnička verzija Lexicompa mogu pridonjeti boljem praćenju terapije pogotovo u javnim ljekarnama, a uz pojedinačno savjetovanje pacijenta, te bolji

odnos liječnik – ljekarnik može se postići bolji učinak terapije uz izbjegavanje štetnih i opasnih interakcija lijekova.

6. ZAKLJUČAK

U ovo retrospektivno istraživanje uključeno je 153 pacijenta, prosječne dobi 65,5 godina iz javne ljekarne koji redovito podižu svoju terapiju u koju imaju uključen statin. Zabilježene su 62 potencijalne klinički značajne interakcije, od toga 46 (74,2 %) C stupnja i 16 (25,8 %) D stupnja. Kod 42 (27,45 %) ispitanika utvrđeno je postojanje barem jedne interakcije sa statinom. U 10 (6,5 %) ispitanika zabilježene su po dvije klinički značajne interakcije sa statinom. Prosječan broj paralelno korištenih lijekova uz statin, je 4. Učestalost interakcija statina kod ispitanika je 34 %.

Atorvastatin je najkorišteniji statin, u 60,1 % ispitanika i najviše je interakcija zabilježeno s njim. Najčešće paralelno propisivani lijekovi su beta blokatori, ACE inhibitori, oralni antidijabetici, blokatori kalcijevih kanala i tiazidi. Najviše interakcija statina zabilježeno je s pantoprazolom, amlodipinom, ranitidinom, sitagliptinom i amiodaronom. S obzirom na veći broj zapaženih klinički značajnih interakcija statina s drugim lijekovima, potreban je poseban oprez kod izdavanja terapije u kojoj se nalazi statin jer kod interakcija C i D stupnja potrebno je provoditi dodatne radnje u svrhu izbjegavanja nepoželjnih reakcija.

Zbog stalnog porasta potrošnje statina ispitivanje pojavnosti klinički značajnih interakcija je važno u planiranju i provođenju farmaceutske skrbi. Ljekarnik je zadnja kontrola prije primjene lijeka i time ima važnu ulogu u praćenju i prepoznavanju interakcija i nuspojava.

Terapija statinima je dugotrajna pa i doživotna i u pravilu je dio politerapije, što značajno povećava rizik od interakcija lijekova. Statini ulaze u brojne interakcije, a neki od lijekova s kojima ulaze u interakciju su i lijekovi koji se nalaze i u bezreceptnom režimu izdavanja, kao pantoprazol, ranitidin i loperamid. Farmaceut kao savjetnik pri odabiru bezreceptnog lijeka, morao bi voditi računa o potencijalnim interakcijama takvih lijekova sa statinima, u cilju prevencije ozbiljnih posljedica.

7. LITERATURA

1. Cardiovascular diseases;
http://www.who.int/topics/cardiovascular_diseases/en/, pregledano 22.09.2014.
2. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj;
<http://hzjz.hr/sluzbe/sluzba-za-epidemiologiju/odjel-za-nadzor-i-istrazivanje-ne-zaraznih-bolesti/odsjek-za-srcano-zilne-bolesti/>, pregledano 22.03.2014.
3. Bergman Marković B, Vrdoljak D, Kranjčević K i sur. Continental-Mediterranean and rural- urban differences cardiovascular risk factors in Croatian population. *Croat Med J.* 2011;52:566-75.
4. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G i sur. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769-818.
5. https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/publications/DYSLIPguidelines-dyslipidemias-FT.pdf
6. Izvješće o prometu gotovih lijekova u Republici Hrvatskoj u 2013. godini
http://www.almp.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=promet_lijekova_2013, pregledano 23.09.2014.
7. Kokić S, Prašek M, Pavlić Renar I i sur. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix* 2011;96:8-34.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmakologija*, Zagreb: Golden marketing-tehnička knjiga, 2006, str. 306-311.
9. Mačešić B, Špehar B. Prevensija kardiovaskularnih bolesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. *SG/NJ* 2014;19:30-41.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380(9841):581–590.
11. Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem.* 2007;40:575-84.
12. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(5):484–493.
13. Frishman WH, Horn J. Statin-drug interactions: not a class effect. *Cardiol Rev.*

2008;16(4):205-12.

14. Wong GKC, Poon WS. The biochemical basis of hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors as neuroprotective agents in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Pharmaceuticals*. 2010;3(10):3186-3199.
15. Schachter, M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2005;19:117–125.
16. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors on CYP-mediated metabolism and GDR1-mediated transport. *Pharm Res*. 2006;23:506-512.
17. Ho RH, Tirona RG, Leake BF i sur. Drug and bille acid transporters in rosuvastatin hepatic uptake: function, expression and pharmacogenetics. *Gastroenterology*. 2006;130:1793-1806.
18. Olsson AG, Pears J, McKellar J i sur. Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol*. 2001;88:504–508.
19. Jones PH, Davidson MH, Stein EA i sur. for the STELLAR Study Group. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am. J. Cardiol*. 2003;92:152–160.
20. Black DM. A general assessment of the safety of HMG CoA reductase inhibitors (statins). *Curr. Atheroscler. Rep*. 2002;4:34–41.
21. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr. Control Trials Cardiovasc. Med*. 2001;2:205–207.
22. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97.
23. Deedwania P, Singh V, Davidson MH. Low high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular disease risk: an analysis of statin clinical trials. *Am J Cardiol*. 2009;104(10):3E-9E.
24. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I i sur. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(20):1301-7.
25. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN i sur. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative

- Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-96.
26. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9.
 27. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA i sur. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001-9.
 28. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-1357.
 29. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB i sur. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-30.
 30. Francetić I i suradnici. Farmakoterapijski priručnik 6. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada, 2010.
 31. Reiner Ž. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:19-28.
 32. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA i sur. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *The Lancet*. 2009; 373: 1175 – 1182.
 33. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rbdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:401-8.
 34. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rv Pharmacol Toxicol*. 2005;45:89-118.
 35. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109:39-43.
 36. Swenne CA. Beyond lipid lowering: pleiotropic effects of statins in heart failure. *Neth Heart J*. 2013;21:406-407.
 37. Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med*. 2008;14(1):37-44.
 38. Bonetta PO, Lermanc LO, Napolid C, Lermana A. Statin effects beyond lipid lowering - are they clinically relevant? *European Heart Journal*. 2003;24:225–248.

39. Fabijanić D. Pleiotropni učinci statina. *Medicus*. 2010;2:163-169.
40. Beltowski J. Statins and modulation of oxidative stress. *Toxicol Mech Methods*. 2005;15(2):61-92.
41. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998;97:1129-1135.
42. Mason RP, Walter MF, Jacob RF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on endothelial function: role of microdomains and oxidative stress. *Circulation*. 2004;109:34-41.
43. Harris MB, Blackstone MA, Sood SG i sur. Acute activation and phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:560-6.
44. Mervin C. Yoder. Human endothelial progenitor cells. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(7).
45. Gómez-Cerezo JF, Pagán-Muñoz B, López-Rodríguez M i sur. The role of endothelial progenitor cells and statins in endothelial function: a review. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2007;5(4):265-72.
46. Koh KK. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiovasc. Res*. 2000;47:648-659.
47. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
48. William PF. Linking inflammation and thrombosis: Role of C-reactive protein. *World J Cardiol*. 2010;2(11):365–369.
49. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: From cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des*. 2009;15(5):467–478.
50. Protecting the Heart: A Practical Review of the Statin Studies, <http://www.medscape.com/viewarticle/445150>, pregledano 24.10.2014.
51. Walker R, Edwards C. (Božikov V, Bačić Vrca V.) *Klinička farmacija i terapija*, Zagreb: Školska knjiga, 2004, str. 327-346.
52. World Health Organisation: Definition of an older or elderly person <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>, pregledano 31.10.2014.
53. United Nations: World Population Ageing 2013. <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2013.pdf>, pregledano 31.10.2014.
54. Popis stanovništva Republike Hrvatske 2011. Državni zavod za statistiku. Zagreb, 2011.

55. Duraković Z. Lijekovi u starijoj životnoj dobi. U: Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik, 6 izd., Medicinska naklada, Zagreb, 2010.
56. Mirošević Skvrce N, Macolić Šarinić V, Mucalo I i sur. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J.* 2011 Oct; 52(5): 604–614.
57. Tulner LR, Frankfort SV, Gijssen GJ i sur. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs Aging.*2008;25(4):343-55.
58. Bays, H. Statin safety: an overview and assessment of the data. *Am J Cardiol.* 2005;97:6C-26C.
59. Staffa JA, Cheng J i Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med.* 2002;346:539–540.
60. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D i sur. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid – lowering drugs. *JAMA.* 2004;292:2585-2590.
61. Nakai D, Nakagomi R, Furuta Y i sur. Human liver-specific organic anion transporter, LST-1, mediates uptake of pravastatin by human hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;297:861–867.
62. 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;112:71–105.
63. Tachibana-Iimori R, Tabara Y, Kusuhara H i sur. Effect of genetic polymorphism of OATP-C (SLCO1B1) on lipid-lowering response to HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004;19: 375–380.
64. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic – pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:343-70.
65. Sažetak opisa svojstava lijeka: Statex 10 mg tablete
<http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-01-206.pdf>, pregledano 11.11.2014.
66. Sažetak opisa svojstava lijeka: Sortis 10 mg tablete
<http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-02-298.pdf>, pregledano 11.11.2014.
67. <http://www.drugs.com/cdi/cholestyramine-powder.html>, pregledano 18.03.2015.

68. Ziviani L, Da Ros L, Squassante L i sur. The effects of lacidipine on the steady/state plasma concentrations of simvastatin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51(2):147-52.
69. Choi DH, Shin WG, Choi JS. Drug interaction between oral atorvastatin and verapamil in healthy subjects: effects of atorvastatin on the pharmacokinetics of verapamil and norverapamil. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:445-449.
70. Strandell J, Bate A, Hagg S, Edwards IR. Rabdomyolysis a result of azithromycin and statins: an unrecognized interaction. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68:427-34.
71. Sažetak opisa svojstava lijeka: Coupet 10 mg filmom obložene tablete
<http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-01-297.pdf>, pregledano 18.03.2015.
72. Pinheiro LF, França CN, Izar MC, i sur. Pharmacokinetic interactions between clopidogrel and rosuvastatin: effects on vascular protection in subjects with coronary heart disease. *Int J Cardiol.* 2012;158(1):125-9.
73. Neubauer H, Gundesdogan B, Hanefeld C, i sur. Lipofilic statins Interfere with the Inhibitory effects of clopidogrel on platelet function – a Flow Cytometry Study. *Eur Heart J.* 2003;24:1744-9.
74. Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel Is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos.* 2003;31:53-9.
75. Hickmott H, Wynne H, Kamali F. The effect of simvastatin co-medication on warfarin anticoagulation response and dose requirements. *Thromb Haemost.* 2003;89(5):949-50.
76. Kline SS, Harrell CC. Potential warfarin-fluvastatin interaction. *Ann Pharmacother.* 1997;31(6):790.
77. Stern R, Abel R, Gibson GL, Besserer J. Atorvastatin does not alter the anticoagulant activity of warfarin. *J Clin Pharmacol.* 1997;37(11):1062-4.
78. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:565–581.
79. Sažetak opisa svojstava lijeka: Lescol XL 80 mg tablete s produljenim oslobađanjem
<http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-01-245.pdf>, pregledano 20.03.2015.
80. Corsini A, Bellosta S, Davidson MH. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. *Am J Cardiol.* 2005;96:44K-49K.

81. González Santos P. The combinations of statins and fibrates: pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Investig Arterioscler*. 2014; Suppl 1:7-11.
82. <http://www.interakcije.com/usdocs/Lexi-letak-uputstva-15-05-2012-final.pdf>, pregledano 23.03.2015.
83. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K i sur. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. 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;14 Suppl 2:E1-40.
84. Sipe BE, Jones RJ, Bokhart GH. Rhabdomyolysis causing AV blockade due to possible atorvastatin, esomeprazole and clarithromycin interaction. *Ann Pharmacother*. 2003;37(6):808-11.
85. Ho RH, Kim RB. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(3):260-77.
86. Leslie EM, Deeley RG, Cole SP. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;204(3):216-37.
87. Kao DP, Kohrt HE, Kugler J. Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use. *Diabet Med*. 2008;25(10):1229-30.
88. Bergman AJ, Cote J, Maes A i sur. Effect of sitagliptin on the pharmacokinetics of simvastatin. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(4):483-8.